



ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Пересмотр 2014 г.

© 2014 Global Initiative for Asthma

**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**



GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION

REVISED 2014



ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Пересмотр 2014 г.

Перевод с английского

Москва
Российское респираторное общество
2015

ББК 54.12
Г52
УДК 616.23+616.24

Г52 Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) /
Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2015. — 148 с., ил.

Издание представляет собой Доклад рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma) — пересмотр 2014 г. Новая версия кардинально переработанного Доклада лучше структурирована и стала удобнее для практического использования, способствуя улучшению диагностики и повышению эффективности лечения бронхиальной астмы (БА). Дано новое определение заболевания, существенно обновлен раздел по диагностике БА. Приведены подробные алгоритмы первичной диагностики и назначения начальной терапии у пациентов с впервые выявленной БА. Появились новые главы, посвященные дифференциальной диагностике БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и синдрома перекреста БА—ХОБЛ, а также диагностике и лечению больных БА младше 5 лет.

Для пульмонологов, аллергологов, терапевтов, педиатров, врачей общей практики, руководителей органов здравоохранения.

© Global Initiative for Asthma, all rights reserved. Use is by express license from the owner, 2014
© Перевод на русский язык, Российское респираторное общество, 2015

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.)

ПРАВЛЕНИЕ GINA*

J. Mark FitzGerald, MD, *Chair*
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada

Eric D. Bateman, MD
University of Cape Town Lung Institute
Cape Town, South Africa

Louis-Philippe Boulet, MD
Université Laval
Québec, QC, Canada

Alvaro A. Cruz, MD
Federal University of Bahia
Salvador, BA, Brazil

Tari Haahtela, MD
Helsinki University Central Hospital
Helsinki, Finland

Mark L. Levy, MD
The University of Edinburgh
Edinburgh, UK

Paul O'Byrne, MD
McMaster University
Hamilton, ON, Canada

Pierluigi Paggiaro, MD
University of Pisa
Pisa, Italy

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Manuel Soto-Quiroz, MD
Hospital Nacional de Niños
San José, Costa Rica

Helen K. Reddel, MBBS PhD
Woolcock Institute of Medical Research
Sydney, Australia

Gary W. Wong, MD
Chinese University of Hong Kong
Hong Kong, ROC

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ GINA*

Helen K. Reddel, MBBS PhD, *Chair*
Woolcock Institute of Medical Research
Sydney, Australia

Neil Barnes, MD (to May 2013)
London Chest Hospital
London, UK

Peter J. Barnes, MD (to Dec 2012)
National Heart and Lung Institute
London, UK

Eric D. Bateman, MD
University of Cape Town Lung Institute
Cape Town, South Africa

Allan Becker, MD
University of Manitoba
Winnipeg, MB, Canada

Elisabeth Bel, MD (to May 2013)
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Johan C. de Jongste, MD PhD
Erasmus University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Jeffrey M. Drazen, MD
Harvard Medical School
Boston, MA, USA

J. Mark FitzGerald, MD
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada

Hiromasa Inoue, MD
Kagoshima University
Kagoshima, Japan

Robert F. Lemanske, Jr., MD
University of Wisconsin
Madison, WI, USA

Paul O'Byrne, MD
McMaster University
Hamilton, ON, Canada

Ken Ohta, MD PhD (to May 2012)
National Hospital Organization Tokyo
National Hospital
Tokyo, Japan

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

Emilio Pizzichini, MD
Universidade Federal de Santa Catarina
Florianópolis, SC, Brazil

Stanley J. Szefler, MD
Children's Hospital Colorado
Aurora, CO, USA

Sally E. Wenzel, MD (to May 2012)
University of Pittsburgh
Pittsburgh, PA, USA

Brian Rowe, MD MSc (Consultant to
Science Committee)
University of Alberta
Edmonton, AL, Canada

ВНЕШНИЕ РЕЦЕНЗЕНТЫ

Mary Ip, MBBS MD
University of Hong Kong Pokfulam
Hong Kong, ROC

Alan Kaplan, MD
Richmond Hill, ON, Canada

Huib Kerstjens, MD PhD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Mike Thomas, MBBS PhD
University of Southampton
Southampton, UK

Thys van der Molen, MD
University of Groningen
Groningen, The Netherlands

Monica Federico, MD
Children's Hospital Colorado
Aurora, CO, USA

Ссылаться на данную публикацию необходимо следующим образом:
*Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия лечения
и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.).
Документ доступен по адресу: www.ginasthma.org.*

* Дополнительная информация о членах Правления GINA и Научного комитета находится на сайте www.ginasthma.com

ЧЛЕНЫ АССАМБЛЕИ GINA

Richard Beasley, MBChB DSc
Medical Research Institute of New Zealand
Wellington, New Zealand

Carlos Baena Cagnani, MD
Catholic University of Córdoba
Córdoba, Argentina

Yu-Zi Chen, MD
Children's Hospital of the Capital
Beijing, China

Maia Gotua, MD PhD
Centre of Allergy & Immunology
Republic of Georgia

Carlos Adrian Jiménez
San Luis Potosí, México

Guy Joos, MD
Ghent University Hospital
Ghent, Belgium

Aziz Koleilat, MD
Makassed Hospital
Beirut, Lebanon

Le Thi Tuyet Lan, MD PhD
University of Pharmacy and Medicine
Ho Chi Minh City, Vietnam

Jorg D. Leuppi, MD PhD
University Hospital
Basel, Switzerland

T.K. Lim, MD
National University Hospital
Singapore

Eva Mantzouranis, MD
University Hospital
Heraklion, Crete, Greece

Patrick Manning, MD
St. James' Hospital
Dublin, Ireland

Yousser Mohammad, MD
Tishreen University School of Medicine
Lattakia, Syria

Hugo E. Neffen, MD
Clinica Alergia E Immunologie
Santa Fe, Argentina

Ewa Nizankowska-Mogilnicka, MD
University School of Medicine
Krakow, Poland

Petr Pohunek, MD PhD
University Hospital Motol
Czech Republic

Gustavo Rodrigo, MD
Hospital Central de las Fuerzas
Armadas, Montevideo, Uruguay

Joaquin Sastre, MD PhD
Universidad Autonoma de Madrid
Madrid, Spain

Wan-Cheng Tan, MD
iCAPTURE Centre for Cardiovascular
and Pulmonary Research
Vancouver, BC, Canada

ПРОГРАММА GINA

Suzanne Hurd, PhD
Scientific Director

ДРУГИЕ УЧАСТНИКИ

William Kelly, PharmD
University of New Mexico
Albuquerque, NM, USA

Christine Jenkins, MD
The George Institute
Sydney, Australia

Stephen Lazarus, MD
University of California San Francisco
San Francisco, CA, USA

Gregory Moullec PhD
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada

Marielle Pijnenburg, MD PhD
Erasmus MC-Sophia Children's Hospital
Rotterdam, The Netherlands

Mohsen Sadatsafavi, MD PhD
University of British Columbia
Vancouver, BC, Canada

D. Robin Taylor, MD DSc
Wishaw General Hospital
Lanarkshire, UK

Johanna van Gaalen, MD
Leiden University Medical Centre
Leiden, The Netherlands

ИНОЕ СОДЕЙСТВИЕ

Kate Chisnall
Marianne Kirby
Beejal Viyas-Price

Предисловие к русскому переводу

Уважаемые коллеги!

Перед вами перевод на русский язык новой версии Доклада рабочей группы международной программы GINA – «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (пересмотр 2014 г.). В этой версии имеется ряд существенных изменений и дополнений, которые крайне важно учитывать при ведении больных бронхиальной астмой (БА). Доклад содержит большое количество сводных таблиц и алгоритмов по ведению пациентов с БА, что упрощает внедрение представленных рекомендаций в клиническую практику.

Изменения в докладе видны уже начиная с определения БА. В новой версии подчеркивается, что БА – это гетерогенное заболевание, выделено пять наиболее часто встречающихся фенотипов заболевания.

В главе, посвященной диагностике БА, появились подробные алгоритмы первичной диагностики, в том числе у пациентов, уже получающих противоастматическую терапию. В данном разделе четко сформулированы клинические и функциональные критерии, как подтверждающие диагноз БА, так и снижающие его вероятность. Авторы документа дополнительно выделили диагностические особенности БА у беременных, спортсменов и лиц с ожирением, в удобной форме представили информацию по проведению дифференциальной диагностики в разных возрастных группах. Таким образом, обновленный раздел по диагностике БА содержит ряд дополнений, кроме того, он теперь лучше структурирован и стал удобнее для практического использования.

В новой версии документа сохраняется понятие «контроля БА» как контроля над клиническими симптомами и риском развития неблагоприятных событий в будущем. Более подробно описаны факторы риска развития обострений, необратимой бронхиальной обструкции и побочных эффектов от лекарственной терапии, а также роль оценки функции внешнего дыхания в ведении больных БА. В рекомендациях GINA от 2014 г. подчеркивается необходимость непрерывного контроля течения БА и факторов риска прогрессирования болезни и ее обострений.

Неотъемлемым условием эффективного сотрудничества между врачом и пациентом является выстраивание партнерских отношений, проведение образовательных программ и индивидуальный подход к каждому больному БА. Для повышения эффективности ингаляционной терапии в руководстве рекомендуется учитывать образ жизни, возрастные особенности, эмоциональное состояние и предпочтения пациента. Крайне важно обучать больных БА навыкам самоведения, составлять для них индивидуальный план действий, в том числе при начинающемся обострении.

В разделе, посвященном лечению БА, в сравнении с другими версиями GINA больше внимания уделено назначению терапии у пациентов с впервые выявленной БА. В руководстве представлен подробный алгоритм назначения начальной терапии у таких больных. Рекомендуется назначение ингаляционных глюкокортикостероидов уже на первой ступени лечения при наличии определенных факторов риска.

Существенным изменением является то, что в этой версии Доклада появились новые главы, посвященные дифференциальной диагностике БА, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и синдрома перекреста БА–ХОБЛ, а также диагностике и лечению больных БА младше 5 лет. Эти главы имеют крайне важное значение для клинической практики, и включение их в единый документ существенно расширяет границы его использования.

Таким образом, новая версия GINA содержит ряд существенных изменений, направленных на улучшение диагностики и повышение эффективности лечения БА. Представленная информация хорошо структурирована и наглядно иллюстрирована, что упрощает ее практическое использование.

А.С. Белевский, профессор



Редактор перевода, член правления
Российского респираторного общества,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Предисловие

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой в области здоровья, затрагивающей все возрастные группы. Во многих странах распространенность БА возрастает, особенно среди детей. Несмотря на то что в некоторых странах наблюдается снижение числа госпитализаций и смертельных случаев, связанных с БА, это заболевание всё еще наносит недопустимо высокий ущерб системе медицинского обслуживания и обществу за счет потери производительности на рабочем месте и проявлений неблагополучия в семье (особенно когда это касается БА у детей).

В 1993 г. Национальный институт сердца, легких и крови (NIHLB, США) совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) создал рабочую группу, результатом деятельности которой стал доклад «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» [1]. За этим последовало создание «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA) – сетевой структуры для взаимодействия врачей, лечебных учреждений и официальных инстанций с целью распространения информации о подходах к лечению больных БА, а также для того, чтобы обеспечить функционирование механизма внедрения научно доказанных результатов исследований в улучшенные стандарты лечения БА. Позднее была создана Ассамблея GINA, в которую вошли специально привлеченные эксперты по лечению БА из многих стран. Для содействия международному сотрудничеству и распространению информации о БА Ассамблея проводит работу с Научным комитетом, членами Правления и Комитетом по распространению и внедрению рекомендаций GINA. Доклад GINA («Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы») обновляется ежегодно начиная с 2002 г. Публикации, основанные на докладах GINA, переведены на многие языки. В 2001 г. GINA стала инициатором проведения ежегодного Всемирного дня по борьбе с бронхиальной астмой (World Asthma Day), целью которого является повышение информированности об ущербе, наносимом БА, а также организация местных и национальных мероприятий, направленных на обучение семей пациентов и медицинских работников эффективным методам контроля и лечения БА.

Несмотря на все прилагаемые усилия, а также на доступность эффективных методов лечения, данные международных исследований по-прежнему свидетельствуют о недостаточном уровне контроля БА во многих странах. Поскольку целью рекомендаций в этом Докладе является улучшение лечения больных БА, необходимо всемерно способствовать тому, чтобы организаторы здравоохранения обеспечивали наличие и доступность лекарственных средств и разрабатывали методики внедрения эффективных программ лечения БА и оценки их результатов.

К 2012 г. повысилась осведомленность специалистов о гетерогенной природе БА, было признано существование спектра хронических заболеваний дыхательных путей, возросло понимание ключевой роли приверженности пациентов назначенному лечению и их информированности по вопросам здоровья, повысился интерес к индивидуализации лечения БА. Кроме того, появилась серьезная доказательная база в отношении эффективных методов внедрения клинических рекомендаций. Указанные аспекты позволили предположить, что недостаточно простого изложения основных принципов лечения БА: рекомендации требовалось объединить в стратегии, которые были бы клинически значимыми и пригодными для внедрения в повседневную клиническую практику. С этой целью рекомендации, изложенные в Докладе GINA за 2014 г., представлены в удобной форме, с широким использованием сводных таблиц и рисунков. Доклад также включает две новые главы, одна из которых посвящена лечению БА у детей в возрасте от 0 до 5 лет (ранее публиковалась отдельно), а вторая содержит информацию по такой важной теме, как диагностика синдрома перекреста БА–ХОБЛ (СПБАХ). Последняя из названных глав опубликована совместно с «Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, GOLD). Для удобства использования рекомендации, предназначенные для клинической практики, приведены в основном Докладе GINA, а приложения, содержащие вспомогательный справочный материал, доступны на сайте (www.ginasthma.org).

Мы считаем огромной честью для себя возможность отметить превосходную работу всех тех, кто внес вклад в успешную доработку программы GINA, а также большого количества людей, участвовавших в данном проекте обновления Доклада. Эта работа наряду с доходами, полученными GINA от продажи материалов, основанных на Докладе, поддерживалась неограниченными образовательными грантами различных компаний (они приведены в конце доклада). Тем не менее ответственность за утверждения и выводы, представленные в настоящей публикации, полностью лежит на членах комитетов GINA. Они не получают гонораров или возмещения расходов, понесенных в процессе участия в научных обзорных конференциях, проводимых дважды в год, так же как и за множество часов, потраченных на просмотр литературы, и существенный вклад в написание Доклада.

Мы надеемся, что обновленный Доклад будет служить для вас полезным источником информации по методам лечения БА и что при его использовании вы будете осознавать необходимость применения индивидуального подхода при лечении абсолютно всех пациентов с БА, которые встретятся в вашей практике.

J. Mark FitzGerald, MD
Chair, GINA Board of Directors

Helen K. Reddel, MBBS PhD
Chair, GINA Science Committee

Список рисунков

Рис. 1-1.	Схема первичной диагностики БА для клинической практики	19
Рис. 2-1.	Обследование пациента с неудовлетворительным контролем симптомов и/или обострениями, несмотря на лечение	36
Рис. 3-1.	Цикл лечения БА, основанного на контроле	42
Рис. 3-2.	Ступенчатый подход при назначении терапии, направленной на контроль симптомов и минимизацию риска в будущем	47
Рис. 4-1.	Самоведение при обострении БА у взрослых и подростков с использованием письменного плана действий при БА	79
Рис. 4-2.	Лечение обострений БА в общей врачебной практике	82
Рис. 4-3.	Лечение обострений БА в условиях учреждений экстренной медицинской помощи, например в отделении неотложной помощи	84
Рис. 6-1.	Вероятность диагноза БА или ответа на терапию БА у детей 5 лет и младше	105
Рис. 6-2.	Ступенчатый подход к долгосрочному лечению БА у детей в возрасте 5 лет и младше	113
Рис. 8-1.	Подход к внедрению «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы»	128

Список таблиц

Таблица 1-1.	Диагностические критерии БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет	18
Таблица 1-2.	Дифференциальная диагностика БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет	22
Таблица 1-3.	Подтверждение диагноза БА у пациента, который уже получает терапию, направленную на контроль заболевания	25
Таблица 1-4.	Как снизить интенсивность терапии, направленной на контроль заболевания, при необходимости подтверждения диагноза БА ...	26
Таблица 2-1.	Оценка БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет	28
Таблица 2-2.	Оценка контроля БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет, разработанная GINA	30
Таблица 2-3.	Специальные вопросы для оценки БА у детей в возрасте 6–11 лет	32
Таблица 3-1.	Коммуникационные стратегии для медицинских работников	41
Таблица 3-2.	Принятие решения по лечению БА на популяционном уровне в сравнении с индивидуальным уровнем	43
Таблица 3-3.	Рекомендуемые препараты для начальной терапии, направленной на контроль заболевания, у взрослых и подростков	46
Таблица 3-4.	Низкие, средние и высокие суточные дозы ИГКС	48
Таблица 3-5.	Варианты снижения интенсивности терапии при хорошо контролируемой БА	49
Таблица 3-6.	Воздействие на модифицируемые факторы риска для снижения риска обострений	54
Таблица 3-7.	Нефармакологические воздействия – краткий обзор	56
Таблица 3-8.	Показания для оценки необходимости направления на консультацию специалиста при наличии такой возможности	58
Таблица 3-9.	Стратегии для обеспечения эффективного применения ингаляторов	60
Таблица 3-10.	Неудовлетворительная приверженность терапии при БА	61
Таблица 3-11.	Информация о БА	62
Таблица 3-12.	Обследование и лечение при тяжелой БА	73
Таблица 4-1.	Факторы, повышающие риск связанного с БА летального исхода	77
Таблица 4-2.	Организация выписки после госпитализации или лечения в отделении неотложной помощи по поводу БА	89
Таблица 5-1.	Текущие определения БА, ХОБЛ и клиническое описание СПБАХ	95
Таблица 5-2а.	Признаки, характерные для БА, ХОБЛ и СПБАХ	96
Таблица 5-2б.	Признаки, характерные для БА или ХОБЛ	96
Таблица 5-3.	Показатели спирометрии при БА, ХОБЛ и СПБАХ	98
Таблица 5-4.	Сводная информация по синдромальному подходу к заболеваниям с хроническим ограничением воздушного потока	100
Таблица 5-5.	Специализированные методы исследования, которые могут использоваться для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ ...	101
Таблица 6-1.	Характеристики, позволяющие заподозрить БА у детей в возрасте 5 лет и младше	106
Таблица 6-2.	Распространенные дифференциальные диагнозы для БА у детей в возрасте 5 лет и младше	108
Таблица 6-3.	Оценка контроля БА у детей в возрасте 5 лет и младше по GINA	110
Таблица 6-4.	Низкие ежедневные дозы ИГКС у детей в возрасте 5 лет и младше	114
Таблица 6-5.	Выбор ингаляционного устройства для детей в возрасте 5 лет и младше	116
Таблица 6-6.	Первоначальная оценка обострения БА у детей 5 лет и младше	119
Таблица 6-7.	Показания для немедленной госпитализации у детей в возрасте 5 лет и младше	120
Таблица 6-8.	Начальное лечение обострений БА у детей в возрасте 5 лет и младше	121
Таблица 7-1.	Рекомендации по первичной профилактике БА у детей 5 лет и младше	126
Таблица 8-1.	Важнейшие элементы, необходимые для внедрения стратегии в области здравоохранения	129
Таблица 8-2.	Примеры барьеров для внедрения доказательных рекомендаций	129

ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология	12
РАЗДЕЛ 1. ВЗРОСЛЫЕ, ПОДРОСТКИ И ДЕТИ В ВОЗРАСТЕ 6 ЛЕТ И СТАРШЕ	15
Глава 1. Определение, описание и диагностика бронхиальной астмы	15
Определение бронхиальной астмы	16
Описание бронхиальной астмы	16
Установление первичного диагноза	17
Дифференциальная диагностика	22
Установление диагноза бронхиальной астмы в особых популяциях	23
Глава 2. Оценка бронхиальной астмы	27
Общие сведения	28
Оценка контроля симптомов бронхиальной астмы	29
Оценка риска неблагоприятных исходов в будущем	33
Роль показателей функции внешнего дыхания в оценке контроля бронхиальной астмы	34
Оценка степени тяжести бронхиальной астмы	35
Глава 3. Лечение бронхиальной астмы, направленное на контроль симптомов и минимизацию риска	39
Часть А. Общие принципы лечения бронхиальной астмы	40
Долгосрочные цели при лечении бронхиальной астмы	40
Сотрудничество между пациентом и медицинскими работниками	41
Лечение бронхиальной астмы, основанное на контроле	42
Часть В. Лекарственные средства и стратегии, направленные на контроль симптомов и снижение риска	44
Лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы	45
Оценка ответа на терапию и коррекция терапии	53
Воздействие на прочие модифицируемые факторы риска	55
Нефармакологические воздействия	56
Показания для направления на консультацию специалиста	58
Часть С. Обучение управляемому самоведению при бронхиальной астме и тренировка навыков	59
Общие сведения	59
Тренировка навыков эффективного использования ингаляторов	59
Приверженность терапии и соблюдение других рекомендаций	60
Информация о бронхиальной астме	62
Обучение управляемому самоведению при бронхиальной астме	63
Часть D. Лечение бронхиальной астмы на фоне сопутствующих заболеваний и в особых популяциях	64
Лечение сопутствующих заболеваний	65
Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях	68
Глава 4. Лечение обострений бронхиальной астмы	75
Общие сведения	77
Диагностика обострений	78
Самоведение при обострениях с помощью письменного плана действий при бронхиальной астме	78
Лечение обострений бронхиальной астмы в общей врачебной практике	81
Лечение обострений бронхиальной астмы в отделении неотложной помощи	85

Глава 5. Диагностика бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и синдрома перекреста БА–ХОБЛ (СПБАХ)	93
Цель проекта	94
Основы диагностики бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и синдрома перекреста БА–ХОБЛ	94
Определения	95
Поэтапный подход к диагностике у пациентов с симптомами со стороны органов дыхания	95
РАЗДЕЛ 2. ДЕТИ В ВОЗРАСТЕ 5 ЛЕТ И МЛАДШЕ	103
Глава 6. Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше	103
Часть А. Диагностика	104
Бронхиальная астма и свистящие хрипы у маленьких детей	104
Клинический диагноз бронхиальной астмы	105
Тесты, помогающие в диагностике	107
Дифференциальная диагностика	108
Часть В. Оценка и лечение	109
Цели лечения бронхиальной астмы	109
Оценка бронхиальной астмы	110
Лекарственные средства для контроля симптомов и снижения риска	111
Оценка ответа на терапию и ее корректировка	115
Выбор ингаляционного устройства	116
Обучение самоведению при бронхиальной астме родителей/опекунов маленьких детей	117
Часть С. Лечение обострений бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше	117
Диагностика обострений	118
Начальное лечение обострений бронхиальной астмы в домашних условиях	118
Лечение обострений бронхиальной астмы в системе общей врачебной практики или в стационаре	119
Глава 7. Первичная профилактика бронхиальной астмы	123
Факторы, способствующие развитию бронхиальной астмы	124
Профилактика бронхиальной астмы у детей	124
Рекомендации по первичной профилактике бронхиальной астмы	126
РАЗДЕЛ 3. ВНЕДРЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ	127
Глава 8. Внедрение стратегий лечения бронхиальной астмы в системы здравоохранения	127
Введение	128
Адаптация и внедрение практических рекомендаций по лечению бронхиальной астмы	129
Факторы, препятствующие и способствующие внедрению	129
Оценка процесса внедрения	130
Как GINA может помочь процессу внедрения?	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	131

Методология

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ GINA

Научный комитет GINA был создан в 2002 г. для обзора опубликованных исследований по лечению и профилактике БА, для оценки вклада этих исследований в рекомендации в документах GINA и для представления ежегодных пересмотров этих документов. Члены Комитета являются признанными лидерами в области исследований, посвященных БА, а также в клинической практике и обладают высокой научной квалификацией, что позволяет им выполнять поставленные Комитетом задачи. Члены Комитета приглашаются к исполнению обязанностей в Комитете на ограниченный период и на добровольной основе. Комитет весьма представлен как в отношении специализации по БА у взрослых и детей, так и в отношении разнообразия географических регионов. Научный комитет собирается для рассмотрения научной литературы, посвященной БА, дважды в год – совместно с международной конференцией Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) и совместно с международной конференцией Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS). Заявления о сфере интересов членов Комитета находятся на веб-сайте GINA (<http://www.ginasthma.org>).

ПРОЦЕССЫ

Для каждого заседания Научного комитета GINA выполняется поиск с помощью системы PubMed с использованием критериев, заданных Комитетом: 1) БА, все поля, все возрасты, только статьи с наличием резюме, клиническое исследование, у человека; 2) БА и метаанализ, все поля, все возрасты, только статьи с наличием резюме, у человека. Статьи, опубликованные с 1 июля по 30 декабря, рассматриваются во время следующей конференции ATS, а опубликованные с 1 января по 30 июня – во время следующей конференции ERS. Специалистов по заболеваниям органов дыхания также призывают представлять на рассмотрение председателя Научного комитета GINA любые другие рецензируемые публикации, которые, по их мнению, должны быть рассмотрены, при условии, что резюме и статья целиком представлены на английском языке (либо переведены на него). В то же время в связи с тем, что процесс обзора литературы имеет всеохватывающий характер, такие несистематические материалы редко приводят к внесению в Доклад существенных изменений.

Каждое резюме статьи, найденное с использованием описанного выше метода поиска, направляют по крайней мере двум членам Комитета, однако все члены Комитета получают копии всех резюме статей и имеют возможность давать свои комментарии. Члены Комитета оценивают резюме статьи и, на их усмотрение, полную версию публикации и отвечают на четыре письменных вопроса о том, влияют ли содержащиеся в статье научные данные на рекомендации GINA, и если это так, то какие конкретные изменения должны быть внесены. Список всех публикаций, рассмотренных Комитетом, размещается на веб-сайте GINA.

Во время заседаний Комитета обсуждается каждая публикация, которая была расценена по крайней мере одним членом Комитета как способная повлиять на Доклад GINA. Решения о внесении изменений в Доклад или список используемой в нем литературы принимаются в результате консенсуса между всеми членами Комитета или, если возникает такая необходимость, путем открытого голосования, в котором принимают участие все члены Комитета. Комитет дает рекомендации по методам лечения, которые были одобрены для БА по крайней мере одним регуляторным органом, однако его решения основываются на наилучших доступных доказательствах, прошедших независимое рецензирование, а не на директивах государственных регуляторных органов относительно формирования показаний для того или иного препарата. В 2009 г., после завершения работы над двумя образцами обзоров с использованием системы GRADE [2], GINA приняла решение не применять эту методологию в основных процессах из-за возможности столкнуться со значительными сложностями, связанными с ресурсами. Это решение также отражает тот факт, что GINA осуществляет непрерывное обновление (дважды в год) доказательной базы своих рекомендаций, что является уникальным явлением для основанных на доказательствах рекомендаций в отношении БА, а также для большинства других терапевтических областей. Так же, как и во всех предыдущих пересмотрах Докладов GINA, рекомендации по лечению по возможности соотношены с уровнями доказательности. Описание используемых в настоящий момент критериев содержится в таблице. Пересмотры «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» обычно издаются в декабре каждого года и основываются на оценке публикаций с 1 июля предшествовавшего года по 30 июня года завершения пересмотра.

ПЕРЕСМОТР GINA 2014

В 2014 г. был осуществлен значительный пересмотр Доклада, который был начат с подробного пересмотра ключевых данных GINA, относящихся к определению, диагностике, оценке и лечению БА, а также к лече-

нию обострения БА. Большому числу экспертов по БА (врачи общей практики, врачи-специалисты и другие специалисты в области здравоохранения, в том числе члены всех комитетов GINA) было предложено дать комментарии в отношении этих основных данных с точки зрения: 1) доказательности; 2) четкости формулировок; 3) пригодности для внедрения в клиническую практику. Было получено свыше 50 отзывов. Полученные отзывы поддержали подход, принятый Научным комитетом в отношении пересмотра ключевых частей доклада, и убедительно подтвердили правильность принятого решения, касающегося изменения структуры доклада в целях повышения его клинической полезности. Согласно этой первоначальной процедуре обзора данных текст и рисунки доклада были пересмотрены и составлены новые рисунки и таблицы, которые затем были представлены для рассмотрения членам Научного комитета на заседаниях и по электронной почте.

Как и предыдущие значительные пересмотры Доклада, опубликованные в 2002 и 2006 годах, проект Доклада GINA за 2014 г. прошел внешнее рецензирование большим числом экспертов по БА. Были получены отзывы более чем от 40 рецензентов, в том числе от семи внешних рецензентов и некоторого количества врачей общей практики.

ЧТО НОВОГО В GINA 2014?

Новые ключевые особенности Доклада «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» от 2014 г. следующие.

- «Новое» определение БА, устанавливающее ее гетерогенную природу, а также основные элементы вариабельности симптомов и вариабельности ограничения скорости воздушного потока на выдохе.
- Заострение внимания на подтверждении диагноза БА для сведения к минимуму случаев как недостаточного, так и избыточного лечения. Добавлены конкретные рекомендации, касающиеся подтверждения диагноза в особых популяциях, включая пациентов, которые уже получают терапию.
- Практические инструменты для оценки контроля симптомов и факторов риска в отношении неблагоприятных исходов (концепция, одобренная GINA в 2009 г.).
- Комплексный подход к лечению БА, который подтверждает фундаментальную роль терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), но также обеспечивает базу для внедрения индивидуального подхода при лечении пациента на основании его характеристик, модифицируемых факторов риска, предпочтений пациента и практических вопросов.
- Заострение внимания на достижении максимального благоприятного эффекта при использовании доступных препаратов за счет решения типичных проблем, таких как неправильная техника ингаляции и плохое соблюдение режима терапии, перед рассмотрением возможности увеличения объема терапии.
- Непрерывная последовательность лечения прогрессирующей БА, от начального самоведения с использованием письменного плана действий, последующего лечения (в случае необходимости) в системе общей врачебной практики до неотложной медицинской помощи при лечении обострений с последующим наблюдением.
- Обновленные стратегии эффективной адаптации и внедрения рекомендаций GINA в условиях различных систем здравоохранения и доступных терапевтических средств и с учетом различий в социально-экономическом статусе пациентов, информированности по вопросам здоровья и его охраны и этнической принадлежности.

В Доклад также включены две новые главы:

- о лечении БА у детей в возрасте 5 лет и младше; впервые опубликована отдельно в 2009 г. [3]. Включение данной главы (после пересмотра) означает, что в Доклад включена информация о диагностике и лечении БА для всех возрастных групп;
- глава, посвященная диагностике СПБАХ; это совместный проект Научных комитетов GINA и GOLD, он опубликован обеими группами.

Также внесены существенные изменения в структуру и формат Доклада, добавлено множество новых таблиц и рисунков, предназначенных для того, чтобы донести ключевую информацию, касающуюся клинической практики. В целях повышения полезности Доклада приложения, содержащие подробную справочную информацию, не включены в сам Доклад, а размещены на веб-сайте GINA (<http://www.ginasthma.org>) и доступны для скачивания.

ЗАДАЧИ НА БУДУЩЕЕ

Несмотря на неустанные попытки улучшить качество медицинской помощи больным БА, предпринятые за последние 20 лет, многие больные в целом так и не ощутили прогресса в области противоастматической тера-

пии и часто лишены даже минимальной медицинской помощи. Значительная часть населения Земли проживает в странах с низким уровнем медицинского обслуживания и скудным финансированием здравоохранения. Члены Правления GINA понимают, что «фиксированные» международные рекомендации и «жесткие» научные протоколы будут неэффективны во многих странах. Поэтому рекомендации данного Доклада должны быть адаптированы к местным условиям и уровню доступности ресурсов здравоохранения.

Основная проблема заключается в том, что во многих странах для пациентов могут быть недоступны даже низкодозированные ИГКС, которые являются основным компонентом терапии больных БА любой степени тяжести. Говоря в общем, лекарственные средства являются основной составляющей общих затрат на лечение БА, таким образом, цены на препараты для лечения БА остаются острой проблемой и представляют объект для всё возрастающего количества исследований.

Задачей для членов Правления GINA на несколько следующих лет является продолжение работы с учреждениями первичной медицинской помощи, официальными инстанциями и организациями, оказывающими поддержку пациентам, направленной на создание, внедрение и оценку программ лечения больных БА, соответствующих местным потребностям в разных странах. Правление GINA признает трудность этой задачи, в связи с чем им совместно с Комитетом по распространению и внедрению рекомендаций GINA и Ассамблеей GINA было добавлено две региональные программы (Мезоамериканская GINA и Средиземноморская GINA). Правление GINA продолжает работу по выявлению препятствий на пути внедрения рекомендаций по лечению БА, особенно в системе общей врачебной практики и в развивающихся странах, а также работу по определению новых и инновационных подходов, которые обеспечат внедрение наилучших методов лечения БА. GINA является партнером программы «Всемирный альянс по борьбе с хроническими заболеваниями органов дыхания» (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases, GARD), осуществление которой было начато под эгидой ВОЗ в марте 2006 г. Благодаря деятельности Правления GINA и тесному сотрудничеству с GARD в следующее десятилетие следует ожидать существенного прогресса в терапии больных БА.

Описание уровней доказательности, используемых в настоящем Докладе

Уровень доказательности	Источники доказательств	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и метаанализы. Большое количество данных	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ или метаанализов, которые предоставляют данные, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов
B	Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы. Ограниченное количество данных	Доказательность основана на результатах исследований, включающих вмешательства в ход заболеваний (интервенционных исследований), которые включают ограниченное число участников, на post hoc-анализе, анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом к категории В относятся данные небольшого количества РКИ, которые были небольшими по размеру, были проведены с участием популяции, отличающейся от популяции, для которой даются рекомендации, или если результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы
C	Нерандомизированные исследования. Наблюдательные исследования	Доказательность основана на результатах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или на данных наблюдательных исследований
D	Согласованное заключение экспертов	Данная категория применяется только в тех случаях, когда предлагаемые рекомендации представляются значимыми, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Согласованное заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям

Глава 1.

**Определение, описание
и диагностика
бронхиальной астмы**

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе.
- Известные варианты сочетания демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик часто называют «фенотипами БА»; в то же время они не имеют строгой корреляции с определенными патофизиологическими процессами или ответом пациента на терапию.
- Установление диагноза БА должно быть основано на наличии в анамнезе характерных симптомов и свидетельств в пользу переменного ограничения скорости воздушного потока. Это должно быть зарегистрировано с помощью теста на обратимость бронхообструкции с использованием бронхолитика либо на основании результатов других тестов.
- Бронхиальная астма, как правило, ассоциирована с гиперреактивностью дыхательных путей и их воспалением, но для установления диагноза эти симптомы не являются необходимыми или достаточными.
- Если это возможно, то перед началом терапии, направленной на контроль заболевания, следует зарегистрировать признаки, необходимые для установления диагноза БА, так как часто после назначения терапии подтвердить диагноз сложнее.
- Для подтверждения диагноза БА в отдельных популяциях, включающих пациентов, уже получающих терапию, направленную на контроль заболевания, пожилых пациентов, и в условиях ограниченности ресурсов может потребоваться использование дополнительных стратегий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе.

Это определение было принято в результате консенсуса экспертов, основанного на обсуждении характеристик, которые являются типичными для БА и которые отличают это заболевание от других заболеваний органов дыхания.

ОПИСАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма представляет собой распространенное хроническое заболевание дыхательных путей, поражающее в разных странах от 1 до 18% населения (приложение к главе 1). Бронхиальная астма характеризуется наличием переменных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и/или кашель, а также переменного ограничения скорости воздушного потока на выдохе. Как выраженность симптомов, так и уровень ограничения скорости воздушного потока характерным образом изменяются со временем. Эти изменения часто провоцируются такими факторами, как физические упражнения, аллергены, воздействие раздражающих веществ, изменение погоды или респираторные вирусные инфекции.

