

СУЧАСНА ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ



Доповідачка:
студентка 3 курсу 3 медичного факультету, група 11301п
Гришина Катерина

Науковий керівник:
д.мед.н., доцент кафедри фармакології
Гнатюк Валерія Валеріївна

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

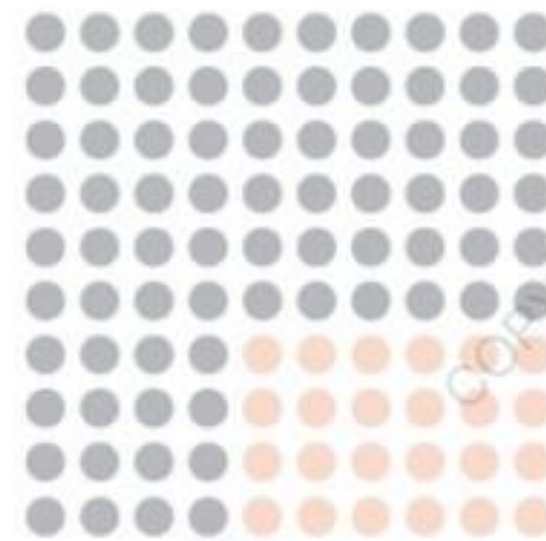
Астма - гетерогенне неінфекційне хронічне захворювання, яке характеризується хрипами, задишкою, кашлем і стисненням у грудях.

Приблизно у 4–17% пацієнтів спостерігається тяжка астма — форма, пов'язана з підвищеною смертністю, зниженням якості життя та збільшенням витрат на охорону здоров'я.



GINA DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients

Diagnosis and Management



24%

High intensity treatment
= high dose ICS-LABA
or medium dose
ICS-LABA + OCS)



17%

difficult-to-treat asthma
= high intensity treatment
+ poor symptom control

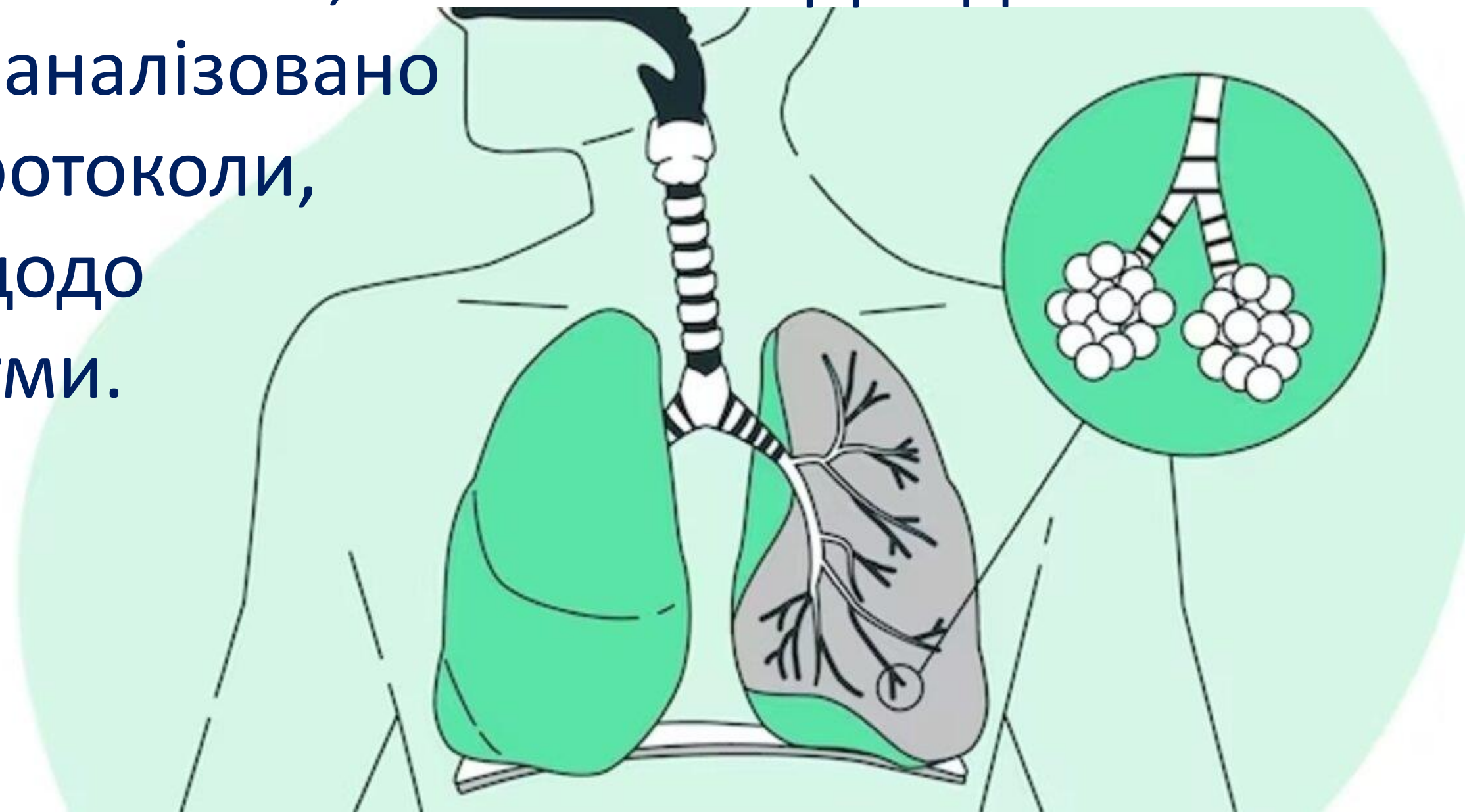


3.7%

severe asthma
= high intensity treatment
+ poor symptom control
+ good adherence and
inhaler technique

Мета: дослідити сучасні лікарські засоби патогенетичної терапії бронхіальної астми.

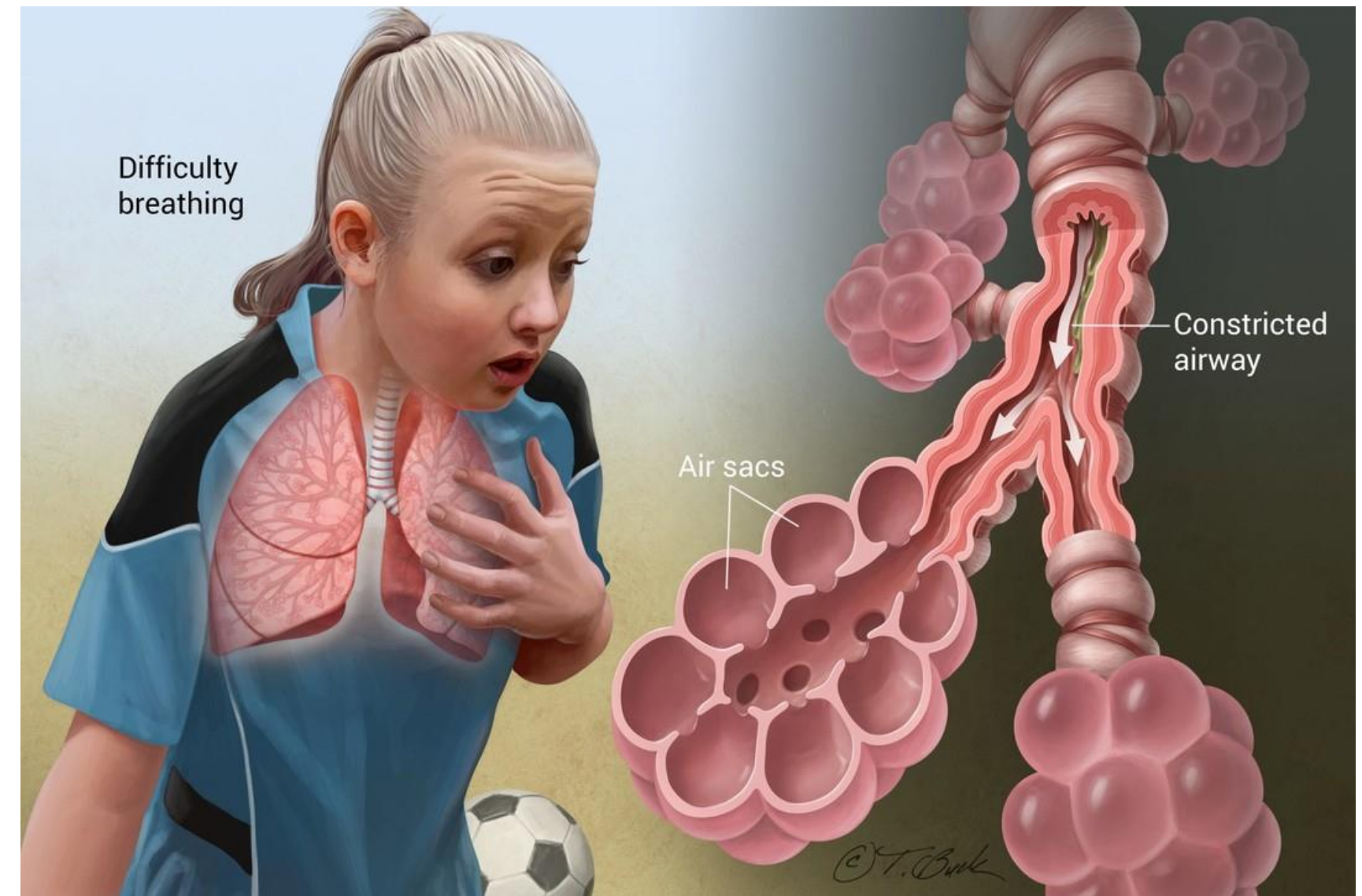
Матеріали та методи. Було проведено інформаційний пошук та аналіз наукової літератури щодо патогенезу та сучасних методів лікування бронхіальної астми біотехнологічними препаратами на платформах PubMed, Google Scholar, FreeFullPDF. Для досягнення поставленої мети було проаналізовано державні та міжнародні протоколи, рекомендації, настанови щодо лікування бронхіальної астми. Використовували методи пошуку, аналізу, узагальнення.



БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Згідно з рекомендаціями Американського торакального товариства /Європейського респіраторного товариства (ATS/ERS), астма може бути визначена як важка, якщо для її лікування потрібні високі дози інгаляційних кортикостероїдів та другий контролюючий агент (який може включати пероральний кортикостероїд).

У пацієнтів з астмою клінічні цілі включають зниження частоти загострень, покращення контролю симптомів та скорочення використання пероральних кортикостероїдів.



Етіологія БА. Найбільш поширені причини бронхіальної астми:

- Алергени. Пацієнти, що страждають від алергічного риніту або атопічного дерматиту, мають в 3-5 разів вищий ризик захворіти на бронхіальну астму. І навпаки: бронхіальна астма може спровокувати алергією на певні подразники.
- Спадкова схильність. Якщо хтось із ваших родичів хворів на астму, то ви автоматично відноситеся до групи ризику.
- Шкідливі умови праці: вплив хімічних подразників, особливо на робочому місці.
- Низька вага при народженні та/або куріння матері під час вагітності.
- Часті респіраторні захворювання.

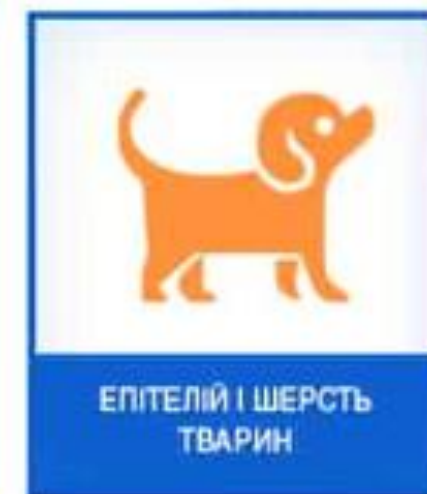
•Бета-блокатори також можуть стати причиною бронхіальної астми.

•Ожиріння.

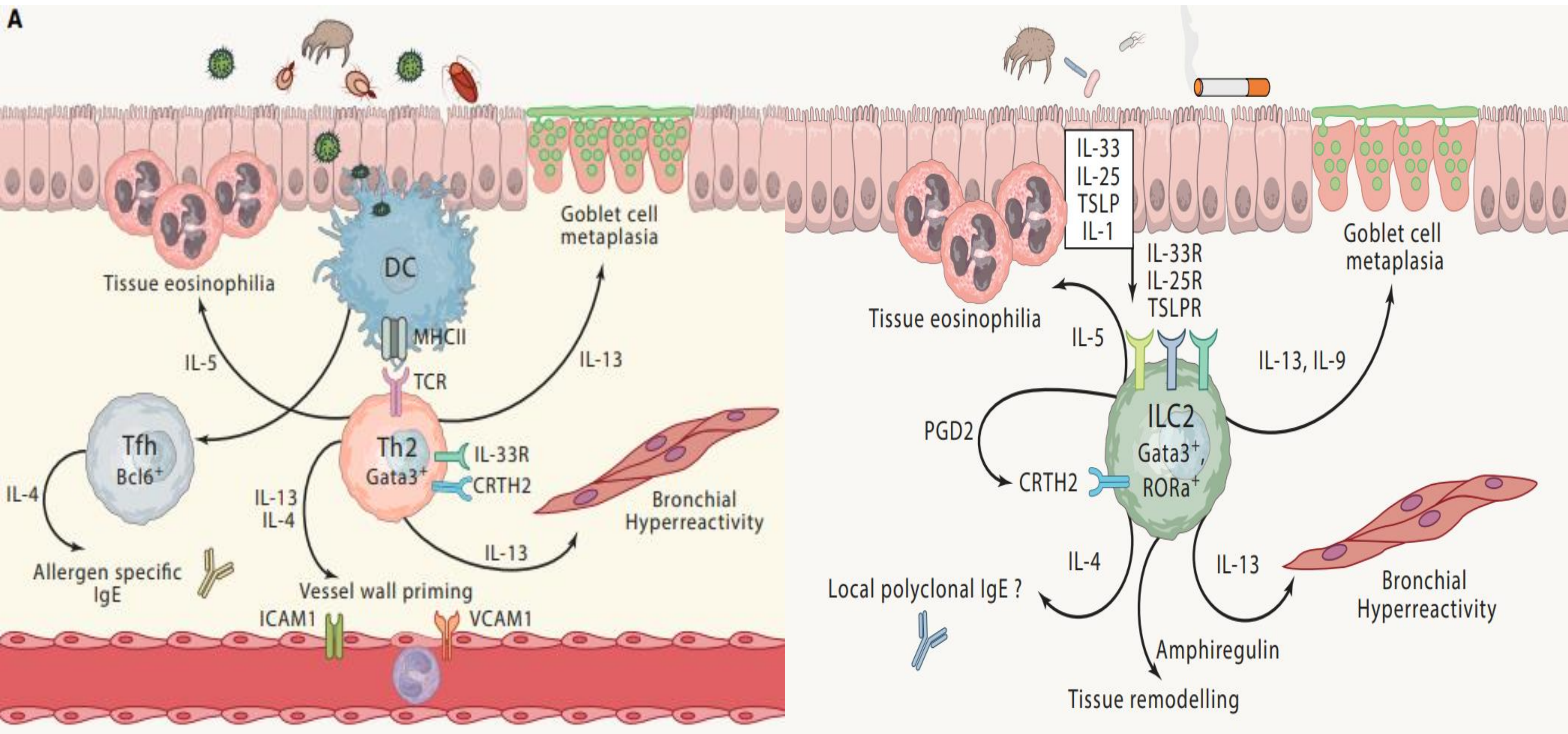
•Низька фізична активність.

•Домашні алергени (пил, пилові кліщі, пліснява), домашні тварини (шерсть, пір'я, слина тощо), таргани і засоби побутової хімії.

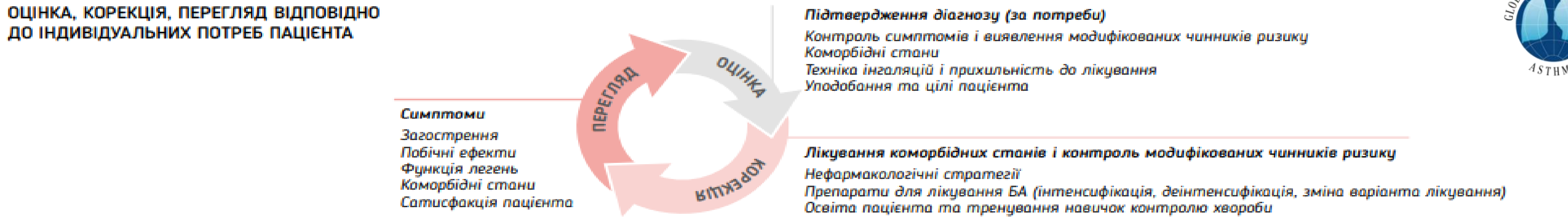
•Несприятливі погодні умови (холодне повітря), сильне емоційне та фізичне навантаження.



