Ведение пациентов с бронхиальной астмой в период эпидемии Covid-19

Болдина Марина Викторовна

к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии ПИМУ,
руководитель городского пульмонологического
консультативного центра г.Нижнего Новгорода

Материал предназначен для медицинских(фармацевтических) работников

Коморбидные состояния при COVID-19
Мета-анализ 8 исследований

46248 инфицированных пациентов.

Наиболее распространенная сопутствующая патология:
-**гипертония** (17 ± 7, 95% ДИ 14–22%)
-**диабет** (8 ± 6, 95% ДИ 6–11%)
-**сердечно-сосудистые заболевания** (5 ± 4, 95% ДИ 4-7 %)
-**заболевания дыхательной системы** (2 ± 0, 95% ДИ 1-3%).

Артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, СД и заболевания дыхательной системы являются факторами риска тяжелого течения COVID-19

Yang J et al Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020 Mar 12.

Covid-19 у пациентов с БА и ХОБЛ: обзор публикаций

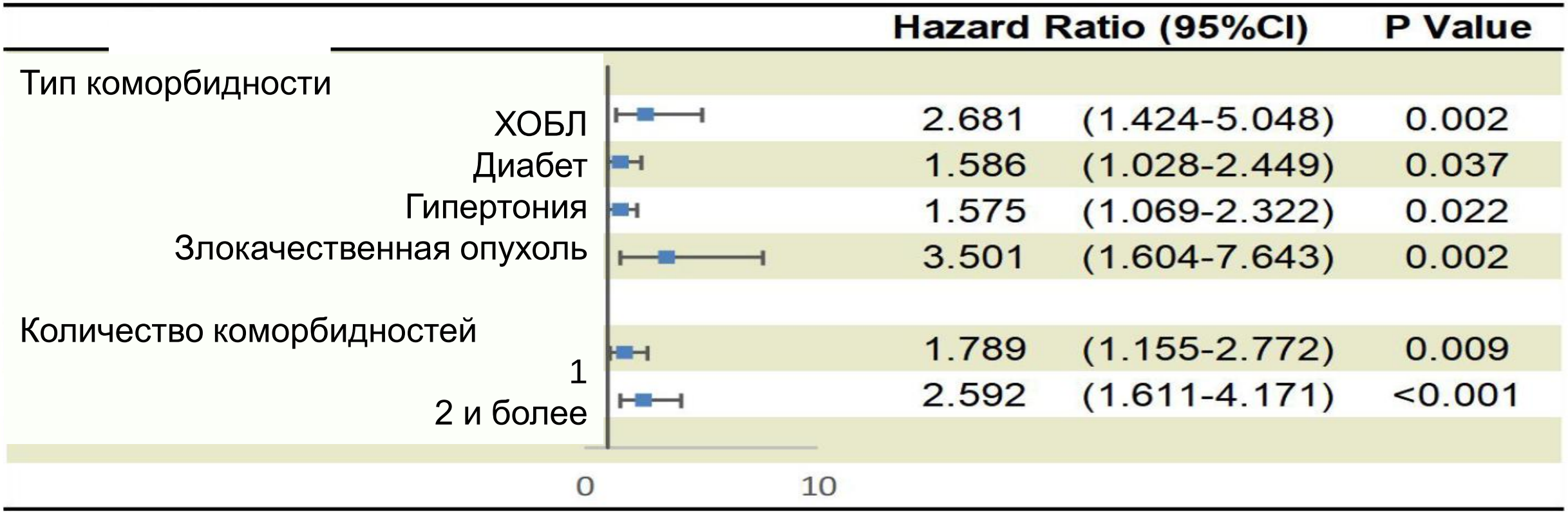
- Анализ 140 пациентов, госпитализированных с COVID-19 в г.Ухань показал, что среди них не было ни одного пациента с БА (1)
- 1099 пациентов - не выявлено пациентов с БА, доля пациентов с ХОБЛ составила 1,1% (2).
- 548 пациентов - доля пациентов с БА составила 0,9% (5 чел), с ХОБЛ – 3,1% (17 чел), при этом большая часть пациентов с ХОБЛ (13 чел) имели тяжелое течение. курильщиков и экскурильщиков было 16,8% (92 чел), большая часть из них (52 пациента) имели тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (3).

1.Jin-Jin Zhang et al. Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China. 2020 Feb 19 doi: 10.1111/all.14238
2.Guan WJ et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.
N Engl J Med. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3.Xiaochen Li et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 in patients in Wuhan.
Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020 Apr 9. doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006
4. C. Huang et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet, 395 (2020), pp. 497-506
5. D. Wang et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China JAMA (February) (2020)

Влияние коморбидности на риск неблагоприятного течения COVID-19

Риски поступления в ОРИТ, инвазивной вентиляции или смерти

N=1590

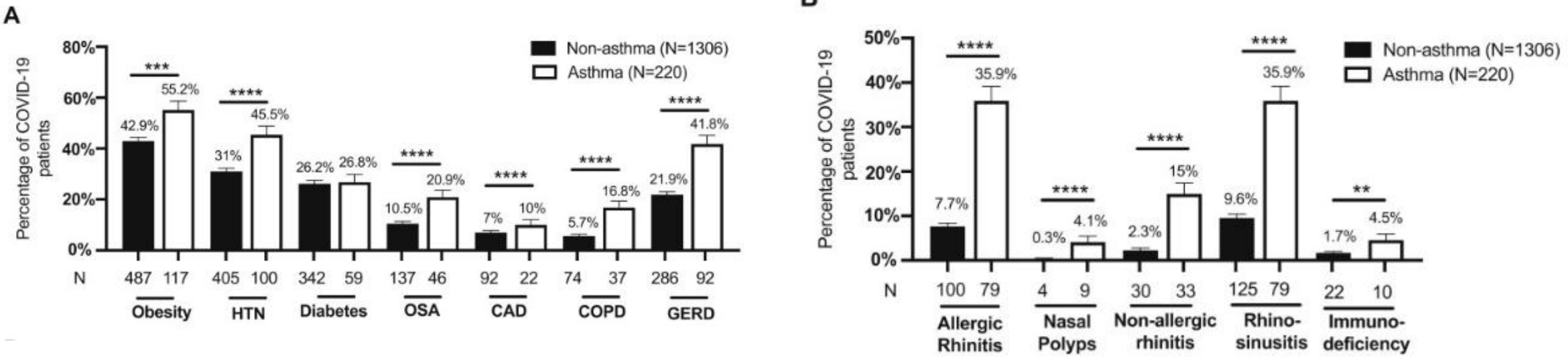


Guan WJ Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J. 2020 Mar 26

Распространенность коморбидных заболеваний у пациентов с COVID-19, стратифицированных по статусу БА