Симптомы и ограничение скорости воздушного потока могут разрешаться самопроизвольно или в ответ на применение лекарственного препарата, а иногда могут отсутствовать в течение нескольких недель или месяцев подряд. Вместе с тем пациенты могут испытывать эпизодические приступы (обострения) БА, которые могут быть опасными для жизни и наносить значительный ущерб пациентам и обществу (приложение к главе 1). Бронхиальная астма, как правило, ассоциирована с гиперреактивностью дыхательных путей на прямые и непрямые стимулы, а также с хроническим воспалением дыхательных путей. Эти изменения, как правило, сохраняются даже в отсутствие симптомов заболевания или при нормализации показателей функции внешнего дыхания, однако они могут исчезать в результате лечения.

Фенотипы бронхиальной астмы

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, в основе развития которого лежат различные процессы. Известные варианты сочетания демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик часто называют «фенотипами БА» [4–6]. Для пациентов с более тяжелым течением БА разработан ряд подходов к лечению, ориентированных на фенотипы. Тем не менее в настоящее время тесная взаимосвязь между патологическими особенностями и определенными клиническими паттернами или ответом пациента на терапию не обнаружена [7]. Для понимания клинической значимости фенотипической классификации БА необходимы дальнейшие исследования.

Определено множество фенотипов заболевания [4–6]. Некоторые из наиболее часто встречающихся включают в себя следующие.

- *Аллергическая БА*: это наиболее легко распознаваемый фенотип БА, который часто впервые проявляется в детстве и ассоциируется с наличием аллергического заболевания, такого как экзема, аллергический ринит или пищевая либо лекарственная аллергия в личном и/или семейном анамнезе. При исследовании мокроты, полученной до лечения, у таких пациентов часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА, как правило, хорошо отвечают на лечение ИГКС.
- *Неаллергическая БА*: у некоторых взрослых наблюдается БА, не связанная с аллергией. Цитологический профиль мокроты у таких пациентов может быть нейтрофильным, эозинофильным, или в мокроте может содержаться небольшое количество клеток воспаления (пауцигранулоцитарный профиль). Часто пациенты с неаллергической БА сравнительно хуже отвечают на лечение ИГКС.
- *Бронхиальная астма с поздним началом*: у некоторых лиц, чаще у женщин, БА начинается во взрослом возрасте. Эти пациенты, как правило, не страдают аллергией. Часто им требуются более высокие дозы ИГКС или они относительно плохо отвечают на лечение ИГКС.
- *Бронхиальная астма с фиксированным ограничением скорости воздушного потока*: у некоторых пациентов с длительно существующей БА развивается фиксированное ограничение скорости воздушного потока, что, как полагают, обусловлено ремоделированием стенок дыхательных путей.
- *Бронхиальная астма на фоне ожирения*: у некоторых пациентов, страдающих БА на фоне ожирения, наблюдаются выраженные симптомы со стороны органов дыхания и небольшое эозинофильное воспаление дыхательных путей.

Дополнительная информация о факторах, предрасполагающих к развитию БА, приведена в приложении к главе 2, информация о патофизиологических и клеточных механизмах БА – в приложении к главе 3.

УСТАНОВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ДИАГНОЗА

Установление диагноза БА, как это продемонстрировано на рис. 1-1, основано на выявлении как характерных симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди или кашель, так и вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [8]. Характер симптомов весьма важен, так как симптомы со стороны органов дыхания могут быть вызваны острыми и хроническими состояниями, которые не относятся к БА. Признаки, подтверждающие диагноз БА (см. табл. 1-1), необходимо, по возможности, зарегистрировать при первом посещении пациента, так как характерные для этого заболевания симптомы могут улучшаться самопроизвольно или вследствие лечения. В результате после того, как пациент начнет получать лечение, направленное на контроль заболевания, подтвердить диагноз БА часто становится сложнее.

Особенности респираторных симптомов, характерных для бронхиальной астмы

Следующие особенности являются типичными для БА, и при их наличии *повышается* вероятность того, что у пациента имеется БА [8].

- Наличие более чем одного симптома (свистящие хрипы, одышка, кашель, чувство заложенности в груди), особенно у взрослых.
- Часто симптомы ухудшаются ночью или рано утром.
- Симптомы вариабельны по времени и по интенсивности.
- Симптомы провоцируются вирусными инфекциями (простудой), физическими упражнениями, воздействием аллергена, изменениями погоды, смехом, раздражающими веществами, такими как выхлопные газы автомобиля, дым или резкие запахи.

Таблица 1-1. Диагностические критерии БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет

Бронхиальная астма представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых изменяется со временем, а также вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе.	
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	КРИТЕРИИ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА БА
1. Наличие вариабельных респираторных симптомов в анамнезе	
Свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель. Описание признаков может изменяться в зависимости от цивилизационных особенностей и от возраста, например, симптом у детей может быть описан как затрудненное дыхание	<ul style="list-style-type: none"> • Как правило, более одного типа респираторных симптомов (у взрослых изолированный кашель редко связан с БА) • Симптомы вариабельны по времени и по интенсивности • Часто симптомы ухудшаются ночью либо сразу после пробуждения • Часто симптомы провоцируются физическими упражнениями, смехом, аллергенами, холодным воздухом • Часто симптомы появляются или ухудшаются на фоне вирусных инфекций
2. Подтвержденное вариабельное ограничение скорости воздушного потока на выдохе	
Зарегистрированная повышенная вариабельность показателей функции внешнего дыхания* (по данным одного или нескольких приведенных ниже тестов) И зарегистрированное ограничение скорости воздушного потока*	Чем больше вариабельность или чем чаще она выявляется, тем больше уверенность в диагнозе По крайней мере один раз в процессе диагностики при низком ОФВ ₁ необходимо подтвердить, что отношение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ снижено (в норме составляет >0,75–0,80 у взрослых, >0,90 у детей)
Положительный результат теста на обратимость бронхообструкции с использованием БЛ* (вероятность получения положительного результата выше, если применение БЛ перед тестом отложено: КДБА – на ≥4 ч, ДДБА – на ≥15 ч)	<i>Взрослые:</i> повышение ОФВ ₁ на >12% и на >200 мл от исходного значения через 10–15 мин после применения 200–400 мкг альбутерола или эквивалентного препарата (более достоверным считается повышение на >15% и >400 мл) <i>Дети:</i> повышение ОФВ ₁ на >12% от должного значения
Повышенная вариабельность ПСВ, измеряемой 2 раза в сутки в течение >2 нед*	<i>Взрослые:</i> средняя ежедневная суточная вариабельность ПСВ >10%** <i>Дети:</i> средняя ежедневная суточная вариабельность ПСВ >13%**
Значительное повышение показателей функции внешнего дыхания через 4 нед противовоспалительного лечения	<i>Взрослые:</i> повышение ОФВ ₁ на >12% и на >200 мл (или ПСВ*** на >20%) от исходного значения через 4 нед лечения при отсутствии респираторных инфекций
Положительный результат теста с физической нагрузкой*	<i>Взрослые:</i> снижение ОФВ ₁ на >10% и на >200 мл от исходного значения <i>Дети:</i> снижение ОФВ ₁ на >12% от должного значения или ПСВ на >15%
Положительный результат бронхопровокационного теста (как правило, выполняется только у взрослых)	Снижение ОФВ ₁ на ≥20% от исходного значения при использовании стандартных доз метахолина или гистамина либо на ≥15% при стандартизированной гипервентиляции, использовании гипертонического раствора натрия хлорида или проведении бронхопровокационного теста с маннитолом
Повышенная вариабельность показателей функции внешнего дыхания между визитами* (менее надежный признак)	<i>Взрослые:</i> изменение ОФВ ₁ на >12% и на >200 мл между визитами при отсутствии инфекций органов дыхания <i>Дети:</i> изменение ОФВ ₁ на >12% или ПСВ*** на >15% между визитами (возможно наличие респираторных инфекций)

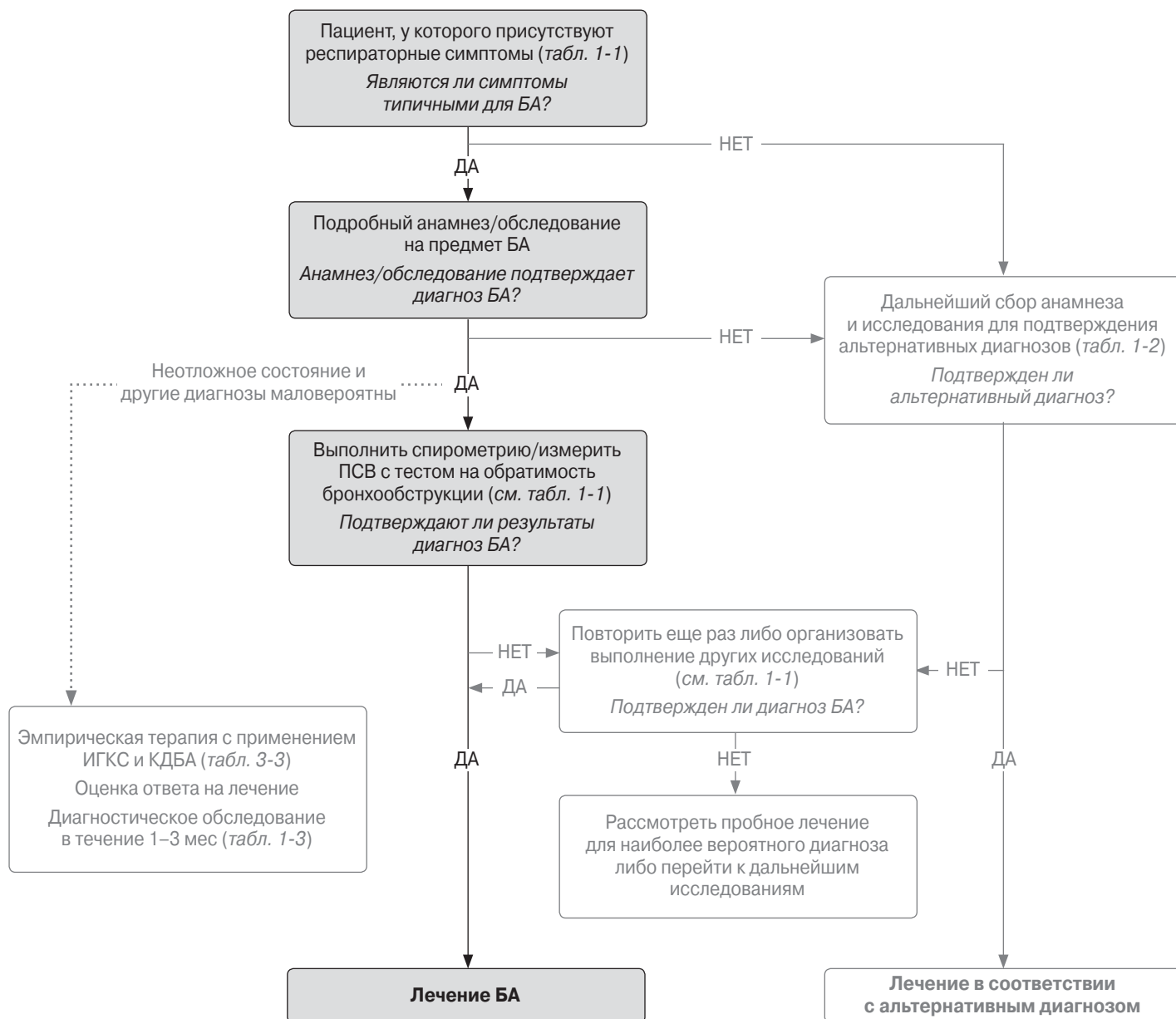
* Эти тесты могут быть проведены повторно во время проявления симптомов либо рано утром.

** Ежедневная суточная вариабельность ПСВ вычисляется на основании ПСВ, определенной дважды в день как [(наибольшее значение за день минус наименьшее значение за день)/среднее от наибольшего и наименьшего значений за день], и с вычислением среднего за 1 нед.

*** Для определения ПСВ каждый раз используйте одно и то же устройство, так как значения ПСВ, полученные на разных устройствах, могут различаться до 20%. Обратимость бронхообструкции при использовании БЛ может исчезать во время тяжелых обострений или заболевания вирусной инфекцией [9]. Если обратимость бронхообструкции при использовании БЛ не наблюдается при первоначальном обследовании, то следующий этап зависит от доступности других тестов и того, насколько срочно необходимо начать лечение. В неотложной клинической ситуации можно начать лечение БА, а диагностическое исследование провести в течение нескольких следующих недель (см. табл. 1-3), однако необходимо рассмотреть и другие патологические состояния, имитирующие БА (см. табл. 1-2), и как можно скорее подтвердить диагноз БА.

Обозначения: БЛ – бронхолитик (КДБА или ДДБА с быстрым началом действия); ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист; ПСВ – пиковая скорость выдоха (самое высокое из трех измеренных значений); КДБА – короткодействующий β₂-агонист; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. Диагностика БА у пациентов, которые уже получают лечение, направленное на контроль заболевания, описана в табл. 1-3.

Рис. 1-1. Схема первичной диагностики БА для клинической практики



Примечание. Обратимость бронхообструкции под действием бронхолитика может не отмечаться во время тяжелых обострений или заболевания вирусными инфекциями. Если обратимость бронхообструкции при использовании бронхолитика не наблюдается при первоначальном обследовании, то следующий этап зависит от доступности исследований и того, насколько срочно необходимо начать лечение. Диагностика БА у пациентов, которые уже получают лечение, направленное на контроль заболевания, описана в табл. 1-3. Обозначения: ПСВ – пиковая скорость выдоха (максимальное из трех измеренных значений). При измерении ПСВ каждый раз используйте одно и то же устройство, так как значения, полученные на разных устройствах, могут различаться до 20%. КДБА – короткодействующий β_2 -агонист.

Наличие следующих особенностей *снижает* вероятность того, что респираторные симптомы обусловлены БА.

- Изолированный кашель при отсутствии других респираторных симптомов (см. ниже раздел «Установление диагноза бронхиальной астмы в особых популяциях»).
- Хроническое отделение мокроты.
- Одышка, сопровождающаяся головокружением, предобморочным состоянием или покалыванием в конечностях (парестезия).
- Боль в груди.
- Одышка с шумным вдохом, вызванная физическими упражнениями.

Личный и семейный анамнез

Появление респираторных симптомов в детстве, наличие в анамнезе аллергического ринита либо экземы или имеющиеся сведения о БА либо аллергии в семейном анамнезе повышают вероятность того, что респираторные симптомы обусловлены БА. Тем не менее эти особенности не являются специфичными для БА и встречаются не при всех ее фенотипах. В особенности необходимо опрашивать о наличии респираторных симптомов пациентов с аллергическим ринитом или атопическим дерматитом.

Физикальное обследование

У лиц, страдающих БА, обычно не выявляется патологических изменений по результатам физикального обследования. Наиболее часто встречающимся отклонением от нормы является наличие свистящих хрипов на выдохе при аускультации, но этот симптом может отсутствовать или выявляться только при форсированном выдохе. Во время тяжелых обострений БА свистящие хрипы по причине значительно сниженного воздушного потока могут отсутствовать (так называемая «молчащая грудная клетка»), но в такие периоды, как правило, имеют место другие физикальные признаки дыхательной недостаточности. Свистящие хрипы также могут быть слышны при нарушении функции верхних дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), инфекциях органов дыхания, трахеомалации либо при наличии инородного тела в дыхательных путях. Влажные (крепитирующие) хрипы и свистящие хрипы на вдохе не относятся к признакам БА. При обследовании носа могут быть выявлены признаки аллергического ринита или назального полипоза.

Исследование функции внешнего дыхания для регистрации вариабельности ограничения скорости воздушного потока на выдохе

Бронхиальная астма характеризуется вариабельным ограничением скорости воздушного потока на выдохе, т.е. показатели функции внешнего дыхания на выдохе изменяются со временем в большей степени, чем у здоровых лиц. При БА у одного и того же пациента показатели функции внешнего дыхания могут изменяться от полностью нормальных значений до значений, характерных для выраженной обструкции. В сравнении с хорошо контролируемой БА для плохо контролируемой БА характерна более значительная вариабельность показателей функции внешнего дыхания [9].

Определение показателей функции внешнего дыхания должны выполнять хорошо обученные специалисты на содержащемся в хорошем состоянии и регулярно калибруемом оборудовании [8, 10]. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), измеренный при спирометрии, является более надежным показателем, чем пиковая скорость выдоха (ПСВ). При использовании ПСВ следует каждый раз применять одно и то же измерительное устройство, так как различия между показателями, полученными на разных устройствах, могут достигать 20% [10].

Снижение $ОФВ_1$ может выявляться при многих других заболеваниях легких (или при неправильной технике спирометрии), однако снижение отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) указывает на ограничение воздушного потока. По данным популяционных исследований [11], отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ в норме составляет $>0,75-0,80$, а у детей обычно $>0,90$. Снижение этого отношения ниже указанных значений позволяет заподозрить ограничение воздушного потока. В настоящее время на многих спирометрах указываются предустановленные должные значения для соответствующего возраста.

В клинической практике, если бронхообструкция была подтверждена, вариабельность ограничения скорости воздушного потока, как правило, оценивается по вариабельности $ОФВ_1$ или ПСВ. Термином «вариабельность» обозначают улучшение и/или ухудшение симптомов и показателей функции внешнего дыхания. Повышенная вариабельность может выявляться в течение суток (в таком случае говорят о суточной вариабельности), нескольких дней, от визита к визиту, или в зависимости от сезона, либо в тесте на обратимость бронхообструкции. Термин «обратимость» в целом относится к быстрому увеличению показателей $ОФВ_1$ (или ПСВ), выявляемому через несколько минут после ингаляции бронхолитика быстрого действия, такого как сальбутамол [12] в дозе 200–400 мкг, или к более медленному улучшению функции внешнего дыхания, развивающемуся через несколько дней или недель после начала эффективной терапии, направленной на контроль заболевания (например, ИГКС) [12].