ПАТОГЕНЕЗ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

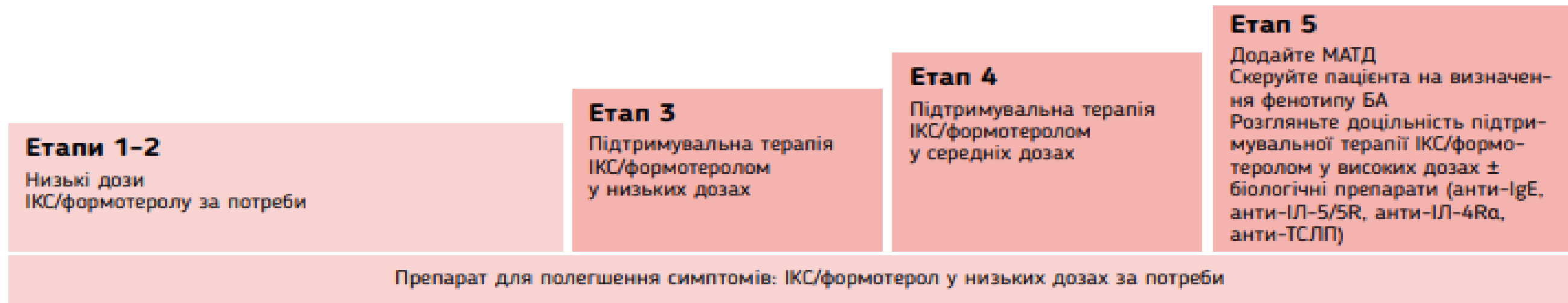


ОЦІНКА, КОРЕКЦІЯ, ПЕРЕГЛЯД ВІДПОВІДНО
ДО ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПОТРЕБ ПАЦІЄНТА



Варіант 1.

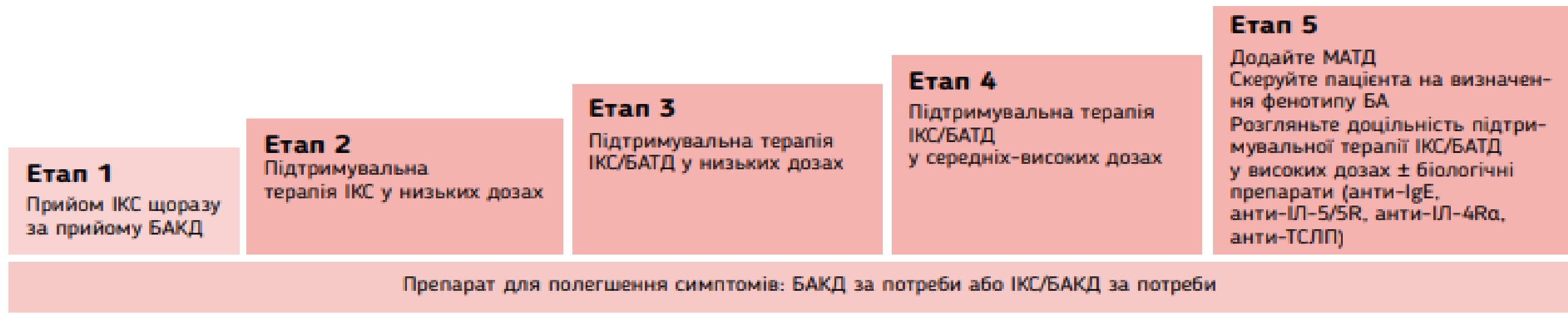
Оптимальні препарати для контролю хвороби та полегшення симптомів
Застосування комбінації ІКС/формотерол як препарату для полегшення симптомів зменшує ризик загострень порівняно із застосуванням БАКД з аналогічною метою, а також є простішим режимом лікування



Див.
алгоритм
GINA
для
лікування
тяжкої
астми

Варіант 2.

Альтернативні препарати для контролю хвороби та полегшення симптомів
Перед тим, як призначити режим із застосуванням БАКД як препарату для полегшення симптомів, з'ясуйте, чи пацієнт може бути прихильним до щоденного застосування препарату для контролю хвороби



Інші можливі препарати для контролю симптомів
(обмежені показання або менша кількість доказів ефективності чи безпеки застосування)

Низькі дози ІКС за кожного прийому БАКД, або щоденний прийом АЛТР, або додавання сублінгвальної імунотерапії алергеном кліщів домашнього пилу	Середні дози ІКС, або щоденний прийом АЛТР, або додавання сублінгвальної імунотерапії алергеном кліщів домашнього пилу	Додавання МАТД, або АЛТР, або сублінгвальної імунотерапії алергеном кліщів домашнього пилу, або перехід на високі дози ІКС	Додавання азитроміцину (для дорослих) або АЛТР. Як засіб відчаю розгляньте додавання пероральних кортикостероїдів у низьких дозах, але врахуйте побічні ефекти
---	--	--	--

Примітки: МАТД – антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії; ТСЛП – тимічний стромальний лімфопоетин.

Рис. 1. Персоналізоване ведення дорослих і підлітків віком ≥ 12 років із БА

Класичне лікування БА

Інгаляційна терапія:

- інгаляційні бронхолітики (напр: Сальбутамол),
- інгаляційні кортикостероїди (Моментазон, Флутиказон),
- комбінації інгаляційних кортикостероїдів з бронхолітиками тривалої дії (формотерол + будесонід).

Пероральна терапія:

- системні глюкокортикостероїди (Бемедозон, Гідрокортизон),
- модифікатори лейкотрієнів.

	СТУПІНЬ 1		СТУПІНЬ 2	СТУПІНЬ 3	СТУПІНЬ 4	СТУПІНЬ 5
Базисна терапія першого вибору*****			Низькі дози ІКС	Низькі дози ІКС/БАТД**	Середні/високі дози ІКС/БАТД	Додаткова терапія, наприклад тіотропіум***, анти-IgE, анти-IL5*
Альтернативна базисна терапія	Розглянути низькі дози ІКС	АЛТП Низькі дози теофіліну*	Середні/високі дози ІКС, низькі дози ІКС + АЛТП (або + теофілін*)	Додати тіотропіум***, середні/високі дози ІКС + АЛТП (або + теофілін*)	Додати низькі дози ОКС	
Препарати для полегшення симптомів	БАКД на вимогу			БАКД на вимогу або низькі дози ІКС/формотерол****		

ОЦІНКА, КОРЕКЦІЯ, ПЕРЕГЛЯД ВІДПОВІДНО
ДО ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПОТРЕБ ПАЦІЄНТА

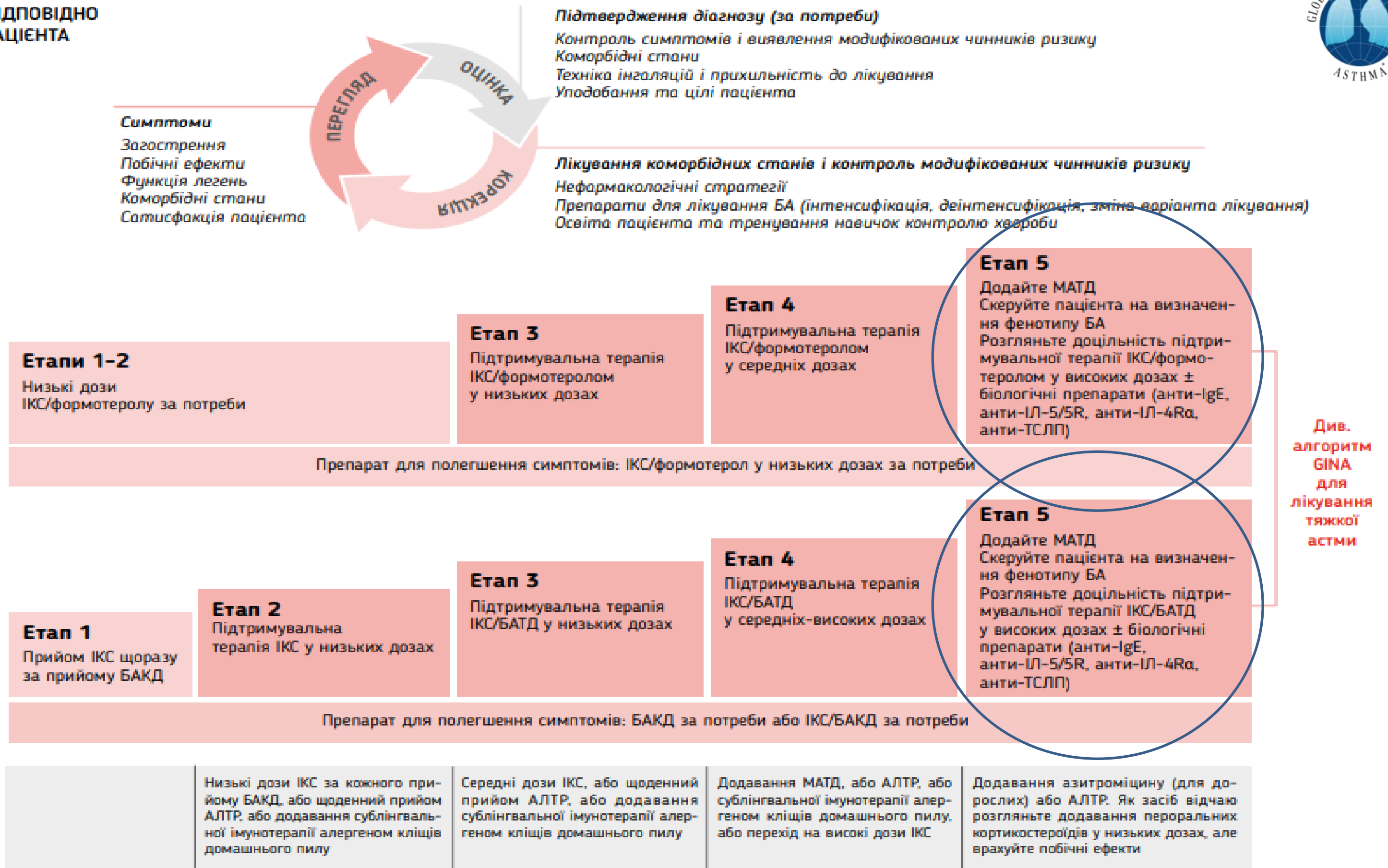
Варіант 1.