N=1526 пациентов с подтвержденным COVID-19

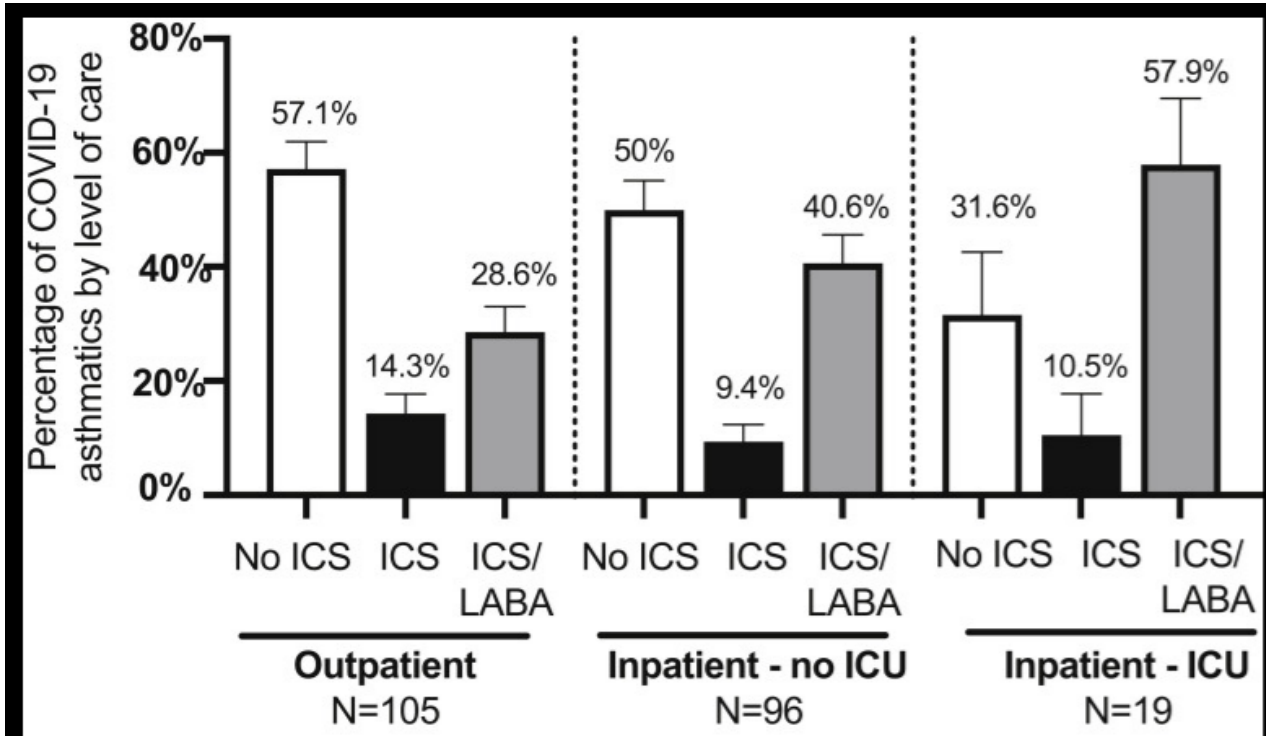
Распространенность БА -14%



Астма не была связана с повышенным риском госпитализации (относительный риск, 0,96; 95% ДИ, 0,77–1,19) после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Krishan D Chhiba et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol 2020 Aug;146(2):307-314.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.010

Влияние ГКС на тяжесть течения COVID-19 у пациентов с БА



N=220

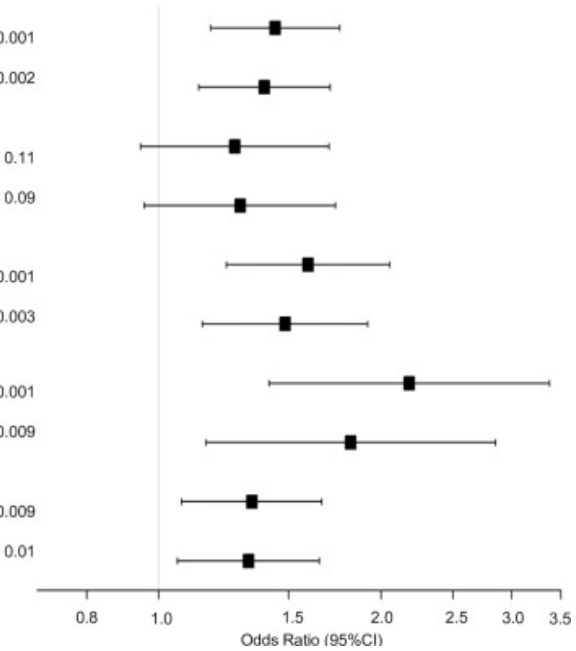
15 пациентов получали с-ГКС:
-амбулаторных – 7 пациентов
- госпитализированных не в ОИТ – 8 пациентов
- госпитализированных в ОИТ – 0 пациентов

Продолжающееся использование и-ГКС и с-ГКС не увеличивало риск госпитализации и тяжелого течения COVID-19 (относительный риск 1,39; 95% ДИ 0,90–2,15).

Krishan D Chhiba et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. J Allergy Clin Immunol 2020 Aug;146(2):307-314.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.010

Зависимость тяжелого течения COVID-19 от фенотипа БА

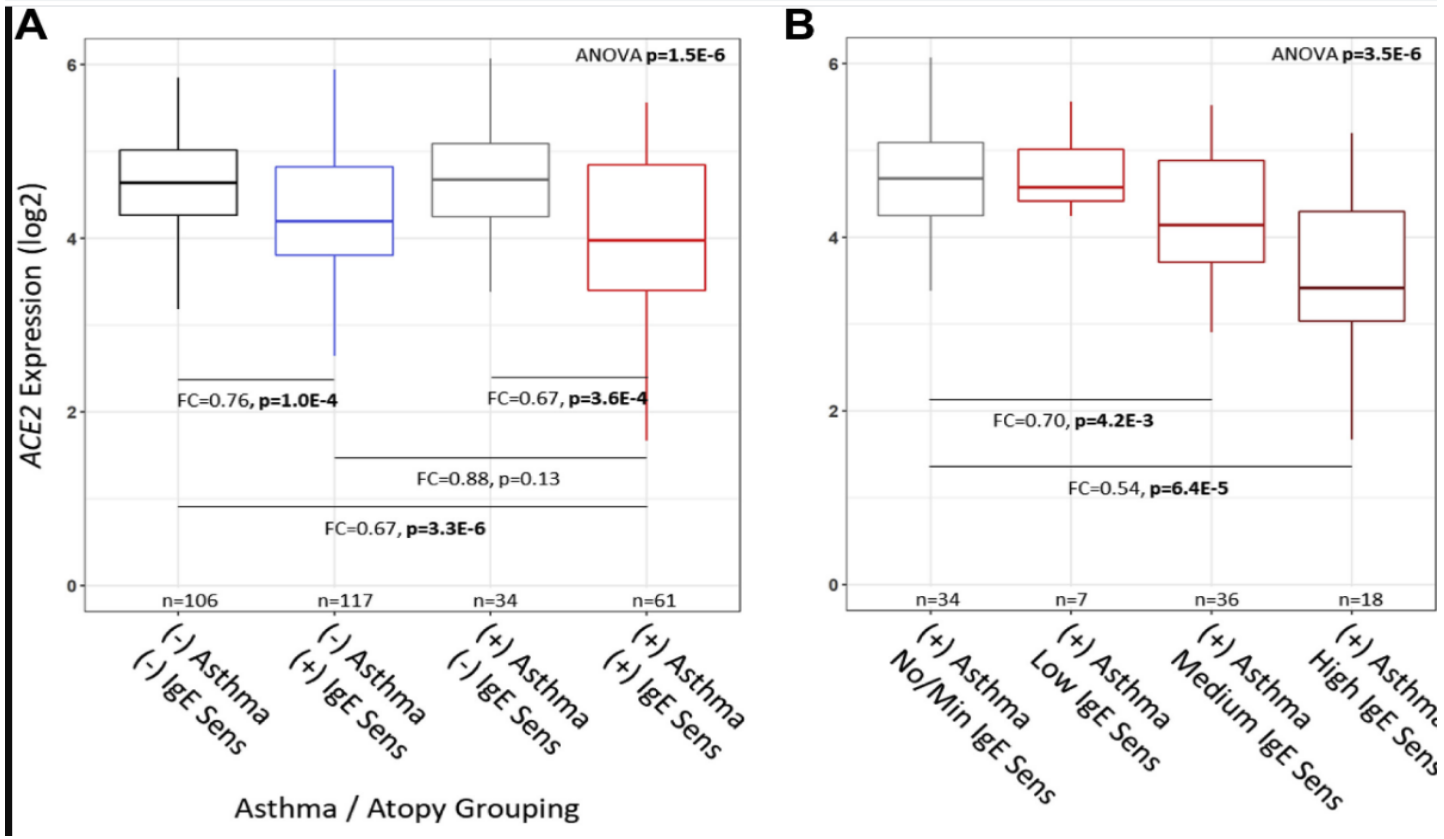
	No. (%) of severe COVID-19			
	Asthma (phenotype) group	Reference group	Odds Ratio (95% CI)	P-value
Asthma (overall)	116 (0.2%)	525 (0.1%)		
Unadjusted			1.44 (1.18-1.76)	<0.001
Adjusted			1.39 (1.13-1.71)	0.002
Allergic asthma	49 (0.2%)	525 (0.1%)		
Unadjusted			1.27 (0.95-1.70)	0.11
Adjusted			1.29 (0.96-1.74)	0.09
Non-allergic asthma	67 (0.2%)	525 (0.1%)		
Unadjusted			1.59 (1.24-2.06)	<0.001
Adjusted			1.48 (1.15-1.92)	0.003
Asthma with COPD	21 (0.3%)	525 (0.1%)		
Unadjusted			2.18 (1.41-3.38)	<0.001
Adjusted			1.82 (1.16-2.86)	0.009
Asthma without COPD	95 (0.2%)	525 (0.1%)		
Unadjusted			1.34 (1.07-1.66)	0.009
Adjusted			1.32 (1.06-1.65)	0.01