У пациентов с типичными респираторными симптомами подтверждение повышенной вариабельности показателей функции внешнего дыхания на выдохе является ключевым компонентом диагностики БА. В качестве конкретных примеров можно привести перечисленные ниже.

- Повышение показателей функции внешнего дыхания после применения бронхолитика либо после пробного применения препарата для контроля заболевания.
- Снижение показателей функции внешнего дыхания после физических упражнений или во время бронхопровокационного теста.

- Вариабельность показателей функции внешнего дыхания выходит за пределы нормальных значений при повторных измерениях на разных визитах или при мониторинге в домашних условиях в течение как минимум 1–2 нед.

Конкретные критерии повышенной вариабельности показателей функции внешнего дыхания на выдохе перечислены в табл. 1-1. Снижение показателей функции легких при респираторной инфекции не обязательно указывает на наличие БА (хотя при БА показатели функции легких часто снижены), поскольку такое снижение может также наблюдаться у здоровых в остальном лиц либо у пациентов с ХОБЛ.

Дополнительная информация о методах исследования для установления диагноза БА приведена в приложении к главе 4.

В какой степени изменение скорости воздушного потока на выдохе указывает на наличие бронхиальной астмы?

Существует перекрытие между диапазонами изменения скорости воздушного потока на выдохе (полученными по данным теста обратимости бронхообструкции под действием бронхолитика или с помощью других методов исследования) у здоровых и больных [13]. У пациентов с респираторными симптомами вероятность наличия БА тем более высокая, чем больше у них вариабельность функции легких или чем чаще наблюдается повышенная вариабельность (см. табл. 1-1). Как правило, у взрослых с респираторными симптомами, типичными для БА, повышение или снижение ОФВ₁ на >12% и >200 мл от исходного значения либо (в случае, когда провести спирометрию невозможно) изменение ПСВ по крайней мере на 20% принимаются как признаки, соответствующие БА.

Суточная вариабельность ПСВ вычисляется на основании показаний, определяемых дважды в день в виде среднего от суточной амплитуды в процентах, т.е. ([наибольшее значение за день минус наименьшее значение за день]/среднее от наибольшего и наименьшего значений за день) × 100, затем вычисляется среднее для значений каждого дня за 1–2 нед. Верхний 95% доверительный интервал суточной вариабельности (среднее от суточной амплитуды в процентах) для показаний, определяемых дважды в день, составляет 9% у здоровых взрослых [14] и 12,3% у здоровых детей [15], таким образом, в целом суточная вариабельность >10% для взрослых и >13% для детей считается чрезмерной.

Если в тот момент, когда пациент испытывает симптомы, ОФВ₁ находится в пределах должного нормально-го диапазона значений, вероятность того, что эти симптомы обусловлены БА, снижается. В то же время у пациентов, у которых исходное значение ОФВ₁ >80% от должного, на фоне применения бронхолитика или терапии, направленной на контроль заболевания, может наблюдаться важное с клинической точки зрения повышение показателей функции легких. Должные нормальные диапазоны значений (особенно это характерно для ПСВ) имеют ограничения, поэтому в качестве «нормального» значения рекомендуется использовать собственный лучший показатель пациента («личный рекорд»).

Когда следует определять вариабельное ограничение скорости воздушного потока?

Если это возможно, признаки изменчивого ограничения скорости воздушного потока определяют до начала лечения. Это связано с тем, что при назначении лечения вариабельность, как правило, снижается, так как показатели функции легких улучшаются; а у некоторых пациентов ограничение скорости воздушного потока может становиться фиксированным или необратимым со временем. Кроме того, любое повышение показателей функции легких на фоне терапии может помочь в подтверждении диагноза БА. Обратимость бронхообструкции под действием бронхолитика может не проявляться во время заболевания вирусными инфекциями или в случае, когда пациент применял β₂-агонист в предыдущие несколько часов.

Если спирометрию провести невозможно либо изменчивое ограничение скорости воздушного потока не определено, решение о том, проводить ли обследование дальше либо начать терапию, направленную на контроль заболевания, незамедлительно, зависит от клинической неотложности и доступности других тестов. В табл. 1-3 описано, как подтвердить диагноз БА у пациента, который уже принимает терапию, направленную на контроль заболевания.

Другие тесты

Бронхиальный провокационный тест

У некоторых пациентов во время проведения первоначальной оценки ограничение скорости воздушного потока может отсутствовать. Так как определение изменчивого ограничения скорости воздушного потока является ключевой частью установления диагноза БА, одним из вариантов является направление пациента на бронхиальный провокационный тест для оценки гиперреактивности дыхательных путей. Наиболее часто это

определяется с использованием метахолина для ингаляций, но также могут использоваться тест с гистамином, тест с физическими упражнениями [16], тест на нормальное содержание углекислоты в крови при произвольной гипервентиляции легких или тест с маннитолом для ингаляций. Эти тесты являются умеренно чувствительными в отношении диагностики БА, но имеют ограниченную специфичность [17, 18]; например, гиперреактивность дыхательных путей на вдыхаемый метахолин описана у пациентов с аллергическим ринитом [19], муковисцидозом [20], бронхолегочной дисплазией [21] и ХОБЛ [22]. Это означает, что отрицательный результат теста у пациента, не получающего ИГКС, может помочь исключить наличие БА, но положительный результат не всегда означает, что пациент страдает БА, – характер симптомов (см. табл. 1-1) и другие клинические особенности (см. табл. 1-2) также должны быть приняты во внимание.

Аллергические пробы

Наличие атопии повышает вероятность того, что у пациента с респираторными симптомами имеется аллергическая БА, но этот симптом не является специфичным для БА и не наблюдается при всех ее фенотипах. Атопический статус может быть определен при помощи кожной скарификационной пробы или путем измерения уровня специфического иммуноглобулина E (sIgE) в сыворотке. Кожная скарификационная проба с основными аллергенами окружающей среды является простой и быстрой для выполнения, и, при выполнении опытным специалистом с использованием стандартизированных экстрактов, это недорогой способ, обладающий высокой чувствительностью. В сравнении с кожными пробами измерение sIgE не считается более надежным методом и является более дорогим, но этот метод может быть предпочтителен у неконтактных пациентов, пациентов с обширными поражениями кожи или если согласно анамнезу предполагается риск возникновения анафилаксии [23]. В то же время наличие положительной кожной пробы или положительного sIgE не означает, что это аллерген вызывает симптомы – значимость аллергена и его связь с симптомами должны подтверждаться данными анамнеза пациента.

Выдыхаемый оксид азота

В некоторых центрах можно провести измерение фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO). Показатель FENO повышен при эозинофильной БА, но этот параметр также повышен и при не связанных с БА патологических состояниях (например, эозинофильный бронхит, атопия и аллергический ринит), в связи с чем для установления диагноза БА показатель FENO полезным не признан. Показатель FENO снижен у курильщиков и во время бронхоспазма, а также может быть как повышен, так и понижен во время вирусной респираторной инфекции [24]. У пациентов (в основном некурящих) с неспецифическими респираторными симптомами значение FENO >50 ppb (parts per billion – частей на миллиард) ассоциировалось с хорошим кратковременным ответом на ИГКС [25]. Однако долгосрочные исследования, в которых оценивалась бы безопасность отмены терапии ИГКС у пациентов с низким исходным показателем FENO, отсутствуют. Следовательно, в настоящее время для принятия решения о назначении терапии ИГКС пациентам с предположительной БА показатель FENO рекомендован быть не может.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальная диагностика у пациентов с подозрением на БА варьирует в зависимости от возраста (см. табл. 1-2). Любой из перечисленных альтернативных диагнозов также может сочетаться с БА.

Таблица 1-2. Дифференциальная диагностика БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет

Возраст, годы	Патологическое состояние	Симптомы
6–11	Хронический кашлевой синдром верхних дыхательных путей Вдыхание инородного тела Бронхоэктазии Первичная цилиарная дискинезия Врожденное заболевание сердца Бронхолегочная дисплазия Муковисцидоз	Чихание, зуд, заложенность носа, необходимость откашливания Внезапное возникновение симптомов, односторонние свистящие хрипы Рецидивирующие инфекции, продуктивный кашель (с мокротой) Рецидивирующие инфекции, продуктивный кашель (с мокротой), синусит Шумы в сердце Преждевременные роды, симптоматика наблюдается с рождения Избыточные кашель и выделение слизи, желудочно-кишечная симптоматика

Таблица 1-2 (окончание). Дифференциальная диагностика БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет

Возраст, годы	Патологическое состояние	Симптомы
12–39	Хронический кашлевой синдром верхних дыхательных путей Нарушение функции голосовых связок Гипервентиляция, нарушение дыхания Бронхоэктазии Муковисцидоз Врожденное заболевание сердца α_1 -антитрипсиновая недостаточность Вдыхание инородного тела	Чихание, зуд, заложенность носа, необходимость откашливания Одышка, инспираторные свистящие хрипы (стридор) Головокружение, парестезия, вздохи Продуктивный кашель (с мокротой), рецидивирующие инфекции Избыточные кашель и выделение слизи Шумы в сердце Затрудненность дыхания, раннее проявление эмфиземы в семейном анамнезе Внезапное возникновение симптомов
≥40	Нарушение функции голосовых связок Гипервентиляция, нарушение дыхания ХОБЛ* Бронхоэктазии Сердечная недостаточность Кашель, связанный с применением лекарственных средств Заболевание, вызванное поражением паренхимы легких Легочная эмболия Центральная обструкция дыхательных путей	Одышка, инспираторные свистящие хрипы (стридор) Головокружение, парестезия, вздохи Кашель, мокрота, одышка при напряжении, курение или вредное воздействие Продуктивный кашель (с мокротой), рецидивирующие инфекции Одышка при напряжении, ночная симптоматика Лечение с применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента Одышка при напряжении, непродуктивный кашель, утолщение концевых фаланг пальцев (синдром «барабанных палочек») Внезапное возникновение одышки, боли в груди Одышка, невосприимчивость к действию бронхолитиков

* Для получения более подробной информации обратитесь к главе 5. У пациентов с подтвержденной БА любое из перечисленных выше патологических состояний также может способствовать возникновению респираторных симптомов.

УСТАНОВЛЕНИЕ ДИАГНОЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

Пациенты с кашлем в качестве единственного респираторного симптома

В качестве возможных диагнозов следует рассматривать кашлевой вариант БА, кашель, обусловленный применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гастроэзофагеальным рефлюксом, хроническим кашлевым синдромом верхних дыхательных путей (часто называемым «постназальным затеком»), хроническим синуситом, нарушением функции голосовых связок [26]. У пациентов с кашлевым вариантом БА главным, а иногда и единственным проявлением заболевания, ассоциированным с гиперреактивностью дыхательных путей, является хронический кашель. Кашлевая БА чаще проявляется у детей, и наиболее выраженные симптомы обычно отмечаются в ночное время; показатели функции легких могут быть в норме. Для таких больных особую важность имеет исследование вариабельности показателей функции легких (см. табл. 1-1) [27]. Кашлевой вариант БА следует дифференцировать с так называемым эозинофильным бронхитом, при котором у больных отмечаются кашель и эозинофилия мокроты, однако нормальные показатели при спирометрии и нормальная бронхиальная реактивность [27].

Профессиональная и обостряющаяся в связи с выполнением работ бронхиальная астма

Бронхиальная астма, развившаяся на рабочем месте, нередко не диагностируется. Бронхиальная астма может быть вызвана аллергенами или другими сенсибилизирующими агентами либо (что происходит более часто) может усугубляться под их воздействием, а иногда и вследствие единичного серьезного воздействия. Профессиональный ринит может предшествовать БА сроком до года, и его ранняя диагностика весьма важна, так как постоянное воздействие вредных факторов ассоциировано с неблагоприятными исходами [28].

По некоторым оценкам, от 5 до 20% новых случаев БА с возникновением симптомов во взрослом возрасте может быть связано с профессиональным воздействием [28]. При БА с развитием симптомов во взрослом возрасте требуется методичное изучение трудовой деятельности и всех воздействий, включая хобби [29]. Вопрос о том, наблюдалось ли улучшение симптомов у пациента во время того, как он находился не на рабочем месте (выходные или отпуск), является чрезвычайно важным скрининговым вопросом [30]. Весьма важно объективно подтвердить диагноз профессиональной БА, так как это может привести к изменению пациентом своей профессии, что может иметь правовые и социально-экономические последствия. Как правило, требуется направление к врачу-специалисту, а также для подтверждения диагноза часто используется мно-

гократный мониторинг ПСВ, выполняемый до и после работы. Дополнительную информацию по профессиональной БА можно найти в главе 3 (раздел «Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях») и в специальных рекомендациях [28].

Спортсмены

Диагноз БА у спортсменов должен быть подтвержден исследованиями функции легких, как правило с проведением бронхиального провокационного теста [16]. Должны быть исключены патологические состояния, которые могут либо имитировать, либо быть ассоциированными с БА, такие как ринит, заболевания гортани (например, нарушение функции голосовых связок), нарушение дыхания, патологические состояния, связанные с сердцем, и перетренировка [31].

Беременные женщины

Беременные и планирующие беременность женщины должны быть опрошены о том, страдают ли они от БА, таким образом, чтобы можно было дать компетентный совет по лечению БА и применяемым лекарственным средствам (см. главу 3, раздел «Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях») [32]. При необходимости объективного подтверждения диагноза рекомендуется выполнить бронхиальный провокационный тест или снизить интенсивность терапии, направленной на контроль заболевания (только после родов).

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов БА часто остается невыявленной [33], что обусловлено недостаточным пониманием наличия ограничения скорости воздушного потока, причислением одышки в пожилом возрасте к вариантам «нормы», плохой физической формой и сниженной активностью. Также осложняет диагностику наличие сопутствующих заболеваний. Симптомы свистящих хрипов, одышки и кашля, которые ухудшаются при физической нагрузке или в ночное время, могут также быть вызваны заболеванием сердечно-сосудистой системы или левожелудочковой недостаточностью, которые широко распространены в этой возрастной группе. Тщательно собранный анамнез и качественно проведенное физикальное обследование в сочетании с электрокардиограммой и рентгенограммой грудной клетки помогут в установлении диагноза [34]. Также может быть полезным измерение уровня мозгового натрийуретического пептида в плазме и оценка сердечной функции с применением эхокардиографии [35]. У пожилых людей, у которых в анамнезе имеются такие факторы, как курение и воздействие топлива из биомассы, необходимо рассмотреть вероятность развития ХОБЛ и синдрома перекреста БА–ХОБЛ (см. главу 5).

Курильщики и бросившие курить

Различить БА и ХОБЛ в клинической практике может быть довольно сложно, особенно у пожилых пациентов, курильщиков и бросивших курить, кроме того, может наблюдаться наложение симптомов этих патологических состояний друг на друга (синдром перекреста БА–ХОБЛ). «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD) [36] определяет ХОБЛ на основании хронически проявляющихся респираторных симптомов, воздействия фактора риска, такого как курение, и значения отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ после введения бронхолитика $<0,7$. При ХОБЛ часто выявляется обратимость бронхообструкции под действием бронхолитика ($>12\%$ и >200 мл), важная с клинической точки зрения [37]. Низкая диффузионная способность более распространена при ХОБЛ, чем при БА. Анамнез и характер симптомов, а также последние записи могут помочь отличить таких пациентов от тех, у которых при БА с длительным стажем развилось фиксированное ограничение скорости воздушного потока (см. главу 5). Неопределенность при установлении диагноза должна побуждать к раннему направлению на специальное обследование и для получения рекомендаций по лечению, так как исходы у пациентов с синдромом перекреста БА–ХОБЛ обычно хуже, чем у пациентов с БА или ХОБЛ по отдельности [38].

Подтверждение диагноза бронхиальной астмы у пациентов, которые уже получают терапию, направленную на контроль заболевания

Если обоснование диагноза БА ранее не было документировано, следует стремиться подтвердить диагноз с помощью объективных методов исследования. У многих пациентов (25–35%) с диагнозом БА, установленным в системе общей врачебной практики, этот диагноз не удастся подтвердить [39–42].

Процесс подтверждения диагноза у пациентов, уже получающих терапию, направленную на контроль заболевания, зависит от симптомов пациента и показателей функции легких (см. табл. 1-3). У некоторых пациентов он может включать назначение пробной терапии либо терапии, направленной на контроль заболевания, в более низкой или более высокой дозе.