Оптимальні препарати для контролю хвороби та полегшення симптомів
Застосування комбінації ІКС/формотерол як препарату для полегшення симптомів зменшує ризик загострень порівняно із застосуванням БАКД з аналогічною метою, а також є простішим режимом лікування

Варіант 2.

Альтернативні препарати для контролю хвороби та полегшення симптомів
Перед тим, як призначити режим із застосуванням БАКД як препарату для полегшення симптомів, з'ясуйте, чи пацієнт може бути прихильним до щоденного застосування препарату для контролю хвороби

Інші можливі препарати для контролю симптомів
(обмежені показання або менша кількість доказів ефективності чи безпеки застосування)

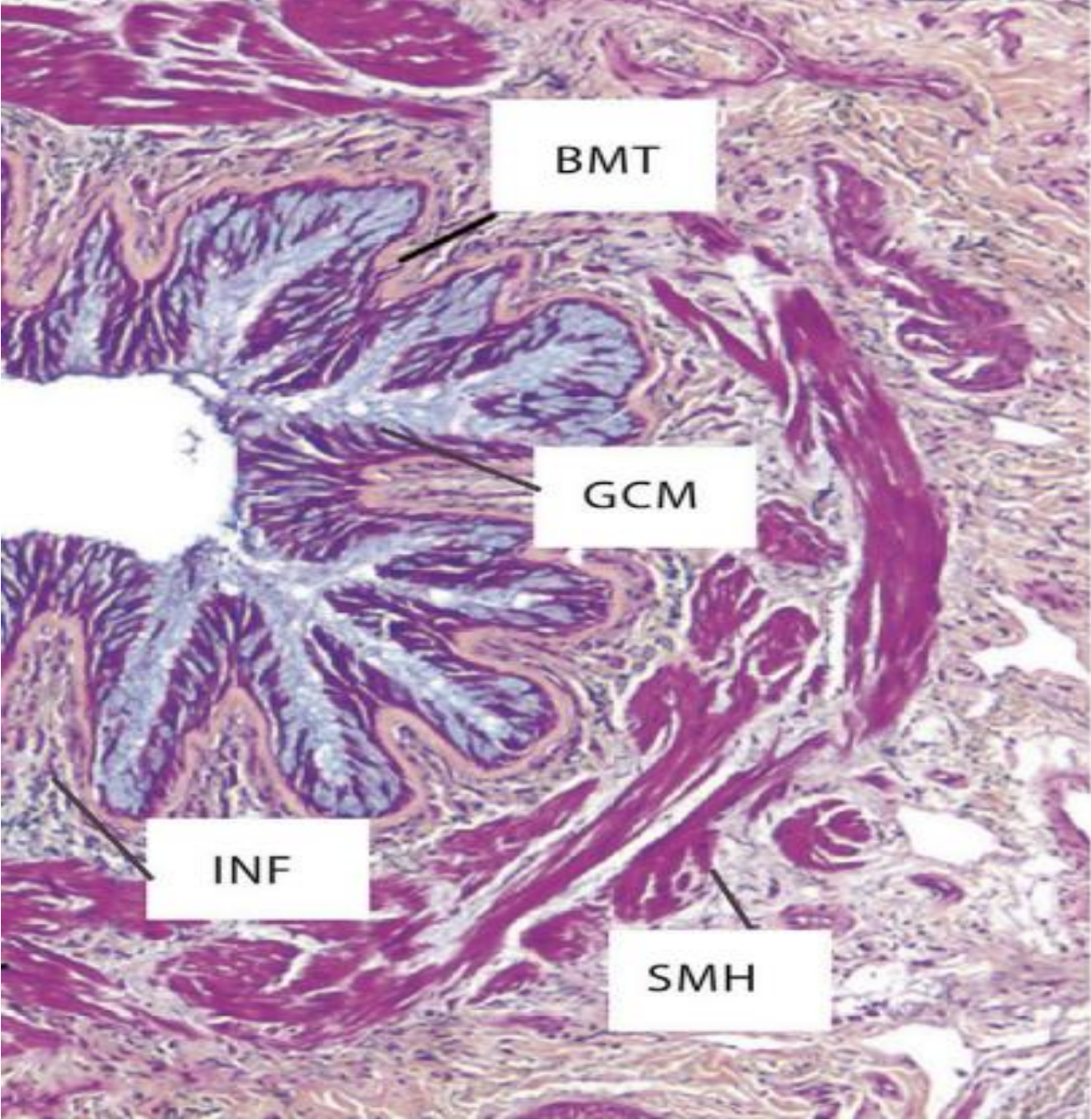


Примітки: МАТД – антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії; ТСЛП – тимічний стромальний лімфопоетин.

Рис. 1. Персоналізоване ведення дорослих і підлітків віком ≥12 років із БА

Еозинофільна астма

Еозинофільна астма зумовлена сенсабілізацією організму, після якого при повнорному потраплянні алергенів відбувається їх розпізнавання алерген-специфічними Th2 клітинами, що виробляють цитокіни 2-го типу (інтерлейкін [IL]-4, IL-5, IL-9 та IL-13), які призводять до накопичення великої кількості еозинофілів у стінці ДШ, гіперпродукції слизу та синтезу IgE.



