

**АСТМАТА Е СЕРИОЗЕН ГЛОБАЛЕН ЗДРАВЕН ПРОБЛЕМ,** засягащ всички възрастови групи.

Разпространението на болестта се увеличава в много държави, особено сред децата. Представя се като хетерогенна болест със сложен патофизиологичен и имунологичен механизъм. Появата на концепция за ендотипове и фенотипове предизвиква необходимостта от по-добро изучаване характеристиките на болестта, с цел персонализиран терапевтичен подход. В този аспект нараства нуждата от откриване на нови и по-точни биомаркери за алергия. Все повече автори вече са склонни да "отричат модела на астмата като едно цяло" поради сложна биологична мрежа от възпалителни пътища. Терминът астма се приема като обща диагноза за няколко заболявания с различни ендотипове и фенотипове. От друга страна, глобалната инициатива за астма (GINA) предимно с практическа насоченост, има за цел по-добра диагностика, лечение и превенция чрез предоставяне на актуална, базирана на доказателства медицина, вкл. конкретни насоки за клиницисти по целия свят, свързани с болестта.



## АСТМА В СЪВРЕМЕННИТЕ УСЛОВИЯ



доц. г-р Ваня  
Цветкова-Вичева,  
доц. г-р Людмила  
Терзиев

УМБАЛ „Д-р Георги  
Странски“,  
алергология

**Ключови думи:**

астма,  
биомаркери, GINA,  
контролери,  
облекчаващи  
медикаменти

Лавинообразно натрупващи се доказателства подкрепят наличието на различни фенотипове и ендотипове на бронхиалната астма (БА) с различен отговор към медикаменти. Появата на непрекъснато разширяващ се репертоар от биологични агенти налага своеобразна класификация на значими биомаркери. Идентифицирането им улеснява т.нар. "таргетна терапия". В съвременните условия БА се приема като съвкупност от няколко заболявания (ендотипове) и различни фенотипове (млади, атопични, затлъстели на средна възраст и възрастни)<sup>[1]</sup>

с прояви на задух, свирене и стягане в гърдите, кашлица и обратима обструкция на бронхите. Доскоро лечението на астматици беше универсално за всички, но с различен отговор и чести симптоми на рефрактерност. Обикновено това са пациенти с тежко протичаща астма. През последната година въпреки пандемията станаха известни нови открития в патогенезата на астмата, както и в сферата на епигенетиката и вродената имунна система чрез нови методи и използване на изкуствен интелект<sup>[2]</sup>. Модерните техники включват използването

на т.нар. omics технология като транскриптомика, протеомика и метаболомика за създаване на профил на характеристиките на астмата. Едно от най-новите приложения е метаболитното профилиране на дишането на пациенти с астма преди и след лечение с ИКС<sup>[3]</sup>. Най-използваните и гостъпни в сегашно време са т.нар. биологични терапии. Те представляват генетично синтезирани моноклонални антитела (mAb), селективно свързващи и инхибиращи специфична биологична детерминанта. За лечение на тежка астма се предлагат

множество mAb срещу медиатори, свързани с тип 2 алергично възпаление. Броят на еозинофилите в кръвта, биомаркер за избор при лечение на астма се използва за разграничаване на тип 2 и не тип 2 астма. Въпреки това броят на еозинофилите в кръвта е с ограничена стойност за прецизирана медицина, тъй като те не могат да бъдат допълнително субгруппирани. Налага се необходимостта от идентифициране на биомаркери на доминиращия възпалителен медиатор в патогенезата на заболяването. С напредване на познанията за астма, все по-очевидно е, че хетерогеността на нейната патофизиология изисква проактивен персонализиран подход.

В "епохата" на настоящата пандемия е необходим акцент върху ролята на вирусите за екзацербации на БА. Доказано респираторните вируси (особено риновирусите) са най-честата причина за обостряне. Последни проучвания показват недостатъчни локални вродени антивирусни имунни отговори, както и повишен Th2 отговор с повишено производство на Th2 цитокини при респираторни вирусни инфекции. Чувствителността към вируси при астматици може да бъде вторична в резултат на дефект във вродения имунитет. Тези пациенти показват недостатъчно производство на интерферон тип I и тип III (IFN) в отговор на вирусни инфекции<sup>[4]</sup>. Проучванията в насока SARS-COV-2 и екзацербации на БА са недостатъчни и донякъде противоречиви. Наблюдава се намаление на обострянията, сравнено с ефекта от биологични терапии за тежка астма<sup>[5]</sup>. Потенциални обяснения включват намалена експозиция на фактори на околната среда, професионални фактори и вируси, свързани с промяна на работното място.