Таблица 1-3. Подтверждение диагноза БА у пациента, который уже получает терапию, направленную на контроль заболевания

Текущий статус	Этапы подтверждения диагноза БА
Вариабельные респираторные симптомы и вариабельное ограничение скорости воздушного потока	Диагноз БА подтвержден. Оценка уровня контроля над БА (табл. 2-2) и пересмотр терапии, направленной на контроль заболевания (рис. 3-2)
Вариабельные респираторные симптомы, но без вариабельности ограничения скорости воздушного потока	Повторить тест на обратимость бронхообструкции с использованием БЛ после отмены БЛ (КДБА: 4 ч; ДДБА: ≥ 12 ч) или во время проявления симптомов. Если результат в норме, рассмотреть альтернативные диагнозы (см. табл. 1-2) <i>Если $ОФВ_1 > 70\%$ от должного значения:</i> рассмотреть возможность проведения бронхопровокационного теста. Если результат отрицательный, рассмотреть возможность снижения интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания (табл. 1-4), и провести повторную оценку через 2–4 нед <i>Если $ОФВ_1 < 70\%$ от должного значения:</i> рассмотреть возможность повышения интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания, на 3 мес (см. рис. 3-2) и последующего проведения повторной оценки симптомов и показателей функции легких. Если ответа не наблюдается, возобновить используемую ранее терапию и направить пациента на обследование для установления диагноза
Небольшое количество респираторных симптомов, нормальные показатели функции легких и отсутствие вариабельности ограничения скорости воздушного потока	Повторить тест на обратимость бронхообструкции с использованием БЛ после отмены БЛ (КДБА: 4 ч; ДДБА: ≥ 12 ч) или во время проявления симптомов. Если результат в норме, рассмотреть альтернативные диагнозы (см. табл. 1-2). Рассмотреть возможность снижения интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания (см. табл. 1-4): <ul style="list-style-type: none"> если появляются симптомы и показатели функции легких снижаются: БА подтверждена. Повысить интенсивность терапии, направленной на контроль заболевания, до наименьшей дозы, эффективной ранее; если изменения в симптоматике либо показателях функции легких на самой низкой ступени терапии, направленной на контроль заболевания, отсутствуют: рассмотреть возможность прекращения применения препарата для контроля заболевания и проводить тщательный мониторинг состояния пациента в течение по крайней мере 12 мес (табл. 3-5)
Стойкая затрудненность дыхания и фиксированная бронхиальная обструкция	Рассмотреть возможность повышения интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания, на 3 мес (см. рис. 3-2) и последующего проведения повторной оценки симптомов и показателей функции легких. Если ответа не наблюдается, возобновить используемую ранее терапию и направить пациента на обследование для установления диагноза. Рассмотреть вероятность синдрома перекреста БА–ХОБЛ (глава 5).

Обозначения: БЛ – бронхолитик, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист, КДБА – короткодействующий β_2 -агонист.

Если диагноз БА не может быть подтвержден, следует направить пациента на экспертное обследование для установления диагноза.

Пациенты, страдающие ожирением

Несмотря на то что БА более часто встречается у лиц с ожирением, чем без него [43], респираторные симптомы, ассоциированные с ожирением, могут имитировать БА. У пациентов, страдающих ожирением, с одышкой, проявляющейся после напряжения, весьма важно подтвердить диагноз БА путем объективного измерения вариабельного ограничения скорости воздушного потока. В одном из исследований было обнаружено, что среди пациентов как без ожирения, так и с ожирением отмечалась сопоставимая частота гипердиагностики БА (примерно 30% в каждой группе) [39]. В другом исследовании была выявлена как гипердиагностика, так и гиподиагностика БА у пациентов с ожирением [44].

Ограниченность ресурсов здравоохранения

В условиях ограниченности ресурсов диагностика респираторных нарушений начинается с подхода, основанного на симптомах (синдромального подхода). Вопросы, касающиеся длительности проявления симптомов и наличия лихорадки, озноба, потения, потери массы тела, боли при дыхании и кровохарканья, помогают отличить хронические респираторные инфекции, такие как туберкулез, ВИЧ/СПИД, а также паразитические либо грибковые заболевания легких от БА и ХОБЛ [45, 46]. Наличие вариабельного ограничения скорости

Таблица 1-4. Как снизить интенсивность терапии, направленной на контроль заболевания, при необходимости подтверждения диагноза БА

1. ОЦЕНКА
<ul style="list-style-type: none"> Определите текущий статус пациента, включая уровень контроля БА (табл. 2-2) и показатели функции легких. Если у пациента имеются факторы риска, способствующие обострениям БА (см. табл. 2-2, часть Б), не снижайте интенсивность терапии без строгого наблюдения врача Выберите подходящий момент (например, отсутствие респираторной инфекции, отсутствие планов на отпуск, отсутствие беременности) Предоставьте пациенту письменный план действий при БА (рис. 4-1), чтобы он знал, как распознать ухудшение симптомов и как действовать в таком случае. Проследите, чтобы пациент имел достаточное количество лекарственных препаратов для возобновления приема в прежней дозе, если наступит ухудшение БА
2. КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ
<ul style="list-style-type: none"> Покажите пациенту, как снизить принимаемую им дозу ИГКС на 25–50%, или отмените прием дополнительного препарата для контроля заболевания (например, ДДБА, антагонист лейкотриеновых рецепторов), если он использовался (см. табл. 3-5) Назначьте контрольный визит через 2–4 нед
3. ОЦЕНКА ОТВЕТА
<ul style="list-style-type: none"> Повторить тесты по оценке контроля БА и определение показателей функции легких через 2–4 нед (см. табл. 1-1) Если симптомы повышенного и переменного ограничения скорости воздушного потока подтверждены после снижения интенсивности терапии, диагноз БА считается подтвержденным. Доза препарата для контроля заболевания должна быть скорректирована до наименьшей дозы, эффективной ранее Если после снижения интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания, до низкодозовой симптомы не ухудшаются и по-прежнему нет признаков изменчивого ограничения скорости воздушного потока, рассмотреть возможность прекращения применения терапии, направленной на контроль заболевания, и повторить тесты по оценке контроля над БА и определение показателей функции легких через 2–3 нед, но продолжать наблюдение пациента в течение по крайней мере 12 мес

Обозначения: ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист.

воздушного потока может быть подтверждено с использованием пикфлуометра. В условиях ограниченности ресурсов документирование симптомов и ПСВ до и после проведения пробного лечения с использованием короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) (по потребности) и ИГКС (на постоянной основе), часто совместно с курсом пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) длительностью 1 нед, могут помочь подтвердить диагноз БА до того, как будет назначена долгосрочная терапия [47].

Глава 2.

Оценка бронхиальной астмы

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Оценка двух направлений контроля БА: контроля симптомов (ранее обозначался как «текущий клинический контроль») и определения риска неблагоприятных исходов в будущем, а также выявления проблем, связанных с лечением (техника ингаляции, приверженность лечению, возникновение побочных эффектов и наличие сопутствующих заболеваний).
- Оценка контроля симптомов на основании частоты проявлений симптомов БА в дневное и ночное время и использования препаратов неотложной помощи, а также на основании ограничения активности. Неудовлетворительный контроль симптомов создает проблемы для пациента и является фактором риска развития обострений в будущем.
- Оценка риска развития обострений в будущем, фиксированного ограничения скорости воздушного потока и побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств, даже в случае, если у пациента наблюдается хороший контроль симптомов. Выявленные факторы риска обострений, не зависящие от контроля симптомов, включают >1 обострения в анамнезе в течение предыдущего года, неудовлетворительное соблюдение предписанного режима терапии, неправильную технику ингаляции, низкие показатели функции легких, курение и эозинофилию.
- После установления диагноза БА более полезными индикаторами возможного риска в будущем становятся показатели функции внешнего дыхания. Необходимо регистрировать эти показатели на этапе установления диагноза, через 3–6 мес после начала лечения и время от времени в дальнейшем. Несовпадение между симптомами и показателями функции внешнего дыхания должно побудить к проведению дальнейшего обследования.
- Неудовлетворительный контроль симптомов и обострений может быть обусловлен различными факторами и потребовать различных подходов к лечению.
- Степень тяжести БА оценивается ретроспективно по уровню терапии, которая требуется для контроля симптомов и обострений. Важно различать тяжелую БА и неконтролируемую БА, например обусловленную неправильной техникой ингаляции и/или неудовлетворительной приверженностью терапии.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

У каждого пациента оценка БА должна включать оценку контроля БА (как контроля симптомов, так и риска неблагоприятных исходов в будущем), оценку проблем, связанных с лечением, особенно это касается техники ингаляции и соблюдения предписанного режима терапии (приверженности лечению), а также оценку любых сопутствующих заболеваний, которые могут ухудшать переносимость симптомов и качество жизни (табл. 2-1). Определение показателей функции внешнего дыхания, особенно ОФВ₁ в виде процента, вычисленного от должного значения, является важной частью оценки возможного риска в будущем.

Таблица 2-1. Оценка БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет

1. Оценить контроль БА = оценить контроль симптомов и риск неблагоприятных исходов в будущем
<ul style="list-style-type: none">• Оценить контроль симптомов за последние 4 нед (табл. 2-2, часть А)• Определить любые другие факторы риска обострений, фиксированного ограничения воздушного потока или побочные эффекты (табл. 2-2, часть Б)• Измерить показатели функции внешнего дыхания на этапе установления диагноза/в начале терапии, через 3–6 мес после начала терапии, направленной на контроль заболевания, а затем проводить их измерение время от времени
2. Оценить проблемы, связанные с лечением
<ul style="list-style-type: none">• Зафиксировать текущую ступень терапии у пациента (рис. 3-2)• Понаблюдать за техникой ингаляции, оценить приверженность лечению и побочные эффекты• Проверить наличие у пациента письменного плана действий при БА• Узнать отношение пациента и его цели касательно БА и лекарственных препаратов для ее лечения
3. Оценка сопутствующих заболеваний
<ul style="list-style-type: none">• Ринит, риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне, депрессия и тревога могут способствовать возникновению симптомов и низкому качеству жизни, а иногда и неудовлетворительному контролю БА

Что подразумевается под термином «контроль бронхиальной астмы»?

Уровень контроля БА указывает, насколько выражены симптомы БА у пациента или насколько уменьшилась их выраженность (вплоть до полного отсутствия) в результате лечения [14, 48]. Он определяется взаимосвязью между генетическими особенностями, патологическими процессами, лежащими в основе заболевания, лечением, которое получает пациент, окружающей средой и психосоциальными факторами [48].

Контроль БА имеет две составляющих: контроль симптомов (ранее обозначался как «текущий клинический контроль») и определение риска неблагоприятных исходов в будущем (см. табл. 2-2). Во всех случаях нужно оценивать каждую из них. Определение показателей функции внешнего дыхания является важной частью оценки возможного риска в будущем; их измерение следует проводить в начале лечения, через 3–6 мес после начала лечения (для определения наилучшего личного показателя пациента) и время от времени в дальнейшем для текущей оценки рисков.

Как описать контроль бронхиальной астмы у пациента

Контроль БА должен описываться как в терминах контроля симптомов, так и в терминах информации о возможном риске в будущем, например:

У пациентки Х. наблюдается хороший контроль симптомов БА, но в связи с тем, что в прошлом году у нее было тяжелое обострение заболевания, существует повышенный риск обострений в будущем.

У пациента Y. имеет место неудовлетворительный контроль симптомов БА. Также у него имеются несколько дополнительных факторов риска развития обострений в будущем, включая низкие показатели функции внешнего дыхания, курение и неудовлетворительное соблюдение предписанного режима терапии.

Что означает термин «контроль бронхиальной астмы» для пациента?

Во многих исследованиях описано несоответствие между оценкой уровня контроля БА пациента, которую проводит врач, и оценкой уровня контроля БА самим пациентом. Это не обязательно означает, что пациенты «переоценивают» свой уровень контроля либо «недооценивают» степень тяжести своего состояния. Но это говорит о том, что в сравнении с врачами пациенты понимают и используют слово «контроль» иначе, например основываясь на том, как быстро исчезают имевшиеся симптомы после ингаляции препарата неотложной помощи [48, 49]. Если в общении с пациентом используется термин «контроль БА», пациенту необходимо объяснить, что он означает.

ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Симптомы БА, такие как свистящие хрипы, чувство заложенности в груди, одышка и кашель, обычно изменяются по интенсивности проявления и частоте возникновения и способствуют увеличению ущерба, наносимого БА пациенту. Также неудовлетворительный контроль симптомов в значительной степени ассоциирован с повышенным риском возникновения обострений БА [50–52].

Важен целевой опрос, так как частота или степень тяжести симптомов, которые пациентами рассматриваются как неприемлемые или плохо переносимые, могут отличаться от тех целевых значений, которые указаны в текущих рекомендациях, и различаться у разных пациентов. Например, несмотря на низкие показатели функции внешнего дыхания, человек, ведущий малоподвижный образ жизни, может не испытывать тягостных для него симптомов, и ему может казаться, что контроль симптомов хороший.

Для оценки контроля симптомов (см. табл. 2-2, часть А) расспросите больного по поводу следующих параметров за последние 4 нед: частота проявлений симптомов БА (количество дней в неделю), любые ночные пробуждения, вызванные БА, ограничение активности, а также частота использования препарата неотложной помощи для облегчения симптомов. В целом не стоит включать в оценку прием препаратов неотложной помощи перед физической нагрузкой, так как часто это является обычной практикой.

Методики оценки контроля симптомов бронхиальной астмы у взрослых и подростков

Простые скрининговые методики: могут использоваться в общей врачебной практике для быстрого выявления пациентов, состояние которых требует более детальной оценки. Примеры включают основанный на консенсусе экспертов метод «Трех вопросов Королевской коллегии врачей» (Royal College of Physicians, RCP) [53], вопросы в котором задаются в отношении обусловленных БА проблем со сном, симптомов на протяжении дня и ограничений активности за предыдущий месяц. В 30-секундный тест на БА также включен период отсутствия на работе/в школе, обусловленный БА [54].

Таблица 2-2. Оценка контроля БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет, разработанная GINA

А. Контроль симптомов БА		Уровень контроля симптомов БА		
За последние 4 нед у пациента наблюдались:		Хорошо контролируемая БА	Частично контролируемая БА	БА, не поддающаяся контролю
<ul style="list-style-type: none"> Симптомы БА в дневное время возникают чаще чем дважды в неделю? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Любое ночное пробуждение, вызванное БА? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Потребность в препаратах неотложной помощи для купирования симптомов* возникает чаще чем дважды в неделю? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Любое ограничение активности, обусловленное БА? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> 		Ни одно из перечисленного	1–2 из перечисленного	3–4 из перечисленного
Б. Факторы риска неблагоприятных исходов при БА				
<p>Оценивать факторы риска на этапе установления диагноза, а также время от времени, особенно это касается пациентов, у которых наблюдаются обострения</p> <p>Проводить измерение ОФВ₁ в начале лечения, через 3–6 мес лечения с использованием терапии, направленной на контроль заболевания, для регистрации самого лучшего личного показателя функции легких у пациента, затем время от времени для продолжения оценки рисков</p>				
<p>Независимые модифицируемые факторы риска возникновения приступов (обострений)</p> <ul style="list-style-type: none"> Симптомы неконтролируемой БА [68] Чрезмерное использование КДБА (>1 × 200-дозного аэрозольного баллончика в месяц) [69] Использование ИГКС, не отвечающее требованиям: ИГКС не назначен; неудовлетворительное соблюдение предписанного режима терапии [70]; неправильная техника ингаляции [71] Низкий ОФВ₁, особенно если он составляет <60% от должного значения [72, 73] Значительные психологические или социально-экономические проблемы [74] Воздействия: курение [73]; воздействие аллергена при сенсибилизации [73] Сопутствующие заболевания: ожирение [75]; риносинусит [76]; подтвержденная пищевая аллергия [77] Эозинофилия мокроты или крови [78, 79] Беременность [80] <p>Другие значимые в отношении приступов (обострений) независимые факторы риска</p> <ul style="list-style-type: none"> Случаи интубации или попадания в отделение интенсивной терапии и реанимации в связи с БА [81] ≥1 тяжелого обострения за последние 12 мес [82] 				Наличие одного или более таких факторов риска повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются
<p>Факторы риска развития фиксированного ограничения скорости воздушного потока</p> <ul style="list-style-type: none"> Недостаточность терапии ИГКС [83] Воздействия: курение табака [84]; вредные химические соединения; профессиональные воздействия [28] Низкий исходный ОФВ₁ [85]; хроническая гиперсекреция слизи [84, 85]; эозинофилия мокроты или крови [85] 				
<p>Факторы риска развития побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств</p> <ul style="list-style-type: none"> Системные: частое применение ПГКС; высокодозированный и/или сильнодействующий ИГКС, его долгосрочное применение; а также применение ингибиторов Р450 [86] Местные: высокодозированные и сильнодействующие ИГКС [86, 87]; неправильная техника ингаляции [88] 				

* Не включает прием препаратов неотложной помощи перед физической нагрузкой. В случае детей в возрасте 6–11 лет также обратитесь к табл. 2-3. Чтобы ознакомиться со специальными стратегиями по снижению риска, см. табл. 3-6.

Примечание. Эта основанная на консенсусе экспертов классификация видов контроля, разработанная GINA, соответствует таковой от GINA за 2010–2012 годы, за исключением того, что сейчас показатели функции легких учитываются только при оценке «возможного риска в будущем». «Текущий клинический контроль» был переименован в «контроль симптомов», чтобы подчеркнуть, что эти параметры недостаточны для оценки контроля заболевания – также необходимо проводить и оценку риска неблагоприятных исходов в будущем. «Независимые» факторы риска представляют собой те факторы, которые остаются значимыми после корректировки уровня контроля симптомов. Показатели неудовлетворительного контроля симптомов и риска возникновения обострений не должны просто суммироваться, так как они могут иметь различные причины и требовать различных стратегий лечения.

Обозначения: ингибиторы Р450 – ингибиторы цитохрома Р450, такие как ритонавир, кетоконазол, итраконазол. Здесь и в табл. 2-3: ПГКС – пероральный ГКС.

Категорийные методики контроля симптомов: примеры включают основанный на консенсусе экспертов метод контроля симптомов, разработанный GINA (см. табл. 2-2, часть А). Для принятия решений по назначению лечения (см. рис. 3-2) эта классификация способов контроля симптомов может использоваться наряду с оценкой риска (см. табл. 2-2, часть Б). Данная классификация коррелирует с результатами оценки, полученными при использовании балльной оценки контроля БА [55, 56].

Методики численной оценки «контроля БА»: в этих методиках предлагаются баллы и разделительные точки для выявления различий между уровнями контроля симптомов; эти методики валидизированы на основе оценок «контроля БА», полученных в лечебных учреждениях. Доступно много переводов таких методик. Эти результаты могут быть полезны при оценке прогресса, достигнутого у пациента; они широко используются в клинических исследованиях, но могут быть объектом авторского права.