492 768 участников Биобанка Великобритании.
- Распространенность БА - 13%.
-Участники с астмой, по сравнению с теми, у кого не было астмы, имели значительно более высокий риск тяжелой формы COVID-19 (ОШ 1,44; 95% ДИ, 1,18–1,76; *P* <0,001)
- Это обусловлено значительной ассоциацией неаллергической астмы с тяжелой формой COVID-19 (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,15–1,92; *P* = 0,003).
- Аллергическая астма не имела статистически значимой связи с тяжелым течением COVID-19 (*P* = 0,09)

Zhaozhong Zhu et al. The Journal Allergy and Clinikal Immunology. June 06, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001

Причины более легкого течения COVID-19 у пациентов с атопической БА



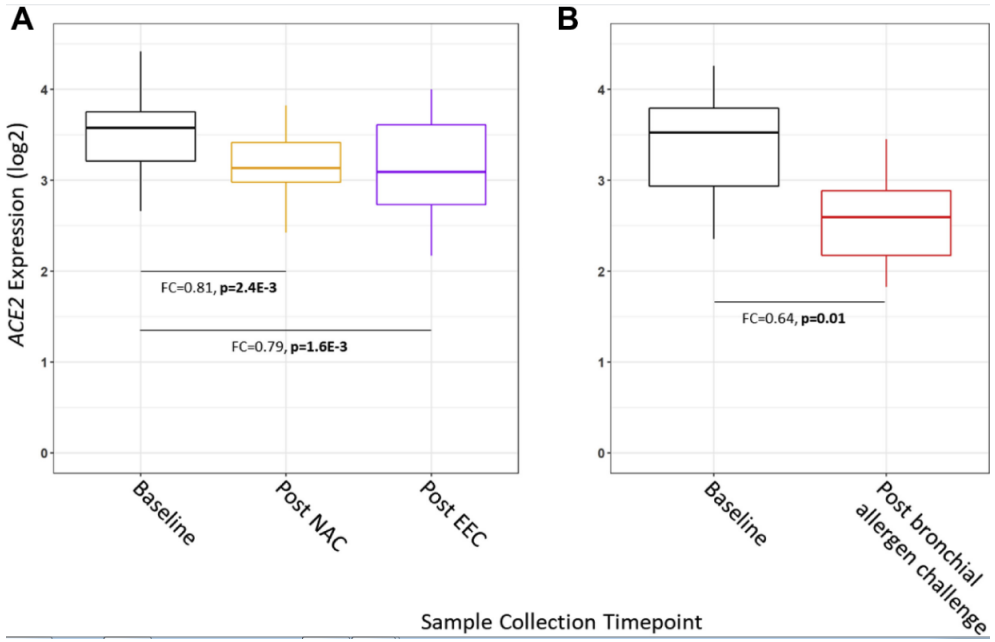
Экспрессия *ACE2* снижена в носовом эпителии детей с аллергической сенсибилизацией и аллергической астмой

Daniel J. et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 146, Issue 1, July 2020, Pages 203-206.e3

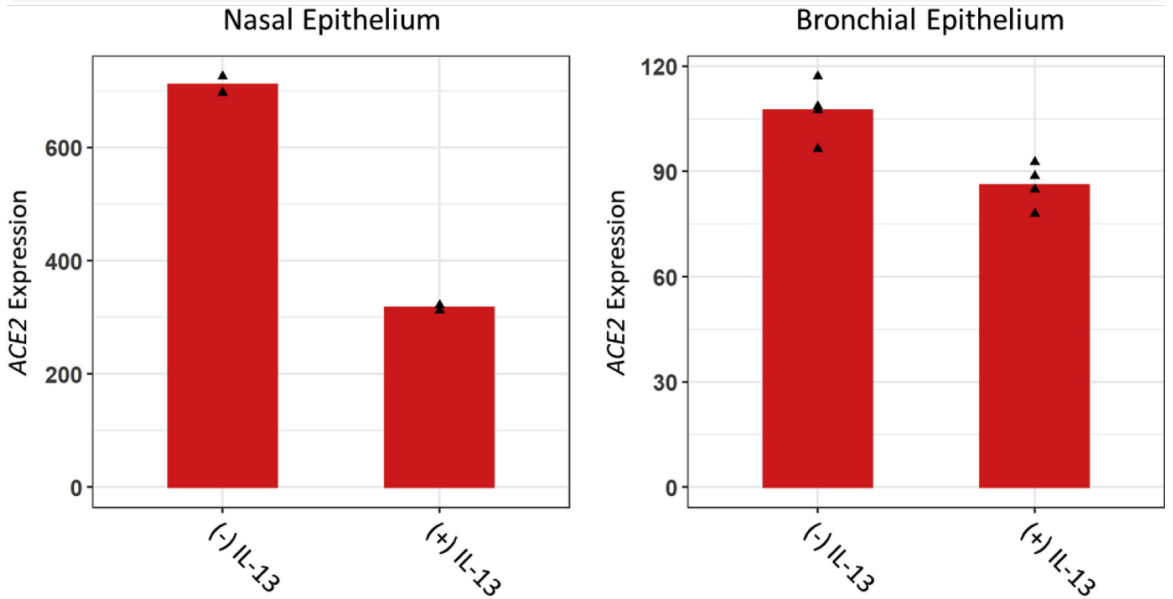
Причины более легкого течения COVID-19 у пациентов с атопической БА

N=23 взрослых

Экспрессия АПФ2 до и после провокации аллергеном у пациентов с аллергическим ринитом



Экспрессия АПФ2 до и после провокации аллергеном у пациентов с БА с учетом уровня ИЛ-13



Daniel J. et al. Journal of Allergy and Clinical Immunology. Vol. 146, Issue 1, July 2020, Pages 203-206.e3

Выводы:

- Распространенность БА у пациентов с COVID-19 составляет 13-14%
- У пациентов с атопической (Т2 фенотип) БА тяжелое течение COVID-19 встречается редко
- Тяжесть течения COVID-19 сопряжена с наличием неатопического фенотипа (не Т2) БА
- Прием и-ГКС и с-ГКС не усугубляет тяжесть течения коронавирусной инфекции

Ведение пациентов с БА в период эпидемии COVID-19

- Пациент с БА должен **продолжать базисную терапию в полном объеме** (как в виде монотерапии ИГКС, так и в сочетании с ДДБА);
- Прекращение приема ингаляционных кортикостероидов часто приводит к ухудшению течения астмы;
- Пациентам с тяжелой БА, получающим иммуно-биологиескую терапию, необходимо продолжать введение данных препаратов (омализумаб, бенрализумаб, дупилумаб, реслизумаб, меполизумаб);
- Не следует прерывать прием системных кортикостероидов пациентам с тяжелой астмой, которым была назначена данная терапия;

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020; www.ginaasthma.org. (дата обращения 7 апреля 2020)

Рекомендации GINA (2020) стартовая базисная терапия в зависимости от частоты симптомов и легочной функции[1]

Подростки 12+ и взрослые

Персонализированный подход к пациенту с бронхиальной астмой:
Оценить, корректировать, проверить ответ

Подтвердить диагноз
Контроль с-мов и модифицир. ф-ров риска (включая легочную функцию)

Сопутствующие заболевания
Техника ингаляции и приверженность
Предпочтения пациента и цели

Начать лечение на соответствующей ступени, если:

Симптомы реже, чем 2 раза в месяц

Симптомы 2 раза в месяц и чаще, но не ежедневно

Симптомы большую часть дней, либо пробуждение ночью ≥1 раза в неделю

Симптомы большую часть дней, либо пробуждение ночью ≥1 раза в неделю и снижение легочной функции

При тяжелой неконтролируемой астме может потребоваться короткий курс пероральных ГКС

	СТУПЕНЬ 1	СТУПЕНЬ 2	СТУПЕНЬ 3	СТУПЕНЬ 4	СТУПЕНЬ 5
Предпочтительные контролирующие препараты Для предотвращения обострений и контроля заболевания	Низкие дозы ИКС-ФОР по потребности*	Низкие дозы ИКС ежедневно или низкие дозы ИКС-ФОР по потребности*	Низкие дозы ИКС-ДДБА	Средние дозы ИКС-ДДБА	Высокие дозы ИКС-ДДБА Произвести оценку фенотипа ± поддерживающая терапия: тиотропий, анти-IgE, анти-ИЛ5/5Р, анти-ИЛ4Р
Другие контролирующие препараты	*Низкие дозы ИКС при приеме КДБА†*	*Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), или низкие дозы ИКС при приеме КДБА†*	*Средние дозы ИКС, или низкие дозы ИКС+АЛТР‡*	*Высокие дозы ИКС, дополнительно тиотропий или АЛТР‡*	*Добавить низкие дозы ПКС, но учесть возможные побочные эффекты*
Предпочтительные скоропомощные препараты Другие скоропомощные препараты	Низкие дозы ИКС-ФОР по потребности*		Низкие дозы ИКС-ФОР по потребности§		
	Коротко-действующие бета-2-агонисты (КДБА) по потребности				

Изображение использовано с разрешения Global Initiative for Asthma (GINA).
ИКС – ингаляционные кортикостероиды, ДДБА – длительнодействующие бета2-агонисты, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ФОР – формотерол, ПКС – пероральные кортикостероиды*Применение «вне инструкции (off-label)»; данные только о применении будесонид+формотерол. †Применение «вне инструкции»: отдельное применение или в комбинации ИКС и КДБА ингаляторов. ‡Рассмотреть применение сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии для пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, аллергическим ринитом и ОФВ1< 70% от предполагаемого. §ИКС-ФОР - скоропомощной препарат для пациентов, которым назначен будесонид-формотерол или дипропионат беклометазона+формотерол в качестве облегчающих препаратов 1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA update Main Report, [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf Дата доступа 15.04.2020

Рекомендации GINA (2020) предполагают ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы, направленный на достижение контроля заболевания[1]

Дети 6-11 лет

Персонализированный подход к пациенту с бронхиальной астмой:

Оценить, корректировать, проверить ответ



- Симптомы
- Обострения
- Побочные эффекты
- Функция легких
- Удовлетворенность ребенка и родителя

- Подтверждение диагноза, если требуется
- Контроль симптомов заболевания и модифицируемых факторов риска (включая функцию легких)
- Коморбидности
- Техника использования ингалятора и приверженность терапии
- Цели терапии для ребенка и родителя

- Лечение, направленное на модифицируемые факторы риска и коморбидности
- Немедикаментозные стратегии
- Образование и тренировка навыков
- Терапевтические опции для лечения астмы

Терапевтические опции для лечения астмы:

Адаптировать терапию для индивидуальных потребностей ребенка

	СТУПЕНЬ 1	СТУПЕНЬ 2	СТУПЕНЬ 3	СТУПЕНЬ 4	СТУПЕНЬ 5
Предпочтительные контролирующие препараты Для предотвращения обострений и контроля заболевания		Низкие дозы ИКС ежедневно (см. таблицу эквипотентных доз ИКС для детей)	Низкие дозы ИКС-ДДБА или средние дозы ИКС	Средние дозы ИКС-ДДБА Отправить к специалисту	Произвести оценку фенотипа ± поддерживающая терапия: например, **анти-IgE**
Другие контролирующие препараты	*Низкие дозы ИКС при приеме КДБА† или низкие дозы ИКС ежедневно*	*Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), или низкие дозы ИКС при приеме КДБА†*	*Низкие дозы ИКС+АЛТР‡*	*Высокие дозы ИКС-ДДБА, дополнительно тиотропий или АЛТР*	*Добавить анти-ИЛ5 или низкие дозы ПКС, но учесть возможные побочные эффекты*
Скоропомощные препараты	*Коротко-действующие бета-2-агонисты (КДБА) по потребности*				

Изображение использовано с разрешения Global Initiative for Asthma (GINA).

ИКС – ингаляционные кортикостероиды, ДДБА – длительнодействующие бета2-агонисты, АЛТР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, ФОР – формотерол, ПКС – пероральные кортикостероиды*Применение «вне инструкции (off-label)»; данные только о применении будесонид+формотерол. †Применение «вне инструкции»: отдельное применение или в комбинации ИКС и КДБА ингаляторов. ‡Рассмотреть применение сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии для пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, аллергическим ринитом и ОФВ1< 70% от предполагаемого. §ИКС-ФОР - облегчающий препарат для пациентов, которым назначен будесонид-формотерол или дипропионат беклометазона+формотерол в качестве облегчающих препаратов 1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020 GINA update Main Report, [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf Дата доступа 15.04.2020

Зарегистрированные в РФ комбинированные (ИГКС+ДДБА) препараты

- **Фиксированные комбинации:**
  - Сальметерол/Флутиказона пропионат
  - Вилантерол/Флутиказона фуроат
  - Формотерол/Будесонид
  - Формотерол /Беклометазона дипропионат
  - Формотерол/Мометазона фуроат
  - **Свободные комбинации:**
  - **Будесонид и Формотерол**

Аэролайзер Форадил Комби: физиологичная методика последовательного применения бронхолитика и ИГКС