Следователно намалени прояви на респираторни инфекции. Въпреки това е малко вероятно промените в местоположението на работното място сами по себе си да обяснят драматичното намаление, тъй като професионалната експозиция представлява между 9 и 15% от случаите на астма. Това намаление се наблюдава предимно при пациенти с не Th2 тип астма. Става ясно, че намаляването на екзацербации се наблюдава предимно при астматици, работещи извън дома и при тези без Th2 тип алергично възпаление. Този ефект може да е свързан със социално дистанциране и промени в работата и е малко вероятно да е свързан с намалено избягване на здравните системи по време на пандемията COVID-19. Като се има предвид значителната заболяемост, свързана с обостряния на БА, са необходими допълнителни изследвания, за да се изяснят по-нататък основните причини за тези констатации<sup>[5]</sup>.

## Акценти от GINA 2021

В синхрон с всички съвременни научни постижения, докладът на глобалната инициатива за астма (GINA) ежегодно предоставя на клиницистите актуализирана стратегия за превенция и лечение на астмата от 2003 г. Всяка година се публикуват актуални препоръки за нови терапии, базирани на доказателства. Целта на лечението е постигане контрол над симптомите, минимален риск от екзацербации и смърт, странични действия на лекарствата. Медикаментите, използвани за лечение, най-общо се класифицират като контролери, облекчаващи и допълнителни (add on) терапии. Кон-

тролерите съдържат инхалаторни кортикостероиди (ИКС), намаляващи бронхиалното възпаление и риска от обостряне дори при леките форми на астма. Понижават смъртността, подобряват белогробната функция. Тези медикаменти се предписват за ежедневна употреба. Облекчаващите (ИКС/формотерол или SABA) съдържат бързодействащи бронходилататори. Използват се "при нужда" за бързо облекчаване на симптомите. Препоръчване на ИКС/формотерол като облекчаващо средство (често наричано „противовъзпалително средство за облекчаване“) също намалява риска от тежки екзацербации в сравнение с бързодействащ  $\beta_2$ -агонист (SABA). SABA или ИКС/формотерол се препоръчва и преди тренировки, ако е необходимо, за предотвратяване на бронхообструкция, предизвикана от физически усилия. Допълнителните терапии са препоръчителни предимно за пациенти с тежка астма. От 2019 г. GINA не препоръчва самостоятелно лечение само със SABA при юноши и възрастни. Вместо това, за намаляване риска от тежки екзацербации всички юноши и възрастни с астма трябва да получават лечение, съдържало ИКС, редовно или при лека астма при нужда. ИКС вече се препоръчва и за всички деца на възраст от 6 до 11 години редовно или при лека астма, когато се приема SABA при нужда. Въпреки че SABA са евтини медикаменти, които бързо облекчават симптомите, самостоятелното лечение с тях обуславя повишен риск от смъртност и спешна медицинска помощ дори при пациенти с така наречената „интермитентна“ астма. Прекомерната употреба на SABA ( $\geq 3$  опаковки салбутамол годишно) е свързана с постепенно нарастващ

риск от екзацербации и смъртност, включително при пациенти, лекувани само със SABA. Редовната употреба на SABA, дори 2-4 пъти дневно за 1-2 седмици, е причина за понижаване броя на  $\beta_2$ -рецепторите, липса на бронходилататорна реакция, повишена хиперреактивност и възпаление на бронхите.