Type 2-high asthma

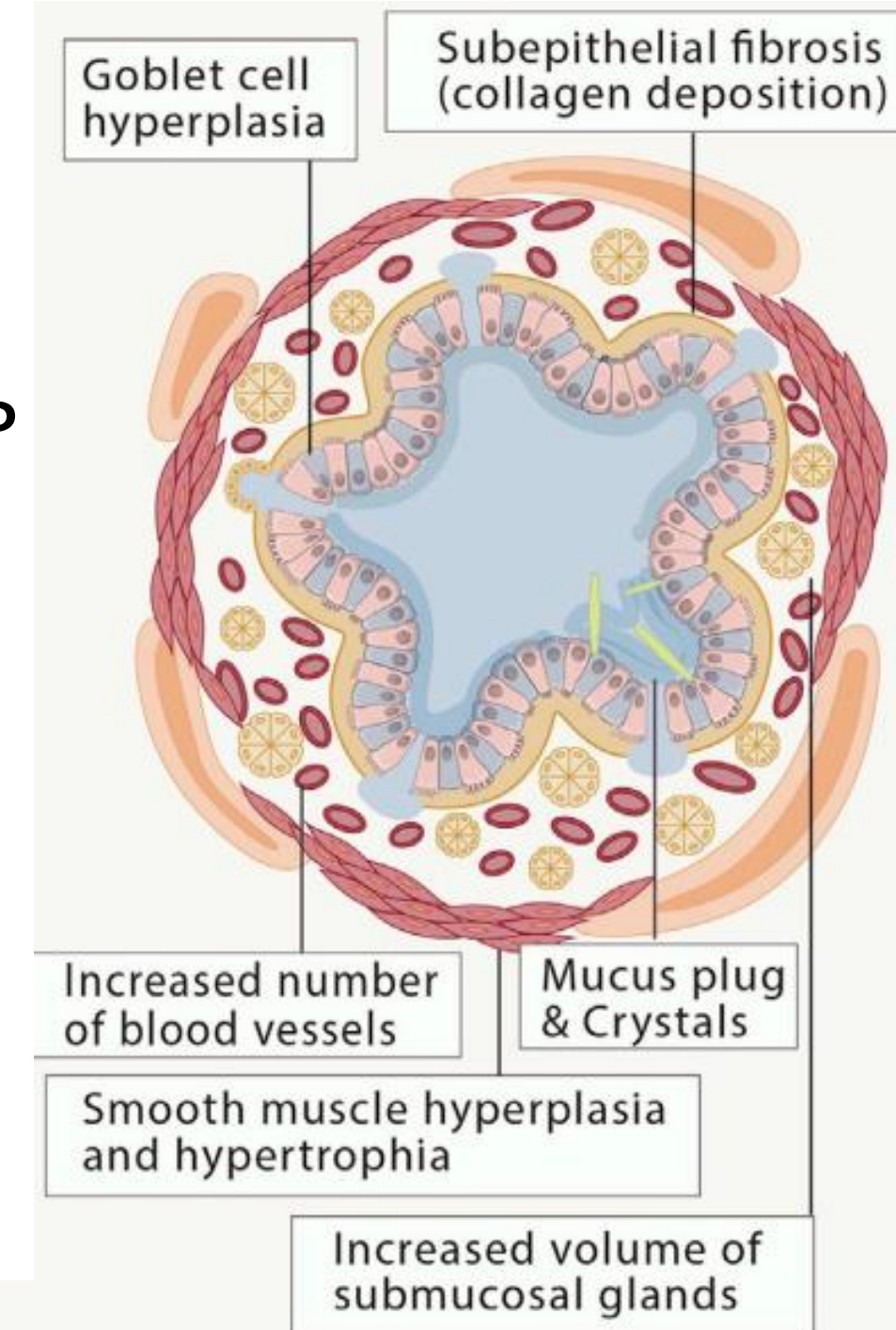


Early onset allergic asthma Mild disease Responsive to CS Mediators: IL-4, IL-13, IgE	Early onset allergic asthma Moderate to severe disease Responsive to CS Mediators: IL-4, IL-5, IL-13	Late onset Moderate to severe disease Less responsive to CS Nasal polyposis Mediators: IL-4, IL-5, IL-13	Complex T2 (ultra) high asthma Very severe Refractory to CS Signs of Ultra-high T2 genes T cell dominant disease Mediators: IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ
---	--	---	--

Нееозинофільна астма

Біомаркери 2-ого типу астми поки що не ідентифіковані, тому цей тип включає всіх пацієнтів з астмою, що не мають еозинофільного запалення.

Основною ознакою БА є обструкція дихальних шляхів, яка спричинена зменшенням діаметру дихальних шляхів. Звуження ДШ опосередковане хронічним запаленням, що характеризується інфільтрацією та активацією дендритних клітин (ДК), нейтрофілів, лімфоцитів, вроджених лімфоїдних клітини (ВЛК) та тучних клітин.



Type 2-low asthma

Often stable mild disease
Intermittent obstruction

Late onset airway disease
Obese
Minimal obstruction
Mediators: IL-1 β , IL-6

Early onset
High dose corticosteroids
Moderate obstruction
Minimal response to bronchodilators