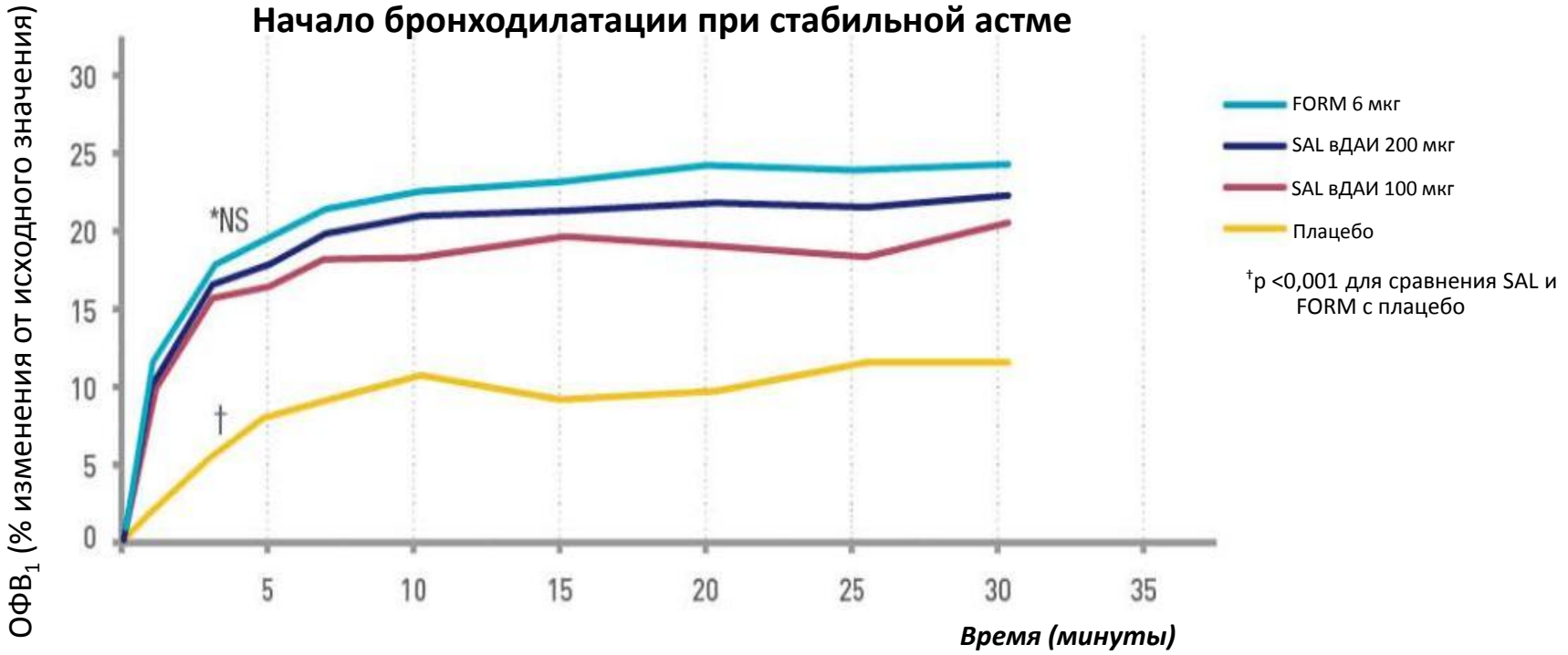


быстрый бронхолитический эффект

Инструкция по медицинскому применению препарата Форадил Комби

Формотерол: быстрая и длительная бронходилатация

Формотерол обеспечивает бронходилатирующий эффект, сходный с эффектом сальбутамола[1]



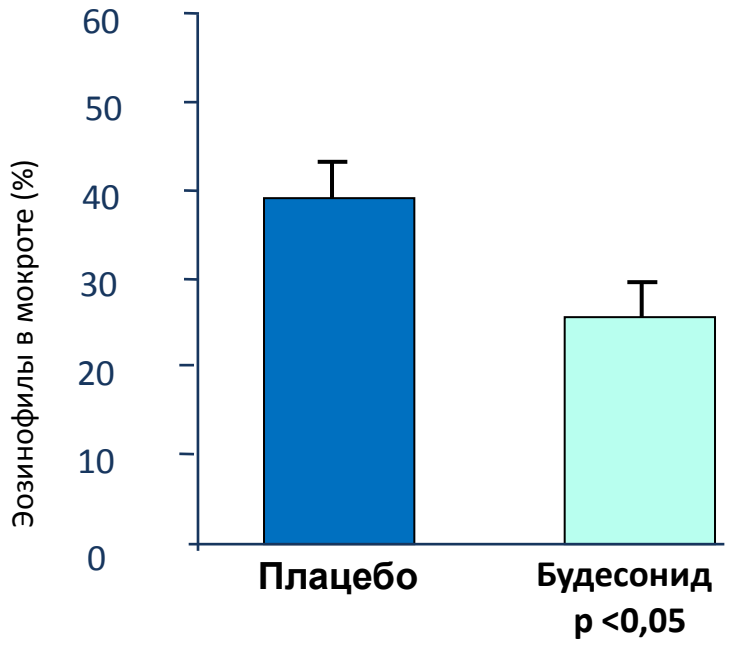
вДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор с распылением сжатым воздухом; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1 секунду; SMART – BUD/FORM в качестве препарата для поддерживающей терапии и препарата для уменьшения выраженности симптомов заболевания.

1. Seberova E et al. *Respir Med* 2000; 94: 607–11.

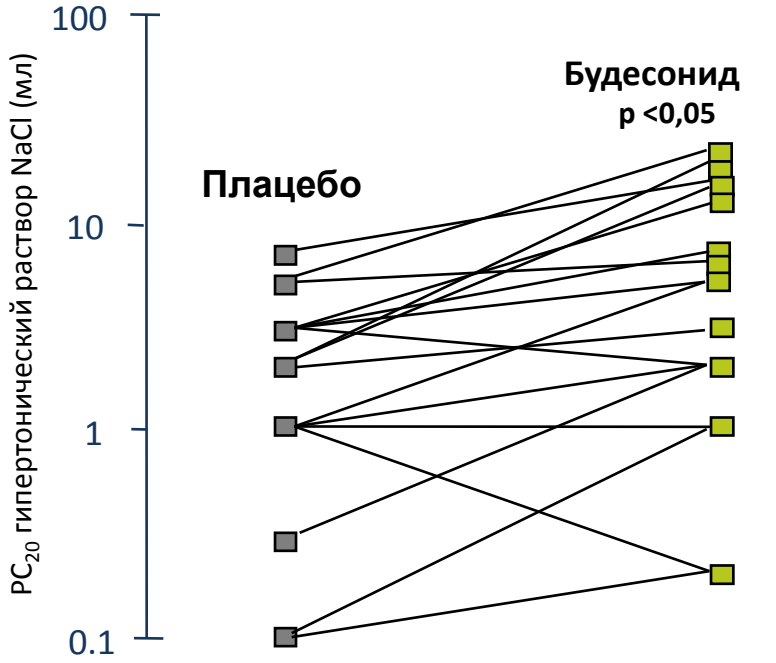
Будесонид: быстрое начало действия, мощный противовоспалительный эффект

В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с использованием перекрестных групп однократное применение Будесонида в высокой дозе приводило к уменьшению выраженности эозинофильного воспаления на 33% и уменьшало гиперреактивность бронхов в 2,2 раза в течение 6 часов