В сравнении с категорийными методиками методики балльной оценки контроля БА более чувствительны к изменению контроля симптомов [55]. Примеры:

- **вопросник по контролю астмы** (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) [57, 58]. Результаты варьируют в диапазоне от 0 до 6 баллов (чем выше, тем хуже). Результат 0–0,75 балла классифицируется как хорошо контролируемая БА; 0,75–1,50 балла – как «серая зона» и >1,5 балла – как плохо контролируемая БА. Сумма баллов согласно ACQ вычисляется как среднее по вопросам 5, 6 или 7: все версии ACQ включают вопросы по пяти симптомам; ACQ-6 включает информацию об использовании препаратов неотложной помощи; в ACQ-7 сумма баллов для ОФВ₁ перед введением бронхолитика представляет собой среднее значение баллов, полученных по вопросам, посвященным симптомам и препаратам неотложной помощи. Минимальное клинически значимое различие составляет 0,5 [59];
- **тест по контролю астмы** (Asthma Control Test (ACT)) [56, 60, 61]. Результаты варьируют в диапазоне от 5 до 25 баллов (чем выше, тем лучше). Результат 20–25 баллов классифицируется как хорошо контролируемая БА, 16–20 баллов – как не очень хорошо контролируемая БА и 5–15 баллов – как очень плохо контролируемая БА. АСТ включает четыре вопроса по симптомам/препаратам неотложной помощи, а также самостоятельную оценку пациентом уровня контроля. Минимальное клинически значимое различие составляет 3 пункта [61].

При использовании различных систем для оценки контроля симптомов БА полученные результаты в целом коррелируют друг с другом, но не идентичны. Респираторные симптомы могут быть неспецифическими, таким образом, при проведении оценки изменений в контроле симптомов важно уточнить, что симптомы обусловлены БА.

Методики оценки контроля симптомов бронхиальной астмы у детей в возрасте 6–11 лет

У детей, как и у взрослых, оценка контроля симптомов БА основана на симптомах, ограничении активности и использовании лекарственных средств для неотложной помощи. Очень важна тщательная оценка влияния БА на дневную активность ребенка, которая включает занятия спортом, игры и участие в общественной жизни. Многие дети с плохо контролируемой БА избегают интенсивной физической нагрузки, в связи с чем БА может казаться хорошо контролируемой. Это может приводить к плохой физической форме и повышенному риску ожирения.

У разных детей степень ограничения скорости воздушного потока, наблюдаемая перед тем, как они начинают жаловаться на одышку или использовать назначенные им препараты неотложной помощи, может значительно различаться. Часто, прежде чем родители заметят какие-либо изменения в поведении ребенка, снижение показателей функции легких уже становится выраженным. Основными проблемами, которые могут отмечать родители у ребенка с неконтролируемой БА, являются возбудимость, утомляемость и изменчивость настроения. Поскольку у родителей период памяти несколько длиннее, чем у детей, которые могут вспомнить информацию только за последние несколько дней, при проведении оценки уровня контроля симптомов важно включать информацию, полученную как от родителей, так и от ребенка.

Разработано несколько систем балльной оценки контроля БА для детей. Они включают:

- **тест по контролю астмы у детей** (Childhood Asthma Control Test (с-АСТ)) [62] с отдельными разделами для заполнения родителем и ребенком;
- **вопросник по контролю астмы** (Asthma Control Questionnaire (ACQ)) [63].

Некоторые системы оценки контроля БА у детей наряду с симптомами учитывают и обострения. К ним относятся:

- **тест для контроля респираторных симптомов и БА у детей** (Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK)) [64–66];

Таблица 2-3. Специальные вопросы для оценки БА у детей в возрасте 6–11 лет

Контроль симптомов БА	
Симптомы на протяжении дня	Как часто у ребенка наблюдается кашель, свистящие хрипы, одышка или «тяжелое» дыхание (количество эпизодов в неделю или в день)? Что провоцирует появление симптомов? Как с ними справляются?
Симптомы в ночное время	Кашель, пробуждения, утомляемость в течение дня (в случае, если симптомами являются только кашель, предполагаемый ринит или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)?
Использование препаратов неотложной помощи	Как часто применяются препараты неотложной помощи (проверить дату на ингаляторе или последнее назначение)? Разделить применение препарата перед физической нагрузкой (занятия спортом) и его использование для облегчения симптомов.
Уровень активности	Какими видами спорта (в школе либо в свободное время) занимается ребенок, каковы его хобби/интересы? Каков уровень активности ребенка в сравнении с его сверстниками или братьями/сестрами? Попытайтесь получить точную картину дня ребенка от самого ребенка без вмешательства родителя/опекуна.
Факторы возможного риска в будущем	
Обострения	Как на БА ребенка влияют вирусные инфекции? Влияют ли на появление симптомов школа и занятия спортом? Как долго длятся симптомы? Сколько эпизодов проявления симптомов отмечалось с момента последнего медицинского осмотра? Были ли какие-либо экстренные обращения к врачу/в отделение неотложной помощи*? Есть ли письменный план действий?
Показатели функции внешнего дыхания	Проверьте графики и методику измерения. Основное внимание уделите ОФВ ₁ и отношению ОФВ ₁ /ФЖЕЛ. На графике, построенном на основании этих значений, представленных как процент от должного, видны тенденции изменений со временем.
Побочные эффекты	Измеряйте рост ребенка по крайней мере один раз в год. Узнайте частоту приема и дозу ИГКС и ПГКС.
Факторы, касающиеся лечения	
Техника ингаляции	Попросите ребенка показать, как он пользуется своим ингалятором. Сравните с инструкцией, которая зависит от конкретного устройства.
Соблюдение предписанного режима терапии	Сколько дней в неделю ребенок пользуется препаратом для контроля заболевания (например, 0, 2, 4, 7 дней)? Легче ли вспомнить о необходимости использования ингалятора утром или вечером? Где хранится ингалятор – находится ли он на самом видном месте, чтобы не забыть об ингаляции? Проверьте дату на ингаляторе.
Цели/вопросы, вызывающие беспокойство	Есть ли у ребенка или у его родителя/опекуна какие-либо вопросы касательно имеющейся БА (например, опасения, связанные с лекарственным препаратом, побочными эффектами, влиянием на повседневную активность)? Каковы цели ребенка/родителя/опекуна в отношении лечения БА?
Сопутствующие заболевания	
Аллергический ринит	Наличие зуда, чихания, назальной обструкции? Может ли ребенок дышать через нос? Какие лекарственные средства используются для купирования назальных симптомов?
Экзема	Наличие нарушений сна, использование ГКС для местного применения?
Пищевая аллергия	Есть ли у ребенка аллергия на какие-либо продукты (подтвержденная пищевая аллергия является фактором риска смерти, связанной с БА [77])?
Другие исследования (при необходимости)	
2-недельный дневник	В случае, если на основании указанных выше вопросов невозможно в достаточной мере оценить имеющуюся у ребенка БА, попросите его или родителя/опекуна вести ежедневный дневник, включающий сведения о симптомах БА, использовании препарата неотложной помощи и показателях ПСВ (регистрировать наилучший результат из трех измерений), в течение 2 нед (приложение к главе 4).
Провокационная проба с физической нагрузкой в лаборатории респираторного мониторинга	Дает информацию о гиперреактивности дыхательных путей и физической форме (см. табл. 1-1). Провокационный тест проводится только в том случае, если иным путем оценить контроль БА сложно.

* Аналог приемного отделения, но с возможностями интенсивной терапии, распространенный в здравоохранении западных стран. – *Прим. пер.*

- составной индекс степени тяжести БА (Composite Asthma Severity Index (CASI)) [67].

Результаты этих тестов в некоторой степени коррелируют друг с другом и с классификацией уровней контроля симптомов, разработанной GINA. В табл. 2-3 представлена более подробная информация по оценке контроля БА у детей.

ОЦЕНКА РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ В БУДУЩЕМ

Вторым компонентом оценки контроля БА является определение того, имеется ли у пациента риск неблагоприятных исходов, связанных с БА, особенно это касается обострений, фиксированного снижения воздушного потока и побочных эффектов, связанных с применением лекарственных препаратов (см. табл. 2-2, часть Б). Несмотря на то что симптомы БА служат важным показателем течения заболевания, а также самостоятельным сильным прогностическим фактором риска развития обострений в будущем, сами по себе они не являются достаточными для оценки БА, так как:

- симптомы БА могут контролироваться при приеме плацебо [89, 90] или при неправильном использовании длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА) в качестве монотерапии [91], в результате чего воспаление дыхательных путей остается нелеченым;
- симптомы со стороны органов дыхания могут быть обусловлены другими патологическими состояниями, такими как плохая физическая форма, или сопутствующими заболеваниями, такими как функциональное нарушение со стороны верхних дыхательных путей;
- возникновению симптомов могут способствовать тревога или депрессия;
- у некоторых пациентов имеется незначительное количество симптомов, несмотря на низкие показатели функции внешнего дыхания.

Показатели контроля симптомов БА и риска возникновения обострений не должны просто суммироваться, так как неудовлетворительный контроль симптомов и обострений может иметь различные причины и требовать разных подходов к лечению.

Обострения

Неудовлетворительный контроль симптомов БА сам по себе значительно увеличивает риск развития обострений [50–52]. В то же время было выявлено несколько дополнительных независимых факторов риска, т.е. факторов, наличие которых повышает риск развития обострений у пациента, даже если симптомов мало. Эти факторы риска (см. табл. 2-2, часть Б) включают в себя ≥ 1 обострения в анамнезе за предыдущий год, неудовлетворительную приверженность терапии, неправильную технику ингаляции и курение.

«Фиксированное» снижение воздушного потока

Средняя скорость снижения показателя ОФВ₁ у некурящих здоровых взрослых составляет 15–20 мл/год [92]. У пациентов с БА может наблюдаться ускоренное ухудшение показателей функции внешнего дыхания и развитие не полностью обратимого (так называемого «фиксированного») снижения скорости воздушного потока. Часто это ограничение сопровождается более стойкой одышкой. Независимые факторы риска развития фиксированного ограничения воздушного потока включают в себя воздействие сигаретного дыма или повреждающих агентов, хроническую гиперсекрецию слизи и обострения БА у пациентов, не применяющих ИГКС [83] (см. табл. 2-2, часть Б).

Побочные эффекты лекарственных препаратов

Выбор любого лекарственного препарата основывается на соотношении получаемой пользы и возможного риска. У большинства пациентов, применяющих лекарственные средства для терапии БА, каких-либо побочных эффектов не наблюдается. Риск возникновения побочных эффектов возрастает при назначении лекарственных средств в высоких дозах, однако такая терапия необходима лишь некоторым пациентам. Системные побочные эффекты, которые могут проявляться при долгосрочном применении ИГКС в высоких дозах, включают в себя легко образующиеся гематомы, повышение риска развития остеопороза, катаракты и глаукомы, выходящее за рамки обычного возрастного риска, и подавление функции коры надпочечников. Местные побочные эффекты ИГКС включают в себя кандидозный стоматит и дисфонию. Более высокому риску возникновения побочных эффектов при применении ИГКС подвержены пациенты, получающие препараты в более высоких дозах или в виде более сильнодействующих лекарственных форм [86, 87]. Что касается возникновения местных побочных эффектов, то риск их развития повышается при неправильной технике ингаляции [88].

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ОЦЕНКЕ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания с другими показателями, характеризующими контроль бронхиальной астмы

У взрослых [93] и детей [94] показатели функции внешнего дыхания не имеют сильной корреляции с симптомами БА. В некоторых инструментах оценки контроля БА для показателей функции внешнего дыхания вычисляется среднее значение или оно суммируется с оценкой симптомов [57, 95], но если инструмент включает в себя несколько пунктов для оценки симптомов, то они могут перевесить клинически важные различия показателей функции внешнего дыхания [96]. Кроме того, низкий ОФВ₁ является сильным независимым прогностическим фактором риска обострений даже после внесения поправки на частоту возникновения симптомов.

Показатели функции внешнего дыхания необходимо оценивать на этапе установления диагноза или в начале лечения; через 3–6 мес терапии, направленной на контроль заболевания, для оценки наилучшего личного показателя ОФВ₁ у пациента; время от времени в дальнейшем. Как правило, после подтверждения диагноза БА пациента не просят приостанавливать применение препарата (как регулярное, так и по потребности) перед визитом к врачу [14], однако предпочтительно, чтобы визит каждый раз проводился в одинаковых условиях.

Интерпретация диапазонов показателей функции внешнего дыхания при бронхиальной астме

Низкий процент ОФВ₁ от должного значения:

- указывает на риск обострений БА независимо от выраженности симптомов, особенно если ОФВ₁ составляет <60% от должного значения [72, 73, 97, 98];
- является фактором риска снижения показателей функции внешнего дыхания, независимым от выраженности симптомов [85];
- если симптомов немного, то снижение ОФВ₁ свидетельствует об ограничениях в образе жизни либо о недостаточном восприятии ограничения воздушного потока [99], которое может быть вызвано нелеченым воспалением дыхательных путей [100].

«Нормальный» или высокий ОФВ₁ у пациента с частыми симптомами со стороны органов дыхания (особенно при наличии клинических проявлений):

- побуждает к рассмотрению альтернативных причин возникновения симптомов, например, заболевание сердца, или кашель при хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (см. табл. 1-2).

Стойкая обратимость под действием бронхолитика:

- выраженная обратимость под действием бронхолитика (повышение ОФВ₁ >12% и >200 мл от исходного значения [12]) у пациента, получающего терапию, направленную на контроль заболевания, или в течение 4 ч после применения КДБА, или в течение 12 ч после применения ДДБА свидетельствует о неконтролируемой БА.

Данные, полученные при выполнении спирометрии у детей, ненадежны до достижения ими возраста 5 лет и старше. В сравнении со взрослыми проведение этого исследования у детей менее полезно. У многих детей с неконтролируемой БА между приступами (обострениями) наблюдаются нормальные показатели функции внешнего дыхания.

Интерпретация изменений показателей функции внешнего дыхания в клинической практике

На фоне постоянной терапии ИГКС улучшение ОФВ₁ начинается через несколько дней и достигает плато примерно через 2 мес [101]. Необходимо зафиксировать наиболее высокое значение ОФВ₁ у пациента (наилучший личный показатель), поскольку сравнение с ним будет более эффективным с точки зрения клинической практики, чем использование процента ОФВ₁ от должного значения. Если должные значения используются у детей, то на каждом визите необходимо измерять рост ребенка.

У некоторых пациентов снижение показателей функции внешнего дыхания может происходить быстрее (по сравнению со средним значением) и развиваться фиксированное (не полностью обратимое) ограничение воздушного потока. Пробная терапия высокими дозами ИГКС/ДДБА и/или системными ГКС может быть целесообразной для оценки того, можно ли добиться увеличения ОФВ₁, однако при отсутствии ответа применение высоких доз препаратов не следует продолжать.

Вариабельность ОФВ₁ между визитами ($\leq 12\%$ от недели к неделе или 15% от года к году у здоровых лиц [12]) ограничивает возможность его использования в коррективке лечения БА в клинической практике. Сообщается, что минимально значимое различие для улучшения и ухудшения значений ОФВ₁, основанное на том, воспринимает ли пациент изменения, составляет около 10% [102, 103].

Мониторинг пиковой скорости выдоха

После установления диагноза БА для оценки ответа пациента на терапию, анализа провоцирующих факторов, ухудшающих симптомы (включая таковые на рабочем месте), или для определения исходного значения для составления плана действий можно использовать краткосрочный мониторинг ПСВ. После начала применения ИГКС наилучший личный показатель ПСВ (на основании показаний, измеряемых дважды в день) достигается в среднем в течение 2 нед [104]. Средняя ПСВ продолжает повышаться, а суточная вариабельность ПСВ – снижаться приблизительно в течение 3 мес [93, 104]. Чрезмерная вариабельность ПСВ свидетельствует о недостаточно оптимальном контроле БА и сопровождается повышенным риском обострений [105].

В настоящее время проведение долгосрочного мониторинга ПСВ обычно рекомендуется только у пациентов с тяжелой БА либо у пациентов с недостаточным восприятием ограничения воздушного потока [100, 106–108] (приложение к главе 4). В клинической практике отображение результатов ПСВ на стандартизированной диаграмме может повысить точность интерпретации [109].

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Как провести оценку степени тяжести бронхиальной астмы в клинической практике

Степень тяжести БА оценивается ретроспективно по объему терапии, которая требуется для контроля симптомов и обострений [14, 48, 110]. Оценку можно проводить после нескольких месяцев терапии, направленной на контроль заболевания, и, по возможности, после попытки снизить интенсивность терапии, для того чтобы выявить ее минимальный уровень, эффективный у пациента. Степень тяжести БА не является постоянной характеристикой и может изменяться со временем (через несколько месяцев или лет).

Оценка степени тяжести БА может проводиться при условии, что пациент регулярно получает терапию, направленную на контроль заболевания, в течение нескольких месяцев [14, 110].

- *Легкая БА* представляет собой БА, которая хорошо контролируется при использовании терапии ступеней 1 и 2 (см. рис. 3-2), т.е. при применении только препаратов неотложной помощи (по потребности) или при проведении низкоинтенсивной терапии препаратами для контроля заболевания, такими как ИГКС в низких дозах, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или кромоны.
- *Умеренная БА* представляет собой БА, которая хорошо контролируется при проведении терапии ступени 3, например при применении низкой дозы ИГКС/ДДБА.
- *Тяжелая БА* представляет собой БА, при которой требуется терапия ступени 4 или 5 (см. рис. 3-2), например высокая доза ИГКС/ДДБА, для предотвращения ее перехода в неконтролируемую БА, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на такую терапию. Хотя при лечении пациентов с неконтролируемой БА во многих случаях могут возникать трудности, обусловленные неадекватным или неправильным лечением, стойкими проблемами, связанными с приверженностью лечению или сопутствующими заболеваниями, такими как хронический риносинусит или ожирение, рабочая группа по тяжелой БА Европейского респираторного общества/Американского торакального общества считает, что определение «тяжелая БА» должно использоваться в отношении пациентов с неподдающейся лечению БА и недостаточным ответом на лечение сопутствующих заболеваний [110].