Late onset
Infection/smoking
Moderate obstruction
Mediators: IL-1 β ,neutrophils

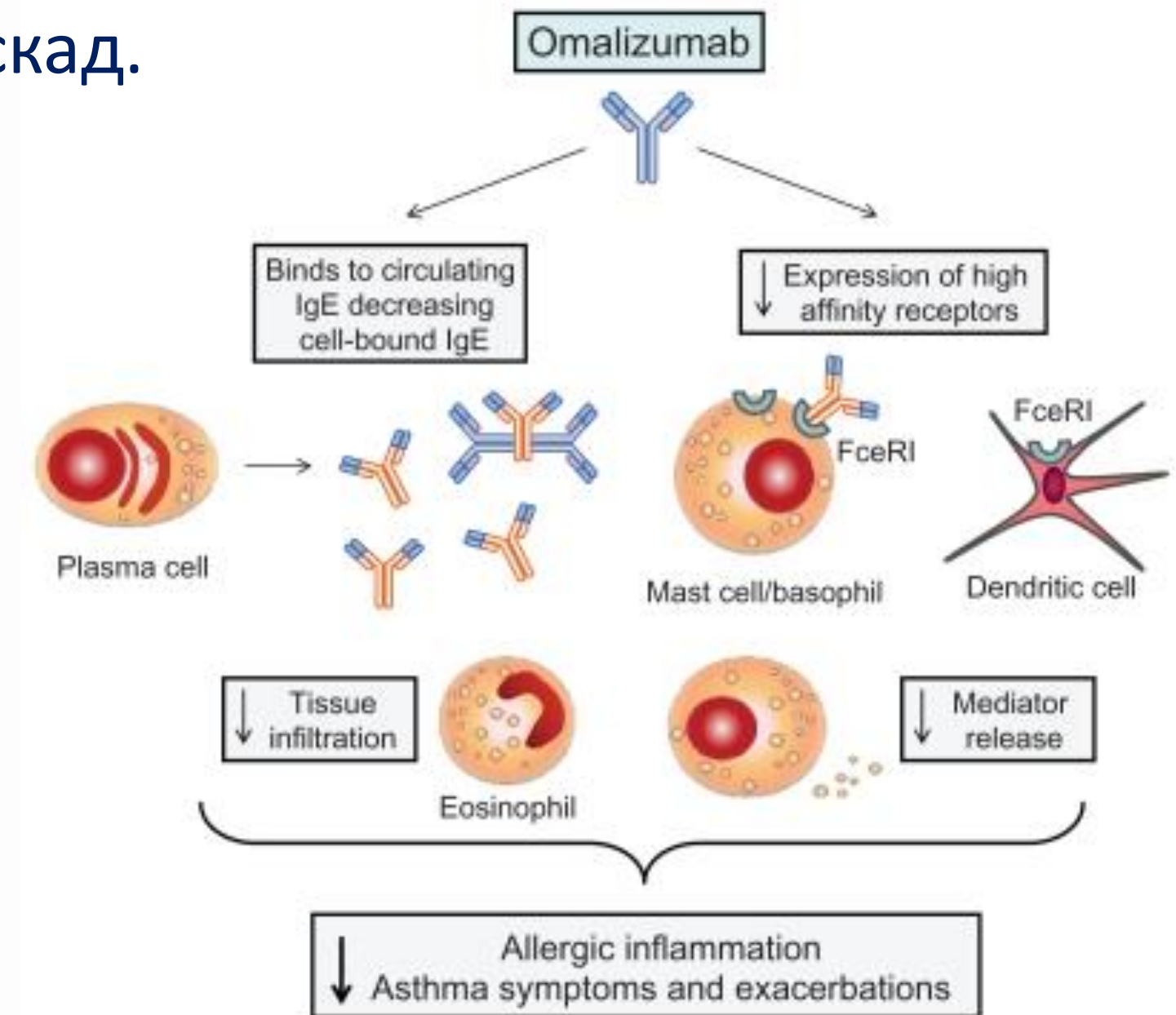
Омалізумаб



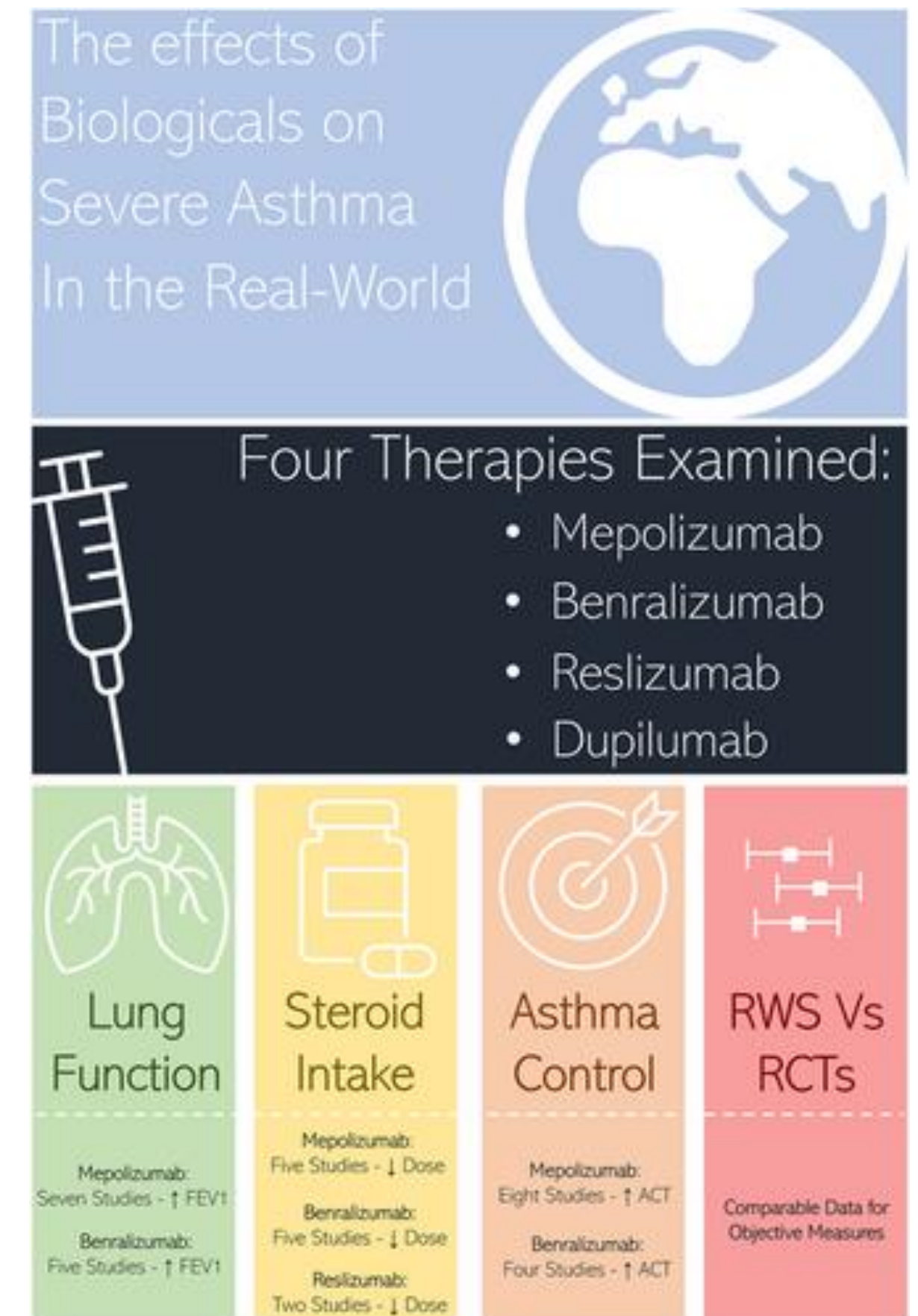
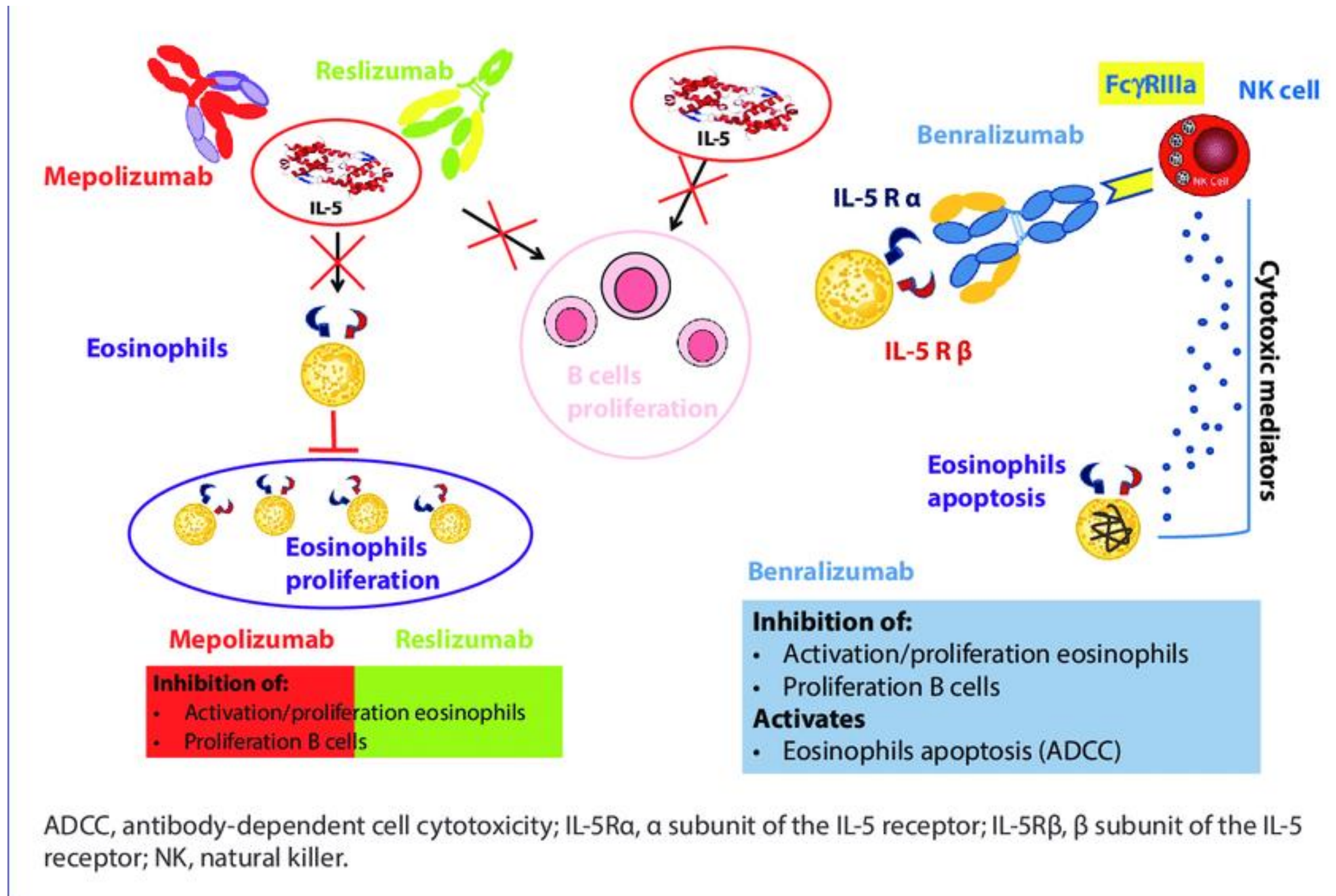
гуманізоване моноклональне антитіло, що селективно зв'язується з людським імуноглобуліном Е (IgE), нейтралізуючи його вплив на алергічний каскад.

Показання до застосування: бронхіальна астма, спонтанна кропив'янка,

Нові дослідження, що підтверджують ефективність призначення Омалізумабу **для лікування сезонних алергічних ринітів**.



Реслізумаб, Меполізумаб, Бенралізумаб

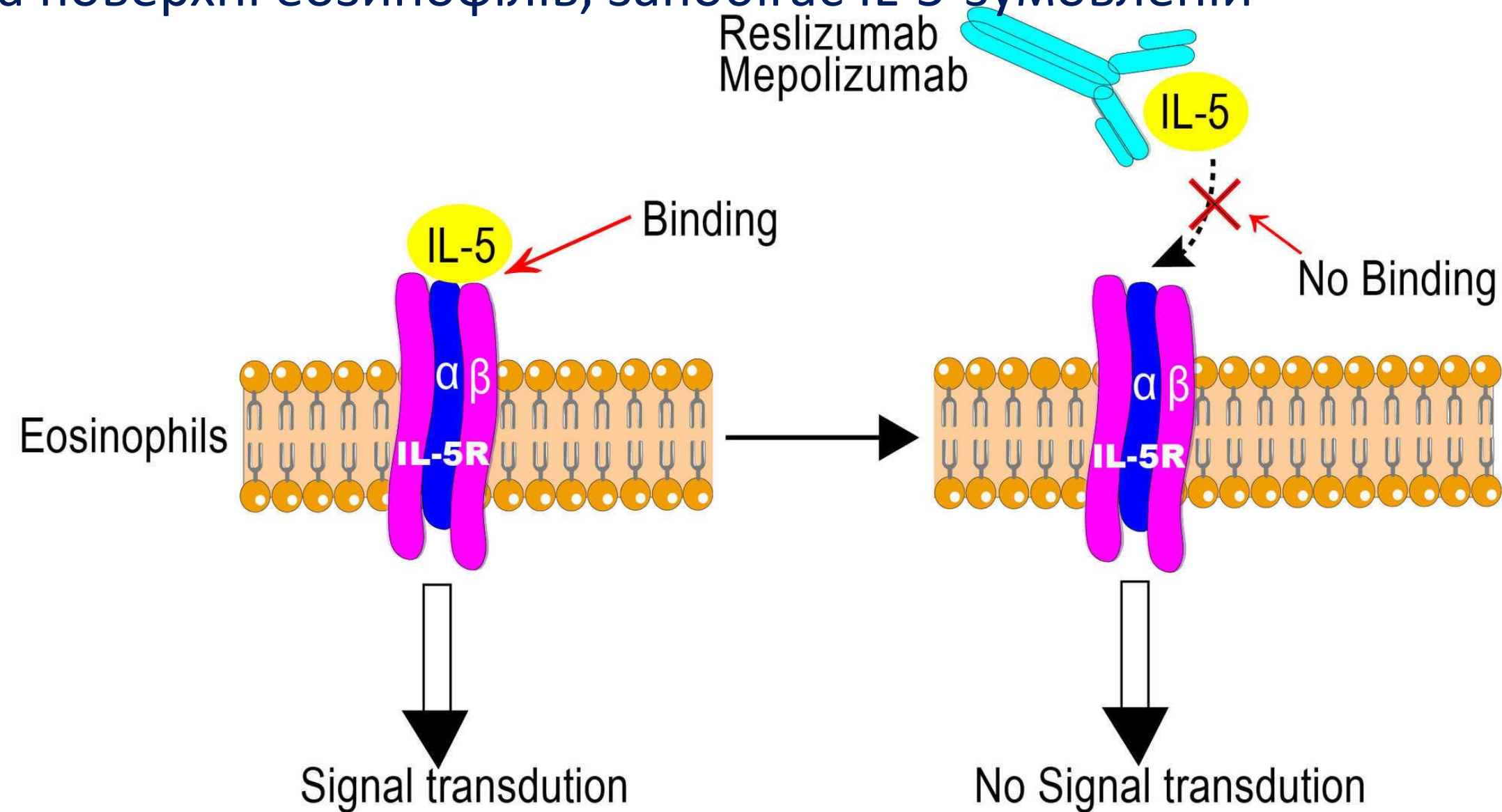


Charles, D., Shanley, J., Temple, S. N., Rattu, A., Khaleva, E., & Roberts, G. (2022). Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*, 52(5), 616-627..