Эозинофилы



Реактивность

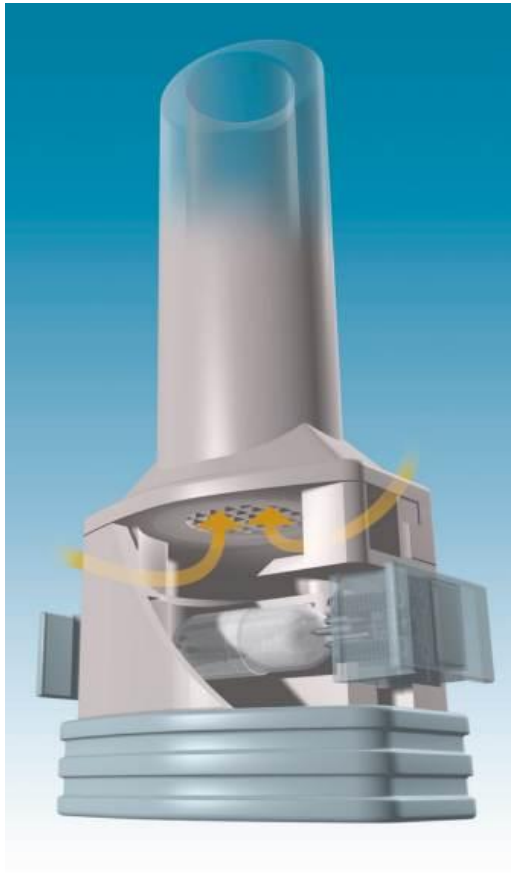


1 Максимальная суточная доза, применяемая при лечении BUD/FORM в качестве поддерживающей терапии и неотложной помощи; обычно применяется в виде 12 отдельных ингаляций в сутки

Gibson P et al. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 32–6.

Аэролайзер: эффективное и удобное средство доставки

- **Ингалятор низкого сопротивления - требует меньшего усилия вдоха[1]**
- **Обеспечивает высокий процент попадания препарата в легкие[2]**
- **Низкая вариабельность вдыхаемых доз обеспечивает точность дозирования[2]**
- **Не требует координации вдоха и нажатия на дозатор[3]**
- **Удобен при использовании детьми и взрослыми[4]**



1. Bronsky EA et al. Current medical research and opinion 2004; 20 (2): 131-137
2. Chew NY, Chan HK. J Aerosol Med 2001, Winter; 14(4): 495-501
3. Инструкция по медицинскому применению Форадила Комби
4. Clauzel AM et al. J Investig Allergol Clin Immunol 1998 Sep-Oct; 8(5): 265-70

Аэролайзер - ингаляционное устройство с механизмом «обратной связи» Полный контроль ингаляций по принципу «Слышу! Чувствую! Вижу!»

Пациент :

- **слышит,** как вращается капсула при вдохе
- **чувствует** сладковатый привкус препарата (как при ингаляции формотерола, так и будесонида)
- **видит,** насколько опорожнилась капсула после вдоха (при необходимости может повторить вдох)



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Форадил Комби.
2. Ненашева Н.М. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: возможности изменения объема терапии. Consilium Medicum 2010; 12(11): 40-44

Рекомендации GINA 2020 во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19

Все пациенты должны иметь письменный план лечения астмы, который включает следующие инструкции:

- Увеличение базисной терапии и препаратов «скорой помощи» при ухудшении течения астмы
- Применение коротких курсов пероральных кортикостероидов при тяжелых обострениях астмы
- В каких случаях и когда обращаться за медицинской помощью

В настоящее время нет доказательств, позволяющих разграничить обострения астмы, вызванные обычной респираторной вирусной инфекцией, например риновирусами, и вызванные COVID-19

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020; www.ginaasthma.org. (дата обращения 7 апреля 2020)

Оценка контроля симптомов астмы

Оценка контроля симптомов астмы за последние 4 недели		Уровень контроля симптомов астмы		
		Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы астмы более, чем 2 раза в неделю	Да □ Нет □	Ничего из этого	1-2 признака	3-4 признака
Любые ночные пробуждения из-за астмы	Да □ Нет □			
Потребность в КДБА более, чем 2 раза в неделю	Да □ Нет □			
Любое нарушение активности из-за астмы	Да □ Нет □			

При оценке контроля симптомов принимается во внимание **только потребность в КДБА.**
ИГКС/ДДБА, применяемые в режиме по требованию не могут быть критерием контроля симптомов астмы, особенно у пациентов, которые не получают постоянную терапию ИГКС

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020; www.ginaasthma.org. (дата обращения 7 апреля 2020)

Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Рекомендации для пациентов

- Принимайте повседневные меры предосторожности
- Соблюдайте самоизоляцию
- Следуйте своему плану действий по борьбе с астмой
- **Держите свою астму под контролем**
-**Продолжайте принимать ваши текущие лекарства, включая ингаляторы со стероидами**
- Не меняйте свой план лечения астмы, не посоветовавшись с вашим лечащим врачом. Обсудите любые проблемы, связанные с вашим лечением, с вашим лечащим врачом
- **Избегайте ваших триггеров**
- **Сведите к минимуму использование дезинфицирующих средств, которые могут вызвать приступ астмы. Попросите о дезинфекции близких**
- **Эмоциональное беспокойство может спровоцировать приступ астмы. Постарайтесь контролировать свое эмоциональное состояние.**

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/asthma.html

При использовании Форадила-комби обострение БА можно предотвратить, увеличив обычную дозу ИГКС в 2-4 раза на 1-2 недели

Провоцирующий обострение фактор



3 ступень: БА средней степени

Низкие дозы ИГКС + ДДБА

ФОР+БУД
12/200 мкг
2 капс. х 2 раза в день

+
или

ФОР+БУД
12/400 мкг
2 капс. х 1 раз в день

Высокие дозы ИГКС + ДДБА

ФОР+БУД
12/400 мкг
3 капс. х 2 раз в день

+

- по потребности

1 600 мкг будесонида в сутки

400-800 мкг будесонида в сутки

400-800 мкг будесонида в сутки

1-2 нед.

Сохранение контроля

3 ступень

Низкие дозы ИГКС + ДДБА

ФОР+БУД
12/200 мкг
2 капс. х 2 раза в день

+
или

ФОР+БУД
12/400 мкг
2 капс. х 1 раз в день

Ненашева Н.М. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: возможности изменения объема терапии. Consilium Medicum 2010; 12(11): 40-44
Oborne J.et al, Quadrupling the Dose of Inhaled Corticosteroid to Prevent Asthma Exacerbations, A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-Group Clinical Trial, Am J Respir Crit Care Med, 2009, Vol 180. pp 598–602.
Fitzgerald J.M. et al., Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. Thorax 2004;59:550–556.

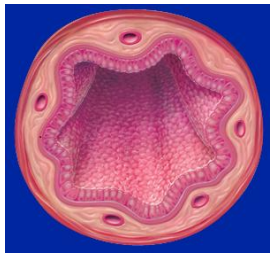
Ведение пациентов с БА в период эпидемии COVID-19

При отсутствии контроля БА и необходимости увеличения объема базисной терапии рассмотреть возможность подключения антилейкотриенового препарата (монтелукаст 10 мг в сутки) для улучшения контроля и уменьшения риска обострений БА (в т.ч. вирус индуцированных), что даст возможность не увеличивать дозу и-ГКС

Понятие о двойном пути воспаления

Антагонист лейкотриенового рецептора

Блокирует действие цистеиновых лейкотриенов



Ингаляционный кортикостероид

Ингибирует медиаторы, чувствительные к ГКС

КОМПЛЕМЕНТАРНЫЙ (взаимодополняющий) эффект	
Монтелукаст блокирует механизм астматического воспаления, связанный с действием цистеиниловых лейкотриенов	**ГКС не полностью блокируют образование и эффекты цистеиниловых лейкотриенов в дыхательных путях больных астмой**

По данным: Diamant Clin Exp All 1999;29:1449-1453; Barnes Am J resp Crit Care Med 1996;154:S21-S27; Holgate J Allergy Clin Immun 1996;98:1-13; Claesson J Intern Med 1999;245:205-227; Price Thorax 2003)58:211-216; Dworski Am J Resp Crit Care Med 1994)149:953-959

Когда целесообразно назначение антилейкотриеновых препаратов?