Описание степени тяжести бронхиальной астмы в других ситуациях

У пациентов, участвующих в эпидемиологических и клинических исследованиях, степень тяжести БА часто описывается на основании назначенной ступени терапии (см. рис. 3-2). Например, пациенты с назначенной терапией ступени 2 часто описываются как пациенты с легкой БА; те, кому назначена терапия ступени 3–4, считаются пациентами с умеренной БА, а те, кому назначена терапия ступени 4–5 – пациентами с БА умеренной или тяжелой степени. Данный подход основан на допущении, что пациенты получают надлежащее лечение и что у тех, кому назначено более интенсивное лечение, скорее всего, заболевание является более тяжелым. Тем не менее такой подход просто заменяет проведение оценок и становится причиной путаницы, так как в большинстве исследований одним из критериев включения является наличие у пациентов неконтролируемых симптомов. В эпидемиологических и клинических исследованиях предпочтительнее распределять пациентов по категориям в соответствии со ступенью терапии, которая им назначена, без определения степени тяжести заболевания.

Рис. 2-1. Обследование пациента с неудовлетворительным контролем симптомов и/или обострениями, несмотря на лечение



Примечание. В целях клинической эффективности настоящая схема начинается с наиболее часто встречающихся причин неконтролируемой БА (т.е. неправильная техника ингаляции и неудовлетворительное соблюдение предписанного режима терапии), так как они могут быть выявлены в клинической практике (и часто – исправлены) без применения каких-либо специальных средств. Если симптомы и/или показатели функции легких улучшаются при устранении проблем, связанных с техникой ингаляции или соблюдением предписанного режима терапии, это можно считать подтверждением диагноза БА. В то же время, в зависимости от клинической ситуации и доступных ресурсов, могут быть выполнены различные шаги в разном порядке.

Обозначения: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Для стран с ограниченными ресурсами, в которых в настоящее время недоступны такие лекарственные препараты, как ИГКС, определение тяжелой БА [111] Всемирной организации здравоохранения включает в себя категорию «тяжелая нелеченая БА». Данная категория соответствует другим классификациям неконтролируемой БА у пациентов, не получающих терапию, направленную на контроль заболевания.

Другие формулировки, описывающие степень тяжести бронхиальной астмы

Термин «тяжелая» также часто используется для описания интенсивности симптомов БА, выраженности ограничения воздушного потока или природы обострения. В более ранней литературе по БА используется множество различных классификаций степени тяжести заболевания; многие из них сходны с концепциями контроля БА, используемыми в настоящий момент [48].

Пациенты могут воспринимать свое заболевание как тяжелое в случае, если у них наблюдаются выраженные или частые симптомы, но это не обязательно указывает на наличие тяжелого заболевания, так как при назначении ИГКС симптомы быстро могут стать хорошо контролируемыми. Важно, чтобы специалисты в области здравоохранения доступно разъясняли пациентам, что они имеют в виду под термином «тяжелая».

Как выявлять различие между тяжелой бронхиальной астмой и неконтролируемой бронхиальной астмой

Хотя у большинства пациентов, которые регулярно получают терапию, направленную на контроль заболевания, может быть достигнут хороший контроль над симптомами и минимальное количество обострений, у некоторых пациентов не удастся добиться одного или обоих этих показателей даже при назначении максимального объема терапии [95]. У некоторых больных это обусловлено действительно не поддающейся лечению тяжелой БА, но у многих других пациентов такое состояние связано с сопутствующими заболеваниями, постоянным воздействием факторов окружающей среды или психосоциальными факторами.

Важно понимать различие между тяжелой БА и неконтролируемой БА, так как последняя является гораздо более частой причиной наличия постоянных симптомов и обострений, и в этом случае гораздо легче добиться улучшения. На рис. 2-1 представлены первоначальные шаги, которые могут быть сделаны для выявления общих причин отсутствия контроля БА. Наиболее распространенные проблемы, наличие которых необходимо исключить, прежде чем будет установлен диагноз тяжелой БА, следующие.

- Неправильная техника ингаляции (до 80% амбулаторных пациентов) [71] (табл. 3-9).
- Низкая приверженность терапии [112] (табл. 3-10).
- Неверно установленный диагноз БА при наличии симптомов, обусловленных иными патологическими состояниями, такими как заболевание верхних дыхательных путей, сердечная недостаточность или плохая физическая форма (см. табл. 1-2).
- Сопутствующие заболевания и осложняющие условия, такие как риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение и синдром обструктивного апноэ во сне (см. главу 3, часть D «Лечение бронхиальной астмы на фоне сопутствующих заболеваний и в особых популяциях»).
- Продолжающееся воздействие сенсibilизирующего или раздражающего вещества в рабочей или домашней среде.

Глава 3.

Лечение бронхиальной астмы, направленное на контроль симптомов и минимизацию риска

Данный раздел состоит из четырех частей:

- Часть А. Общие принципы лечения бронхиальной астмы
- Часть В. Лекарственные средства и стратегии, направленные на контроль симптомов и снижение риска
 - Лекарственные средства
 - Воздействие на модифицируемые факторы риска
 - Нефармакологические стратегии и методы терапии
- Часть С. Обучение управляемому самоведению при бронхиальной астме и тренировка навыков
 - Информация, навыки пользования ингалятором, приверженность терапии, письменный план действий при БА, самостоятельный контроль, регулярная оценка
- Часть D. Лечение бронхиальной астмы на фоне сопутствующих заболеваний и в особых популяциях

Способы лечения обострений БА описаны в главе 4.

ЧАСТЬ А. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Долгосрочными целями при лечении БА являются достижение хорошего контроля симптомов и минимизация риска возникновения обострений, фиксированного ограничения воздушного потока и побочных эффектов, связанных с терапией, в будущем. Также необходимо определить собственные цели пациента в отношении БА и лечения.
- Для эффективного лечения БА требуется сотрудничество между пациентом с БА (или родителем/опекуном) и медицинскими работниками.
- Обучение медицинских работников навыкам общения может привести к повышению удовлетворенности пациента лечением, улучшению клинических результатов и снижению использования ресурсов здравоохранения.
- Необходимо принимать во внимание уровень медицинской грамотности пациента, т.е. способность получать, анализировать и понимать базовую медицинскую информацию, необходимую для принятия правильных решений, касающихся здоровья.
- Лечение, основанное на контроле, означает, что терапия корректируется в рамках непрерывного цикла, состоящего из проведения оценки, назначения лечения и анализа ответа пациента в отношении контроля симптомов и риска возникновения обострений и побочных эффектов в будущем.
- Для принятия решения о лечении БА на популяционном уровне «предпочтительный вариант» для каждой ступени терапии представляет собой наилучшее лечение для большинства пациентов, основанное на результатах оценки средних по группе эффективности и безопасности по данным рандомизированных контролируемых клинических исследований, метаанализов и наблюдательных исследований, а также оценки себестоимости лечения.
- В индивидуальном порядке при принятии решения о назначении терапии также необходимо учитывать все характеристики пациента и его фенотип, что наряду с предпочтениями пациента и практическими вопросами (техника ингаляции, соблюдение предписанного режима терапии и ее стоимость для пациента) может помочь предсказать вероятный ответ пациента на терапию.

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ЦЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Долгосрочные цели при лечении БА:

- достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности;
- минимизация риска возникновения обострений, фиксированного ограничения воздушного потока и побочных эффектов в будущем.

Таблица 3-1. Коммуникационные стратегии для медицинских работников

Ключевые стратегии, способствующие хорошему взаимопониманию с пациентом [117, 118]
<ul style="list-style-type: none"> • Благожелательная манера поведения (дружелюбие, юмор и внимательное отношение) • Предоставление пациенту возможности выразить свои цели, убеждения и опасения • Сочувственное отношение к тревожащим пациента проблемам, их обсуждение с целью устранения любых тревог • Одобрение и ободрение пациента • Предоставление информации, необходимой конкретному пациенту • Обеспечение обратной связи и оценка
Специальные стратегии для повышения уровня медицинской грамотности [120]
<ul style="list-style-type: none"> • Упорядочивайте информацию от наиболее важной до наименее важной • Говорите медленно и используйте простые слова (если это возможно, избегайте медицинской терминологии) • Упрощайте числовые понятия (например, используйте абсолютные значения вместо процентов) • Составляйте инструкции эффективно (используйте поясняющие примеры, схемы, рисунки, таблицы или графики) • Убедитесь, что пациент вас понял, с помощью метода «обратного обучения» (просите пациента повторить услышанные инструкции) • Попросите другого человека (например, медсестру, члена семьи) повторить основные тезисы • Обращайте внимание на невербальную коммуникацию с пациентом (например, плохой зрительный контакт) • Добейтесь того, чтобы пациент не стеснялся задавать вопросы

Также важно выявить собственные цели пациента в отношении БА, так как они могут отличаться от обычных медицинских целей. Учитывая различия в системах здравоохранения, доступности лекарственных средств, системах культурных и личных предпочтений, общие цели в лечении БА могут быть достигнуты разными способами.

СОТРУДНИЧЕСТВО МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ И МЕДИЦИНСКИМИ РАБОТНИКАМИ

Для эффективного лечения БА требуется развитие сотрудничества между пациентом с БА (или родителем/опекуном) и медицинскими работниками. Такой подход должен дать возможность пациенту с БА приобрести знания, уверенность и навыки, необходимые для того, чтобы играть основную роль в ведении своего заболевания. Обучение самоведению способствует снижению тяжести БА как у взрослых [113], так и у детей [114] (уровень доказательности А).

В последнее время появились доказательства того, что подход, при котором ведение заболевания основано на сотрудничестве между врачом и пациентом, сопровождается улучшением исходов [115]. Пациентов следует вовлекать в принятие решений, касающихся их лечения, и предоставлять возможность выражать свои ожидания и опасения. При таком сотрудничестве подход к каждому пациенту должен быть индивидуальным. Готовность и способность к самоведению у людей могут варьировать в зависимости от таких факторов, как этническая принадлежность, уровень грамотности, понимание концепций здоровья (уровень медицинской грамотности), способность к количественному мышлению, знания о БА и лекарственных препаратах, стремление к самостоятельности, а также могут зависеть от системы здравоохранения.

Хорошее взаимопонимание

Хорошее взаимопонимание с медицинскими работниками является необходимой основой для хорошего исхода заболевания [116–118] (уровень доказательности В). Обучение медицинских работников, направленное на улучшение навыков общения (табл. 3-1), может способствовать повышению удовлетворенности пациентов, улучшению клинических результатов и снижению использования ресурсов здравоохранения [116–118] без увеличения продолжительности консультаций [119]. Это также может улучшить приверженность лечению [119]. Улучшению приверженности полученным рекомендациям по лечению способствуют обучение пациентов навыкам сбора и четкого изложения информации, а также проверка понимания пациентами полученной информации [119].

Уровень медицинской грамотности и бронхиальная астма

Возрастает признание влияния низкого уровня медицинской грамотности на клинические результаты, в том числе при БА [120, 121]. Уровень медицинской грамотности это гораздо более широкое понятие, чем просто умение читать: оно определяется как «способность получать, анализировать и понимать базовую медицинскую информацию, необходимую для принятия правильных решений, касающихся здоровья» [120]. Низкий уровень медицинской грамотности ассоциирован с невысокой эрудицией. В одном из исследований низкая способность к количественному мышлению у родителей детей с БА ассоциировалась с высоким риском обостре-

Рис. 3-1. Цикл лечения БА, основанного на контроле



рений [121]. Принятие соответствующих мер с учетом культурных и этнических аспектов сопровождалось повышением знаний и значительным улучшением техники ингаляции [122]. Предлагаемые коммуникационные стратегии для повышения уровня медицинской грамотности представлены в табл. 3-1 [120].

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ОСНОВАННОЕ НА КОНТРОЛЕ

При лечении БА, основанном на контроле, фармакологические и нефармакологические методы терапии корректируются в рамках непрерывного цикла, включающего в себя оценку больного БА, подбор лечения и оценку ответа на терапию (рис. 3-1). После введения рекомендаций, основанных на контроле [123, 124], или практических инструментов для внедрения стратегий лечения, основанных на контроле [115, 125], было отмечено улучшение исходов БА. Концепция лечения, основанного на контроле, также поддерживается дизайном большинства рандомизированных контролируемых исследований лекарственных средств, в которые включаются пациенты, отобранные для внесения изменений в лечение БА на основании признаков неудовлетворительного контроля симптомов, имеющие другие факторы риска, такие как низкие показатели функции внешнего дыхания или обострения в анамнезе, или без них.

У многих пациентов, лечение которых проводит врач общей практики, контроль симптомов является хорошим признаком снижения риска обострений [126]. После внедрения в терапию БА ингаляционных глюкокортикостероидов было отмечено значительное улучшение контроля симптомов и показателей функции внешнего дыхания, а также снижение частоты обострений и смертности, обусловленной БА. В то же время при использовании других методов лечения БА (включая применение ИГКС/ДДБА [127, 128]) или различных режимов терапии (таких как поддерживающая терапия плюс терапия для купирования приступов с помощью комбинации ИГКС/формотерол [129]), а также у пациентов с тяжелой БА может наблюдаться несоответствие между ответами в отношении контроля симптомов и обострениями. Кроме того, у некоторых пациентов продолжают возникать обострения, несмотря на хороший контроль симптомов, а у некоторых пациентов с сохраняющимися симптомами при продолжении повышения дозы ИГКС могут начать проявляться побочные эффекты. Таким образом, при лечении, основанном на контроле, при выборе терапии БА и анализе полученного ответа необходимо принимать во внимание оба направления контроля БА (контроль симптомов и возможный риск в будущем – см. табл. 2-2) [14, 48].

Альтернативные стратегии коррекции лечения бронхиальной астмы

Была проведена оценка некоторых альтернативных стратегий, в основном в отношении тяжелой БА или БА, трудно поддающейся лечению.

- *Лечение, назначенное на основании показателей мокроты:* этот подход в сравнении с терапией, назначенной согласно руководствам, ассоциируется со сниженным риском обострений и сходными уровнями

контроля симптомов и показателями функции внешнего дыхания [130]. В то же время возможность проведения анализа индуцированной мокроты в обычном режиме имеется только у небольшого числа центров, а преимущества этого метода отмечаются в основном у пациентов, которым требуется специализированная медицинская помощь [126].

- *Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO):* лечение, назначенное на основании определения FENO, в целом не было признано эффективным [130]. В некоторых из исследований наблюдались проблемы с дизайном алгоритмов вмешательства и/или контроля, что затрудняет возможность проводить сравнения и делать выводы [131].

В настоящее время ни лечение, основанное на показателях мокроты, ни лечение, основанное на определении FENO, не рекомендуется для назначения в общей популяции пациентов с БА. Лечение, основанное на показателях мокроты, рекомендуется для пациентов с БА средней тяжести или тяжелой БА, которые проходят лечение в центрах, использующих эту методику (табл. 3-12) [110] (уровень доказательности А).

Выбор между вариантами лечения бронхиальной астмы

На каждой ступени терапии БА доступны различные препараты, которые представляют собой альтернативные варианты для контроля БА, хотя они и различаются по эффективности. Как указано ниже, подходы к рекомендациям по лечению или выбор терапии у широких популяций пациентов и у отдельных пациентов различаются (табл. 3-2):

- *Выбор лекарственных средств на популяционном уровне*, например для национальных формуляров или органов здравоохранения. Целью является предоставление вариантов, которые считаются наилучшими для большинства пациентов в популяции. Для каждой ступени терапии рекомендуется свой «предпочтительный» препарат для контроля заболевания, который обеспечивает наилучшее соотношение польза–риск (включая стоимость) как в отношении контроля симптомов, так и в отношении снижения риска. Выбор предпочтительного препарата для контроля заболевания основан на средних по группе показателях эффективности и безопасности (равно как и стоимости лечения), полученных в тщательно контролируемых

Таблица 3-2. Принятие решения по лечению БА на популяционном уровне в сравнении с индивидуальным уровнем

Выбор между вариантами лечения на популяционном уровне (например, национальные формуляры, органы здравоохранения, национальные руководства)	
«Предпочтительное» лекарственное средство для каждой ступени терапии является наилучшим для большинства пациентов, что основано на следующих характеристиках:	
<ul style="list-style-type: none"> • Эффективность в клинических исследованиях • Эффективность в реальной клинической практике • Безопасность • Доступность и стоимость на популяционном уровне 	Основаны на оценках средних по группе для симптомов, обострений и показателей функции внешнего дыхания (по результатам рандомизированных контролируемых исследований, исследований в условиях реальной клинической практики и по данным наблюдений)
Выбор между вариантами препаратов для контроля заболевания на индивидуальном уровне	
Используйте возможность принятия решений совместно с пациентом/родителем/опекуном по поводу следующих вопросов	
1. <i>Предпочтительная терапия</i> (как указано выше) для контроля симптомов и снижения риска	
2. <i>Характеристики пациента или его фенотип</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Есть ли у пациента какие-либо особенности, которые дают возможность предсказать наличие различий, касающихся возможного риска в будущем или ответа на лечение, по сравнению с другими пациентами (например, курение, обострения в анамнезе, эозинофилия крови)? • Имеются ли какие-либо модифицируемые факторы риска или сопутствующие заболевания, которые могут оказать влияние на исход? 	
3. <i>Предпочтения пациента</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Каковы цели, убеждения и опасения пациента в отношении БА и лекарственных средств, применяемых для ее лечения? 	
4. <i>Практические вопросы</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Техника ингаляции – может ли пациент после обучения правильно пользоваться ингалятором? • Приверженность терапии – как часто пациент, вероятнее всего, применяет лекарственное средство? • Стоимость для пациента – может ли пациент позволить себе приобрести лекарственное средство? 	

Таблица представлена Helen Reddel.

исследованиях в хорошо описанных популяциях и в контролируемых исследованиях, проводимых в условиях реальной клинической практики, или в исследованиях в более широких популяциях, или в достоверных наблюдательных исследованиях [132].

- *Выбор лекарственных средств на индивидуальном уровне:* при этом также учитываются любые характеристики пациента или его фенотип, на основании которых можно предсказать клинически значимые различия в ответе пациента на лечение в сравнении с другими пациентами, наряду с предпочтениями пациента и практическими вопросами (стоимость, возможность использовать лекарственное средство и приверженность лечению).