Реслізумаб (Сінквар) - анти-IL-5 IgG4 каппа МАТ

гуманізоване моноклональне антитіла, яке **зв'язується з IL-5** (прозапальним цитокіном, який відповідає за ріст і диференціювання, активацію та виживання еозинофілів) **і блокує його зв'язування з IL-5R**, що експресується на поверхні еозинофілів, запобігає IL-5-зумовленій проліферації еозинофілів.

Показання до застосування:
тяжка еозинофільна астма
у пацієнтів віком
від 18 років



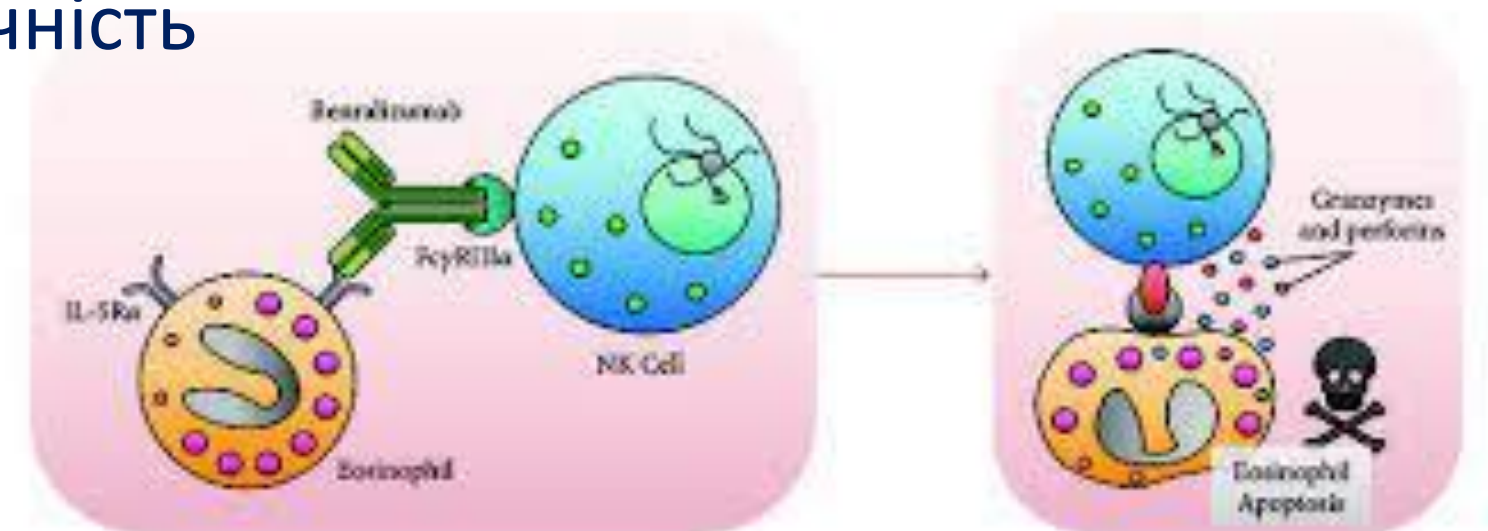
Бенралізумаб (Сінквар) - анти-IL-5R IgG1 каппа МАТ

Бенралізумаб, на відміну від низькоафінного зв'язування IL-5, з високою афінністю зв'язується з доменом I α -ланцюга IL-5R і блокує його передачу сигналів і проліферацію IL-5-залежних клітинних ліній.

З іншого боку, бенралізумаб має високу спорідненість до природних клітин-кілерів, макрофагів і нейтрофілів. Це зв'язування викликає посилену реакцію апоптозу в еозинофілах через антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність

Показання до застосування:

тяжка еозинофільна астма у пацієнтів віком від 12 років

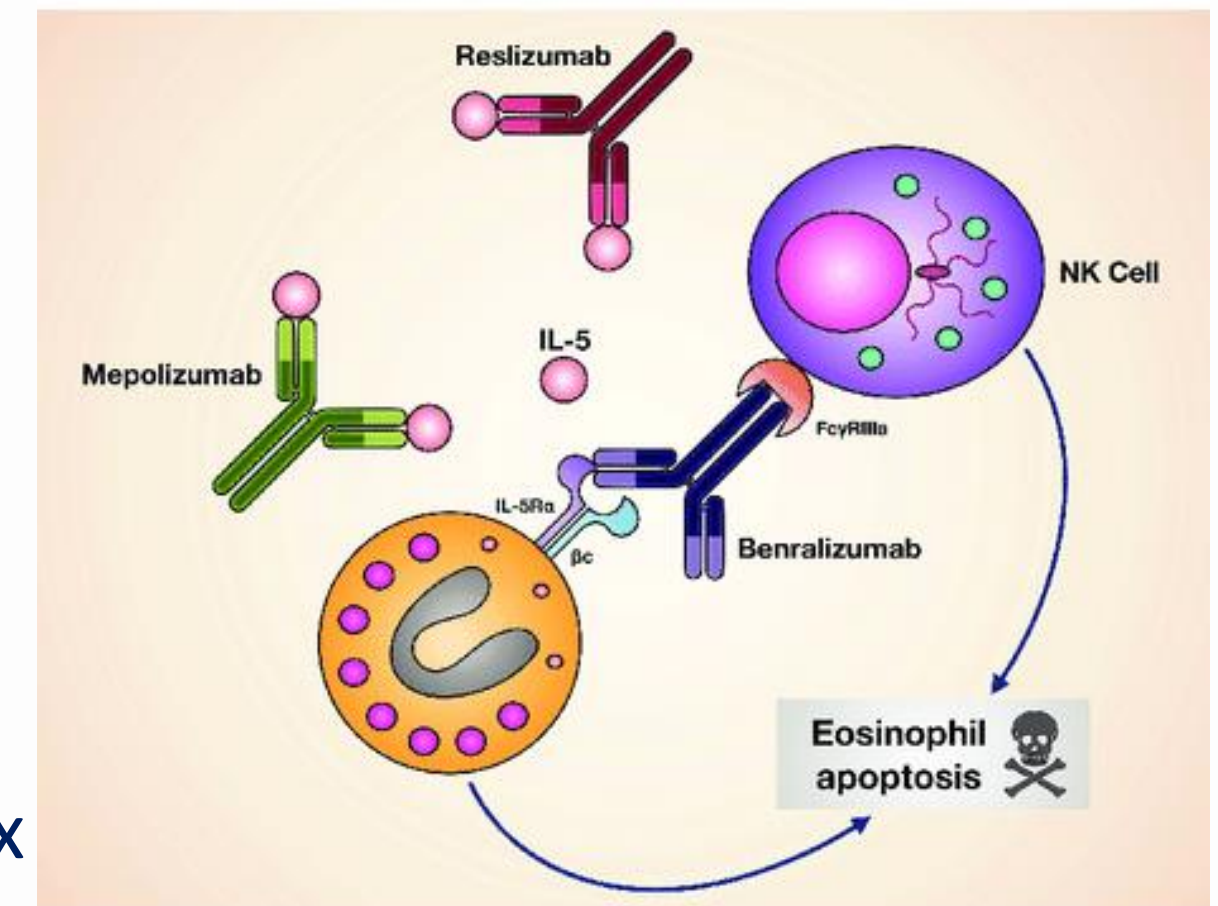


Меполізумаб (Нукала) - анти-IL-5 IgG1 каппа МАТ

гуманізоване моноклональне антитіла, яке специфічно **зв'язується з IL-5** (прозапальним цитокіном, який відповідає за ріст і диференціювання, активацію та виживання еозинофілів) **і блокує його зв'язування з IL-5R**, що експресується на поверхні еозинофілів, запобігає IL-5-зумовленій проліферації еозинофілів.

Показання: тяжка еозинофільна астма, еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом, гіпереозинофільний синдром, хронічний риносинусит з поліпами носа (пацієнти від 18 років).