Фенотипы БА, при которых цистеиниловые лейкотриены могут иметь особое значение в формировании воспаления:

- Аспириновая БА
- БА у пожилых
- Аллергическая БА с сопутствующим АР
- БА у курящих пациентов
- БА у пациентов с ожирением
- Кашлевой вариант БА
- БА с вирус-индуцированными обострениями
- БА, обусловленная физической нагрузкой





Н.М. Ненашева. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в терапии бронхиальной астмы: кому, когда, как долго? Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология" №1 (6) | 2018. Стр. 8-19

Монтелар®: эквивалентность оригиналу

Fey et al. Clinical and Translational Allergy 2014, 4:29
http://www.ctajournal.com/content/4/1/29



Clinical and Translational Allergy

BRIEF COMMUNICATION Open Access

Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults

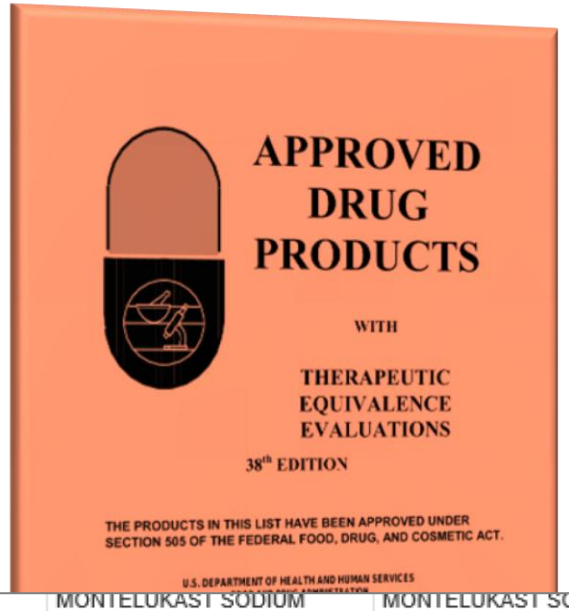
Constanze Fey[1], Ursula Thyroff-Friesinger[1] and Spencer Jones[2*]

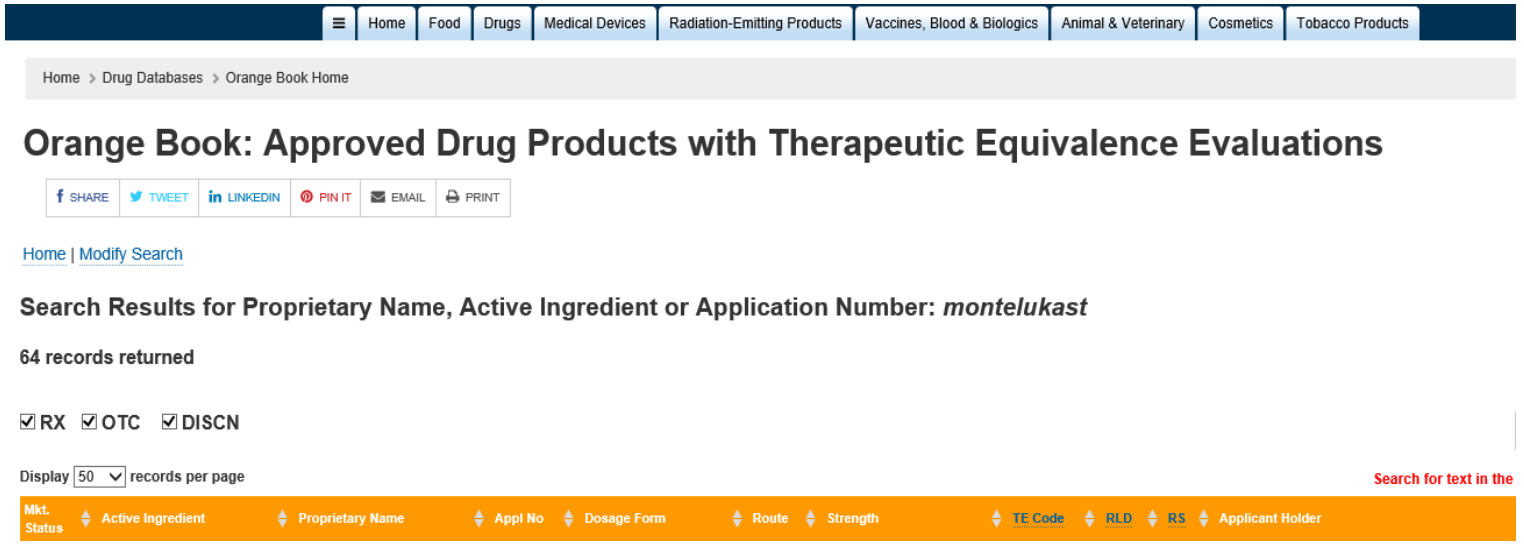
- **<u>Цель исследования</u>: Сравнить биодоступность и характеризовать фармакокинетический профиль и безопасность оральных гранул Монтелукаста 4 мг (Сандоз) и Singulair (®) mini (Merck, Sharp & Dohme).**
- **<u>Объект исследования</u>: 40 взрослых здоровых субъектов,**
- **<u>Результаты:</u> генерический препарат Монтелар® и оригинальный препарат Сингуляр® продемонстрировали одинаковые фармакокинетический профиль и биодоступность.**
- **<u>Заключение:</u> генерический препарат Монтелар® и оригинальный препарат Сингуляр® можно считать взаимозаменяемыми в клинической практике.**

study periods. The ratio test/reference of geometric least squares means was calculated for both formulations of montelukast for the ln-transformed pharmacokinetic parameters; the 90% confidence intervals (CIs) were

Fey C, Thyroff-Friesinger U, Jones S. Bioequivalence of two formulations of montelukast sodium 4 mg oral granules in healthy adults. Clin Transl Allergy 2014; 4: 29.

Монелукаст производства Sandoz (Монтелар ®) – подтверждена терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату





RX	MONTELUKAST SODIUM	MONTELUKAST SODIUM	A079142	TABLET, CHEWABLE	ORAL	EQ 4MG BASE	AB			MYLAN PHARMACEUTICALS INC
RX	MONTELUKAST SODIUM	MONTELUKAST SODIUM	A079142	TABLET, CHEWABLE	ORAL	EQ 5MG BASE	AB			MYLAN PHARMACEUTICALS INC
RX	MONTELUKAST SODIUM	MONTELUKAST SODIUM	A200889	TABLET	ORAL	EQ 10MG BASE	AB			SANDOZ INC
RX	MONTELUKAST SODIUM	MONTELUKAST SODIUM	A091414	TABLET, CHEWABLE	ORAL	EQ 4MG BASE	AB			SANDOZ INC
RX	MONTELUKAST SODIUM	MONTELUKAST SODIUM	A091414	TABLET, CHEWABLE	ORAL	EQ 5MG BASE	AB			SANDOZ INC
RX	MONTELUKAST SODIUM	MONTELUKAST SODIUM	A078605	TABLET	ORAL	EQ 10MG BASE	AB			TEVA PHARMACEUTICALS USA