През 2021 г., за по-голяма яснота, лечението според GINA беше разделено на две линии, в зависимост от инхалаторния облекчаващ медикамент. GINA не препоръчва самостоятелна терапия с бързодействащи  $\beta_2$ -агонисти поради риск от прекомерна употреба. От друга страна, се подчертава ползата от инхалаторен кортикостероид. Големи клинични проучвания показват, че използването на комбинация ИКС/формотерол при необходимост намалява тежките екзацербации с  $\geq 60\%$  при пациенти с лека астма в сравнение със самостоятелно приложение на SABA при обостряне<sup>[3]</sup>. GINA 2021 представя лечението на астма по две различни линии. Първата включва ниски дози ИКС/формотерол като облекчаващ медикамент само в стъпки 1-2 (лека астма) и като ежедневна поддържаща терапия (поддържаща и облекчаваща, MART) в стъпки 3-5. Това е общият предпочитан подход, тъй като намалява риска от тежки екзацербации в сравнение с използването на SABA като облекчаващо средство (със/без контролер за поддържане), със сходен контрол на симптомите, аналогична белодробна функция и по-слабо използване на оралните кортикостероиди (OCS). В стъпки 1-2 се предпочитат ИКС/формотерол пред SABA при нужда. Важно е да се подчертае, че пациентите с „лека“ астма могат да имат тежки екзацербации. От друга страна, придържането към ежедневна

терапия с ИКС при пациенти с леки или интермитентни симптоми почти винаги е слабо. Този факт ги поставя в рискова група за тежки екзацербации. Стартиране на лечение само със SABA не се приема като основно. ИКС/формотерол само според нуждите (без поддържащо лечение) в стъпки 1-2 трябва да се разграничи от поддържаща и облекчаваща терапия (MART) в стъпки 3-5, където пациентите също приемат ИКС/формотерол като ежедневна терапия. MART също е опция за деца 6-11 години в стъпки 3-4. ИКС/формотерол не трябва да се използва като облекчаващо средство при пациенти, приемащи комбинация от неформотерол ИКС/дългодействащ  $\beta_2$ -агонист (LABA), със/без дългодействащ мускаринов антагонист (LAMA). Този подход е за предпочитане.

Втората (алтернативна) линия, при която като облекчаващ медикамент класически се използва бързодействащ  $\beta_2$ -агонист. Подходът включва: SABA при нужда във всички стъпки плюс редовен ИКС (стъпка 2) или ИКС/дългодействащ  $\beta_2$ -агонист (LABA) (стъпки 3-5). Подобно терапевтично поведение касае пациенти без екзацербации през последната година, неpreferирани първия подход или в случай че първият е невъзможен. Въпреки това, преди да се обмисли схема със SABA, при нужда е важна оценката дали пациентът се придържа към контролиращата терапия или в противен случай е предпоставка за риск от екзацербации. Налага се изводът, че за стъпка 1 прием на инхалаторен кортикостероид е за предпочитане пред самостоятелно използване на  $\beta_2$ -агонист. И при двете възможни терапевтични опции GINA предлага комплексен подход за лечение на тежка астма в стъпка 5, включващ

биологична терапия в съответствие с възпалителния фенотип. За възрастни с умерена до тежка астма са предоставени допълнителни препоръки в стъпка 5, включващи добавяне и на дългодействащи мускаринови антагонисти и азитромицин, с допълнителни биологични терапии за тежка астма.

### Особености и препоръки на GINA за лечение на астма по време на пандемия с КОВИД-19

Пациентите с астма не са изложени на повишен риск от заразяване с COVID-19 или тежко протичане на болестта. Съветът към тях е да продължат да приемат предписаните им инхалаторни кортикостероиди самостоятелно или в комбинация с LABA и биологична терапия за тежка астма. Желателно е да се избягва употреба на небулизатори, когато е възможно, поради риск от вирусно заразяване. GINA препоръчва ваксинация срещу COVID-19 за хора с астма, с обичайните препоръки, включително тест за алергия към съставките на ваксината. Анафилаксията към храни, отрова от насекоми или лекарства не е противопоказание. Прилагането на биологични терапии се препоръчва да е в ден, различен от ваксината срещу COVID-19. ■

### Книгопис:

1. Agache I, Eguluz-Gracia I, Cojano C, Laculiceanu A, Del Giacco S, Zemelka-Wiacek M, Kosowska A, Akdis CA, Jutel M. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021 Nov;76(11):3390-3407. doi: 10.1111/all.15054. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34392546.
2. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, Fleming LJ, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Mortimer K, Pitrez PM, Sheikh A, Yorgancioglu AA, Boulet LP. Global Initiative for Asthma (GINA) Strategy 2021 – Executive Summary and Rationale for Key Changes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Oct 18.
3. Puzozio PG, Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol*. 2021 Sep 30;12:747364.
4. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219-233.
5. Saliciccioli JD, She L, Tulchinsky A, Rockhold F, Cardet JC, Israel E. Effect of COVID-19 on asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Jul;9(7):2896-2899.e1.