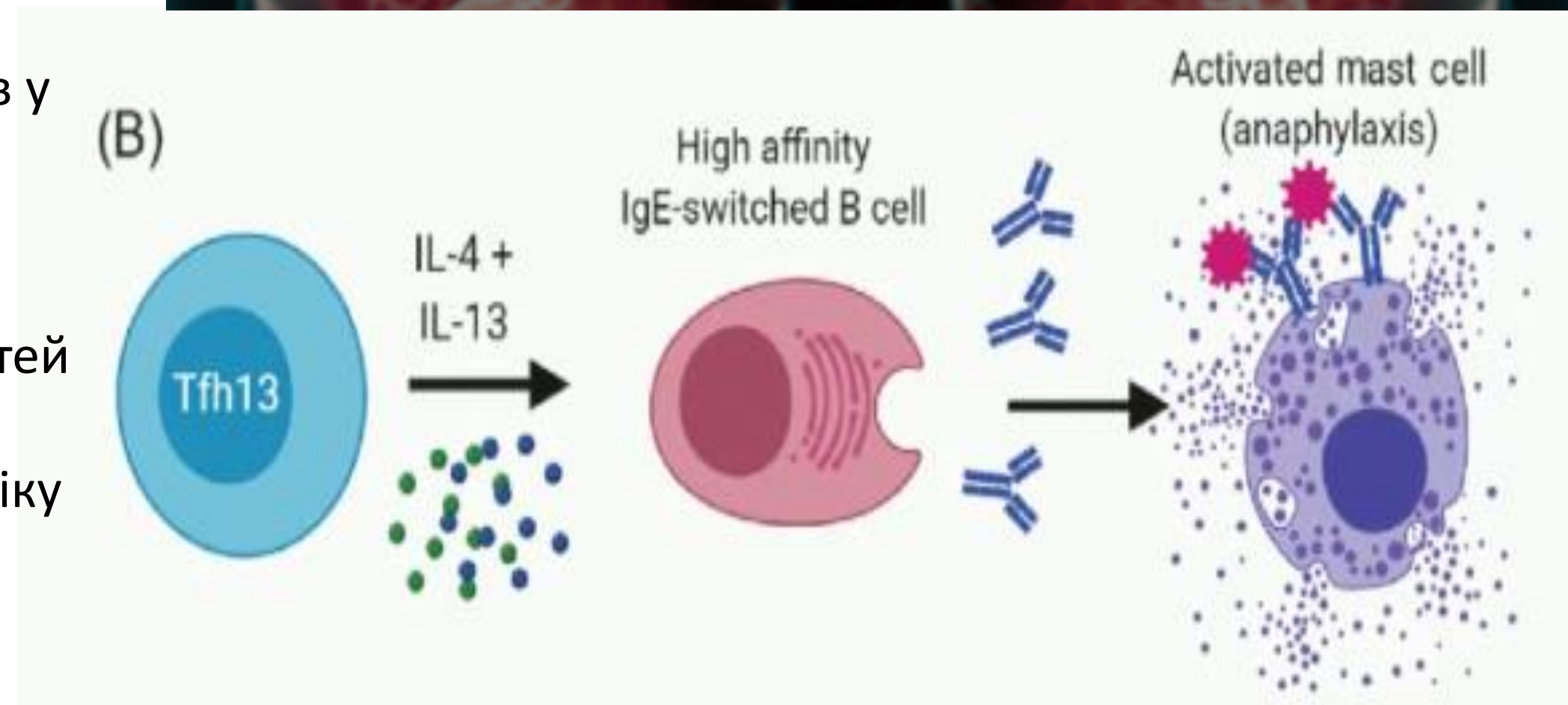
Особливі заходи безпеки: препарат Нукала не містить консервантів, тому розведення має здійснюватися в асептичних умовах.



Дипілумаб – людське МАТ (IgG4), що інгібує інтерлейкіни 4 та 13 (IL-4 та IL-13)

На сьогодні він є єдиним блокатором IL-4 та IL-13. IL-13 є ключовим фактором патогенезу запалення при БА, що призводить до дисфункції шкірного бар'єру, порушення імунної регуляції та хронічного запального процесу, його рівень корелює з тяжкістю БА.

Призначається для лікування бронхіальної астми з помірним та важким перебігом від 6 років життя, atopічного дерматиту середнього та важкого ступенів у дорослих та дітей, риносинуситу з назальними поліпами у дорослих та еозинофільним езофагітом. В 2020 році препарат також був схвалений для лікування atopічного дерматиту (АД) у дорослих та дітей віком 6–17 років, а в 2022 році, схвалений FDA для лікування atopічного дерматиту у дітей молодшого віку (6 місяців – 5 років).

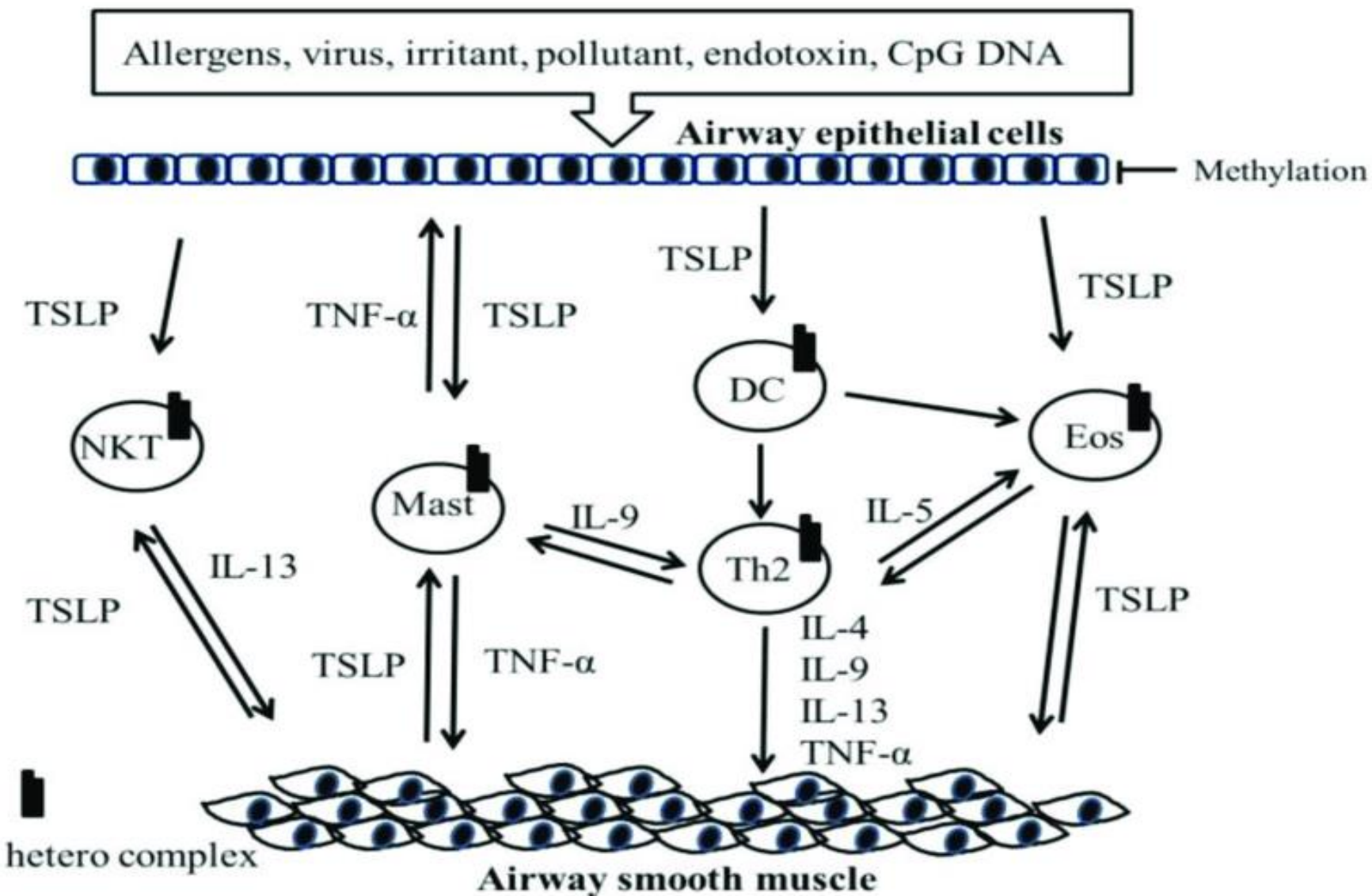


Тезепелумаб - гуманізоване моноклональне антитіло(IgG2λ) проти тимусного стромального лімфопоетину(TSLP)

TSLP – є представником ІЛ-2, одним з основних регуляторів, що стимулює імунний каскад у відповідь на респіраторні подразники-алергени.

Препарат запобігає зумовленій TSLP еозинофілії в дихальних шляхах і крові, зупиняє активацію дендритних і опасистих клітин дихальних шляхів та пригнічує проліферацію Т-хелперів 2-го типу, в результаті чого гальмується утворення прозапальних цитокінів, зокрема й ІЛ-5 та ІЛ-13.

Препарат рекомендований пацієнтам від 12 років з тяжкою еозинофільною астмою.



Lin, S. C., Cheng, F. Y., Liu, J. J., & Ye, Y. L. (2018). Expression and regulation of thymic stromal lymphopoietin and thymic stromal lymphopoietin receptor heterocomplex in the innate–adaptive immunity of pediatric asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(4), 1231.



Дякую за увагу!