Монтелар®: форма выпуска и способ применения

- **Монтелар® - внутрь 1 раз/сут, перед сном [1], [2]**
- **Дети от 2 лет до 5 лет: 1 жевательная таблетка в дозе 4 мг [2]**
- **Дети от 6 до 14 лет: 1 жевательная таблетка в дозе 5 мг [2]**
- **Дети от 15 лет и взрослые: 1 таблетка в дозе 10 мг [1]**





1. *Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ГРЛС. Монтелар®Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг*
2. *Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ГРЛС. Монтелар®Таблетки жевательные 4 мг, 5 мг*

Ведение пациентов с обострением БА

1. **Многократное применение бронходилататоров короткого действия** (уровень доказат. А)

- Через ДАИ со спейсером - сальбутамол, фенотерол по 2-4 ингаляции каждые 20 мин в течении 1 часа, затем каждые 3-4 часа при легком обострении или 1-2 часа при обострении средней тяжести
- Через небулайзер - 3 ингаляции сальбутамола 2,5мг каждые 20 мин., затем каждый час до улучшения, затем каждые 4-5 часов
- Ипратропий через небулайзер 500 мкг каждые 4-6 часов
- Комбинация КДБА+КДМХЛ (фенотерол+ипратропий) имеет предпочтение

Метилксантины короткого действия (*аминофиллин, эуфиллин)* - препараты 2-го ряда, рекомендуются к применению через 4 часа после использования β2 – агонистов и системных ГКС.

Доза ЭУФИЛЛИНА 5 – 6 мг/кг в течение 30 мин, затем поддерживающая доза – 0,5 – 0,9 мг/(кг ч).

Ведение пациентов с обострением БА

2. Раннее назначение ГКС

- Назначаются при отсутствии улучшения после начальной терапии КДБА
- Применяют парентерально, внутрь и ингаляционно (через небулайзер).
- При тяжклом обострении первые 48 ч. – парентеральное введение ГКС, затем перевод на прием преднизолона внутрь.
- Преднизолон 40-50 мг/сут 5-7 дней.
- Нет необходимости в постепенном снижении дозы
- Отмена СГКС только на фоне назначения ИГКС
- Улучшение легочной функции наступает через 3 ч. после однократного приема преднизолона внутрь, максимальный эффект – через 8 – 12 ч.

иГКС через небулайзер

- Сочетанный прием суспензии и-ГКС и преднизолона при тяжелом обострении БА снижает частоту рецидивов обострения БА *(класс В).*
- Терапия высокими дозами суспензии пульмикорта (2 - 4 мг/сут 4 р/сут) при обострении БА сопровождается такой же частотой рецидивов, как и при приеме преднизолона 40 мг/сут per os *(класс А).*
- Комбинация высоких доз и-ГКС и сальбутамола через небулайзер при обострении БА обеспечивает более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем использование только сальбутамола *(класс В).*
- Суспензия и-ГКС обеспечивают более раннее противовоспалительное действие по сравнению с системными.

Суспензии и-ГКС: совместимость с небулайзерами

Суспензии и-ГКС совместимы с:

Компрессорный небулайзер



Mesh-небулайзер

Толька не для пациентов, инфицированных SARS Cov2!!!

Противопоказание использования ультразвукового небулайзера

Для суспензий!



Рекомендации GINA 2020 во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19

Следует избегать применения небулайзерной терапии, насколько это возможно

- Применение небулайзеров увеличивает риск распространения вирусной инфекции от пациентов к другим пациентам и к медицинскому персоналу.
- Дозирующий аэрозоль со спейсером – предпочтительный выбор доставки ингаляционного препарата во время тяжелого обострения. Он применяется с мундштуком или плотно прилегающей маской, если это требуется. Важна дезинфекция спейсеров, либо использование спейсера только одним пациентом

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020; www.ginaasthma.org. (дата обращения 7 апреля 2020)

Рекомендации GINA 2020 во время пандемии, вызванной вирусной инфекцией COVID-19

Избегайте выполнения спирометрии у пациентов с подтвержденным COVID-19 или если COVID-19 подозревается у пациента.

- Во время выполнения спирометрии вирусные частицы могут распространяться и приводить к заражению медицинского персонала и других пациентов.
- Не выполняйте спирометрию и измерение пиковой скорости форсированного выдоха в медицинских учреждениях без острой необходимости. Перенесите выполнение этого исследования на более поздние сроки, при улучшении эпидемической ситуации.
- Соблюдайте меры предосторожности при контакте с поверхностями, на которых могут находиться капельные выделения от зараженных индивидуумов.

Строго соблюдайте меры дезинфекции при проведении процедур, требующих генерации аэрозолей

- Например: небулайзерная терапия, кислородная терапия (включая назальный вариант), получение индуцированной мокроты, ручная вентиляция, неинвазивная вентиляция и интубация
- Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по контролю за коронавирусной инфекцией можно найти здесь: www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). 2020; www.ginaasthma.org. (дата обращения 7 апреля 2020)

Ведение пациентов с обострением БА инфицированных SARS-Cov2

- Увеличить прием КДБА через ДАИ со спейсером - сальбутамол, фенотерол, фенотерол+ипратропий по 2-4 ингаляции каждые 20 мин в течении первого часа, затем каждые 3-4 часа при легком обострении или 1-2 часа при обострении средней тяжести.

- При среднетяжелом, тяжелом обострении, при отсутствии эффекта от применения КДБА необходимо назначение с-ГКС – преднизолон (или его эквивалент) 40 мг в сутки 5-7 дней. Отмена с-ГКС должна быть только на фоне приема и-ГКС.

КДБА - короткодействующий бронхолитик

Согласованная позиция экспертов ЕАТ

Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме 2019 г

Если у пациента с БА манифестировал COVID-19

- **Обращайте внимание на лекарственные взаимодействия:**

- Л/Р не использовать с и-ГКС будесонидом, флутиказоном, мометазоном, можно перевести пациента на беклометазон в эквивалентной дозе;

- с осторожностью использовать Л/Р с бронхолитиком сальметеролом, возможно потребуется снижение дозы сальметерола;

- Л/Р снижает эффективность аминофиллина (эуфиллина) и теофиллина;

- так как Л/Р может усиливать эффект с-ГКС, при обострении БА у пациента с COVID-19, получающего Л/Р, лечение следует начинать с более низких доз преднизолона 20-30 мг в сутки.

- **Если пациент страдает тяжелой гормонозависимой БА, при COVID-19 следует продолжить прием с-ГКС в минимально возможной для контроля БА дозе**, т.к. отмена с-ГКС может привести к обострению бронхообструктивного заболевания.

Согласованная позиция экспертов EAT
Адаптировано из The Liverpool Drug Interaction Group https://www.covid19-druginteractions.org/

Заключение:

- Пациенты с БА должны продолжать получаемую ингаляционную терапию, в т.ч. включающую и-ГКС и с-ГКС.
- При потере контроля заболевания рекомендовано увеличить объем базисной терапии (увеличить дозу и-ГКС или подключить к лечению антилейкотриеновый препарат)
- Если пациент с БА инфицирован SARS Cov-2 – не используйте небулайзерную терапию и не проводите спирометрию, т.к. увеличивается риск распространения вирусной инфекции от пациентов к окружающим.
- Дозирующий аэрозоль со спейсером – предпочтительный выбор доставки ингаляционного препарата во время обострения БА у пациента, инфицированного SARS-Cov-2.

Благодарю за внимание!

Перед назначением препарата, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению

RU2009857985

Подготовлено при поддержке ЗАО «Сандоз»
125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3
тел. +7(495) 660-75-09
www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis Division