Степень, в которой лечение БА может быть индивидуализировано в соответствии с характеристиками пациентов или их фенотипом, зависит от системы здравоохранения, клинической ситуации, потенциальной разницы в результатах, стоимости и доступности ресурсов. В настоящее время наибольшая часть исследований по индивидуализации лечения касается тяжелой БА [133, 134].

ЧАСТЬ В. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И СТРАТЕГИИ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ И СНИЖЕНИЕ РИСКА

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- В настоящее время на ступени 1 терапии применяется короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) в виде монотерапии по потребности. В то же время даже у пациентов с редкими или недавно появившимися симптомами БА обнаруживается хроническое воспаление дыхательных путей, причем в таких популяциях проведено неожиданно малое количество исследований терапии ИГКС.
- Лечение с постоянным ежедневным применением ИГКС в низкой дозе высокоэффективно в плане уменьшения выраженности симптомов БА, а также снижения связанного с БА риска обострений, сокращения количества госпитализаций и случаев смерти.
- У пациентов со стойкими симптомами и/или обострениями, развивающимися, несмотря на применение ИГКС в низкой дозе, рекомендуется рассмотреть повышение интенсивности терапии, но сначала нужно оценить наиболее распространенные проблемы, такие как техника ингаляции, приверженность терапии, постоянное воздействие аллергена и сопутствующие заболевания.
 - У взрослых и подростков предпочтительным вариантом повышения интенсивности терапии является комбинация ИГКС/длительнодействующий β_2 -агонист (ДДБА).
 - У взрослых и подростков, у которых обострения развиваются, несмотря на применение других методов лечения, риск обострений снижается при применении низкой дозы комбинации ИГКС/формотерола (с беклометазоном или будесонидом) как в качестве поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов в сравнении с поддерживающей терапией вместе с КДБА, применяемым по потребности.
 - У детей в возрасте 6–11 лет повышение дозы ИГКС предпочтительнее, чем переход на терапию комбинацией ИГКС/ДДБА.
- Рассмотреть возможность снижения интенсивности терапии сразу после достижения хорошего контроля БА и сохранения его на протяжении приблизительно 3 мес, что позволит определить самый низкий уровень терапии, обеспечивающий контроль симптомов и обострений.
 - Предоставить пациенту письменный план действий при БА, обеспечить тщательный контроль и запланировать визит в рамках последующего наблюдения.
 - Не отказываться от использования ИГКС полностью, за исключением случаев временной необходимости, когда это требуется для подтверждения диагноза БА.
- У всех пациентов с БА:
 - Обеспечить обучение навыкам использования ингалятора: пациенты часто используют неправильную технику ингаляции, что влияет на эффективность лекарственного средства.
 - Поощрять соблюдение предписанного режима терапии препаратом для контроля заболевания, даже если симптомы развиваются редко.

- Провести обучение по самоведению БА (самостоятельный контроль симптомов и/или ПСВ, письменный план действий при БА и регулярная оценка врачом) с целью контроля симптомов и минимизации риска обострений, а также минимизации использования ресурсов здравоохранения.
- У пациентов с одним или несколькими факторами риска обострений:
 - Назначить регулярную ежедневную терапию ИГКС, предоставить письменный план действий при БА, а также организовать более частую оценку, чем у пациентов с низким риском.
 - Выявить и устранить модифицируемые факторы риска (например, курение, низкие показатели функции внешнего дыхания).
 - Рассмотреть нефармакологические стратегии и меры по оказанию помощи, направленной на контроль симптомов и снижение риска (например, рекомендации по отказу от курения, дыхательные упражнения, некоторые стратегии, направленные на избегание воздействия аллергенов).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Категории лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы

В сравнении с лекарственными средствами, используемыми для лечения других хронических заболеваний, большинство лекарственных средств, используемых для лечения БА, имеют очень благоприятный терапевтический индекс (приложение к главе 5). Препараты для долгосрочной терапии БА можно разделить на три основные категории.

- *Препараты для контроля заболевания:* применяются для регулярной поддерживающей терапии. Обеспечивают контроль симптомов, уменьшают воспаление дыхательных путей и снижают риск возникновения обострений и ухудшения показателей функции внешнего дыхания в будущем.
- *Препараты неотложной помощи:* назначаются всем пациентам для применения по потребности с целью купирования бронхоспазма и сопутствующих ему симптомов, в том числе при ухудшении течения БА или обострениях. Также применение этих препаратов рекомендуется для кратковременной профилактики бронхоспазма, вызванного физическими упражнениями. Сокращение и, в идеале, отсутствие необходимости в применении препаратов неотложной помощи являются и важной целью лечения, и критерием его эффективности.
- *Дополнительные препараты у пациентов с тяжелой БА* (см. табл. 3-12): их применение может рассматриваться в случае, если у пациентов наблюдаются постоянные симптомы и/или обострения, несмотря на оптимизированную терапию с применением препаратов для контроля заболевания в высоких дозах (как правило, ИГКС и ДДБА) и оказание воздействия на модифицируемые факторы риска (табл. 3-6).

Начальная терапия, направленная на контроль заболевания

Для получения наилучших результатов необходимо начать регулярную ежедневную терапию, направленную на контроль заболевания, в максимально короткие сроки после установления диагноза БА, так как данные свидетельствуют о том, что:

- раннее начало применения ИГКС в низкой дозе у пациентов с БА приводит к более выраженному улучшению показателей функции внешнего дыхания, чем в тех случаях, когда симптомы имелись более 2–4 лет [135, 136]. В одном из исследований было выявлено, что по истечении этого времени возникала необходимость в назначении более высоких доз ИГКС, а достигнутые показатели функции внешнего дыхания были ниже [137];
- при развитии тяжелого обострения у пациентов, не получающих ИГКС, отмечается более выраженное долгосрочное снижение показателей функции внешнего дыхания, чем у тех, кто уже начал принимать ИГКС [83];
- у пациентов с профессиональной БА прекращение воздействия сенсибилизирующих веществ на ранних этапах и раннее назначение терапии повышают вероятность восстановления [28].

В табл. 3-3 перечислены основанные на доказательствах (по возможности) и консенсусе экспертов рекомендуемые варианты начальной терапии, направленной на контроль заболевания, для взрослых и подростков. Необходимо анализировать ответ пациента на назначенную терапию и снижать ее интенсивность при достижении хорошего уровня контроля. Рекомендации по ступенчатому подходу к текущей терапии представлены на рис. 3-2.

Ступенчатый подход к коррекции лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет

После начала лечения БА (см. табл. 3-3) решения, касающиеся текущей терапии, принимаются в рамках цикла, состоящего из проведения оценки, коррекции лечения и анализа полученного ответа. Интенсивность

Таблица 3-3. Рекомендуемые препараты для начальной терапии, направленной на контроль заболевания, у взрослых и подростков

Имеющиеся симптомы	Предпочтительный препарат для контроля заболевания
Симптомы БА или потребность в КДБА менее 2 раз в месяц; отсутствие пробуждений, вызванных БА, в прошлом месяце; отсутствие факторов риска обострений (см. табл. 2-2, часть Б), включая отсутствие обострений в течение последнего года	Лечения препаратом для контроля заболевания не требуется (уровень доказательности D)
Редкие симптомы БА, но у пациента имеются один или более факторов риска обострений (см. табл. 2-2, часть Б); например, низкие показатели функции внешнего дыхания, или обострение, требующее применения ПГКС, в течение последнего года, или лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации в связи с БА	ИГКС в низкой дозе** (уровень доказательности D)*
Наличие симптомов БА или потребность в КДБА с частотой от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю, либо пациент просыпается в связи с БА 1 раз или более в месяц	ИГКС в низкой дозе** (уровень доказательности B)
Симптомы БА или потребность в КДБА более 2 раз в неделю	ИГКС в низкой дозе** (уровень доказательности A) Другими, менее эффективными вариантами являются АЛТР или теофиллин
Симптомы БА, причиняющие беспокойство, в течение большинства дней; пробуждения, связанные с БА, 1 раз в неделю или чаще, особенно при наличии каких-либо факторов риска (см. табл. 2-2, часть Б)	ИГКС*** в средней/высокой дозе (уровень доказательности A) либо ИГКС/ДДБА***, # в низкой дозе (уровень доказательности A)
Первоначальные симптомы БА соответствуют тяжелой неконтролируемой БА или обострению	Краткий курс ПГКС И начало регулярной терапии, направленной на контроль заболевания. Возможные варианты: <ul style="list-style-type: none"> • ИГКС в высокой дозе (уровень доказательности A) или • ИГКС/ДДБА# в средней дозе (уровень доказательности D)
Перед назначением начальной терапии, направленной на контроль заболевания	
<ul style="list-style-type: none"> • По возможности записать свидетельства, подтверждающие диагноз БА • Записать уровень контроля симптомов и факторы риска пациента, включая показатели функции внешнего дыхания (см. табл. 2-2) • Учесть факторы, оказывающие влияние на выбор терапии (см. табл. 3-2) • Обеспечить правильное использование ингалятора пациентом • Запланировать время для визита в рамках последующего наблюдения 	
После назначения начальной терапии, направленной на контроль заболевания	
<ul style="list-style-type: none"> • Проанализировать ответ пациента на лечение (см. табл. 2-2) через 2–3 мес либо ранее, при развитии неотложной клинической ситуации • Рекомендации по текущей терапии и другим ключевым вопросам по лечению приведены на рис. 3-2 • Если контроль сохраняется в течение 3 мес, следует снизить интенсивность терапии (табл. 3-5) 	

* В этих рекомендациях отражено доказательство хронического воспаления дыхательных путей при БА даже при редких симптомах, известного преимущества применения низких доз ИГКС для снижения частоты серьезных обострений у широкой популяции пациентов с БА, а также отсутствие крупных исследований, в которых сравнивалось бы влияние монотерапии ИГКС и КДБА по потребности на частоту обострений БА в этих популяциях.

** Соответствует началу терапии со ступени 2 на рис. 3-2.

*** Соответствует началу терапии со ступени 3 на рис. 3-2.

Не рекомендуется для начальной терапии у детей в возрасте 6–11 лет.

Примечание. Данная таблица составлена на основании доказательств, полученных из доступных исследований, а также консенсуса экспертов, включая оценку стоимости.

Обозначения: АЛТР – антагонист лейкотриеновых рецепторов; ПГКС – пероральные ГКС.

терапии, направленной на контроль заболевания, корректируется путем ее уменьшения или увеличения на основании ступенчатого подхода (см. рис. 3-2), направленного на достижение хорошего контроля симптомов и минимизацию риска обострений, фиксированного ограничения скорости воздушного потока и развития побочных эффектов, связанных с терапией, в будущем. При сохранении контроля БА в течение 2–3 мес интен-

Рис. 3-2. Ступенчатый подход при назначении терапии, направленной на контроль симптомов и минимизацию риска в будущем

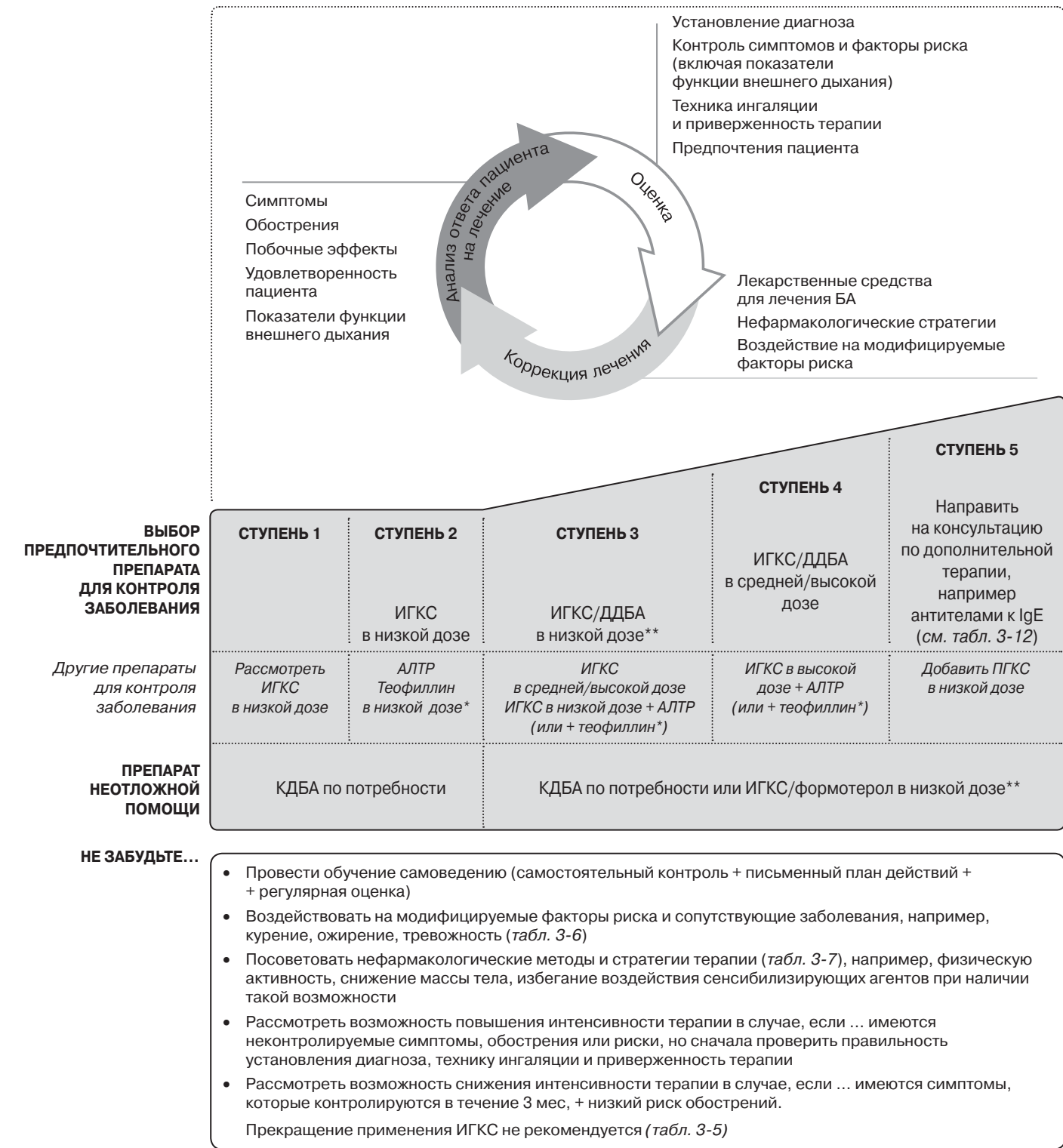


Таблица 3-4. Низкие, средние и высокие суточные дозы ИГКС

Взрослые и подростки (12 лет и старше)			
Лекарственное средство	Суточная доза, мкг		
	низкая	средняя	высокая
Беклометазона дипропионат			
ХФУ*	200–500	>500–1000	>1000
ГФА	100–200	>200–400	>400
Будесонид (ДПИ)	200–400	>400–800	>800
Циклесонид (ГФА)	80–160	>160–320	>320
Флутиказона пропионат			
ДПИ	100–250	>250–500	>500
ГФА	100–250	>250–500	>500
Мометазона фуруат	110–220	>220–440	>440
Триамцинолона ацетонид	400–1000	>1000–2000	>2000
Дети в возрасте 6–11 лет (информация, касающаяся детей 5 лет и младше, приведена в табл. 6-4)			
Беклометазона дипропионат			
ХФУ*	100–200	>200–400	>400
ГФА	50–100	>100–200	>200
Будесонид			
ДПИ	100–200	>200–400	>400
небулы	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид	80	>80–160	>160
Флутиказона пропионат			
ДПИ	100–200	>200–400	>400
ГФА	100–200	>200–500	>500
Мометазона фуруат	110	≥220–<440	≥440
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

* ХФУ с беклометазона дипропионатом включен для сравнения с данными более ранних источников литературы.

Обозначения: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ГФА – гидрофторалкановый пропеллент; ХФУ – хлорфторуглеродный пропеллент.

сивность терапии может быть снижена, чтобы определить минимальный эффективный уровень терапии для пациента (см. табл. 3-5).

Если у пациента симптомы и/или обострения сохраняются через 2–3 мес терапии, направленной на контроль заболевания, *перед любым повышением интенсивности терапии* необходимо провести оценку и коррекцию следующих наиболее распространенных проблем:

- неправильная техника ингаляции;
- неудовлетворительная приверженность терапии;
- постоянное воздействие (дома или на работе) таких веществ, как аллергены, табачный дым, загрязненный воздух в помещении и на улице, или применение таких препаратов, как β-блокаторы или (у некоторых пациентов) нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП);
- сопутствующие заболевания, которые могут способствовать возникновению симптомов со стороны органов дыхания и низкому качеству жизни;
- неправильный диагноз.

Таблица 3-4 – это не таблица эквивалентности, а таблица оценочной клинической совместимости. Категории «низких», «средних» и «высоких» доз основаны на опубликованной информации и доступных исследованиях, включая прямое сравнение в случаях, когда это применимо. В разных странах дозы могут различаться в зависимости от требований маркировки. Большинство клинических преимуществ ИГКС наблюдается при низких дозах, а явные доказательства зависимости ответа на лечение от дозы в диапазоне доз, проанализированных

с регуляторными целями, приводятся редко. «Высокие» дозы определены произвольно, но для большинства ИГКС они соответствуют таким дозам, длительное применение которых сопровождается повышенным риском возникновения системных побочных эффектов.

Таблица 3-5. Варианты снижения интенсивности терапии при хорошо контролируемой БА

Общие принципы снижения интенсивности терапии БА			
<ul style="list-style-type: none"> Рассмотрите возможность снижения интенсивности терапии в тот момент, когда симптомы БА хорошо контролируются, а показатели функции внешнего дыхания были стабильными в течение 3 мес и более (уровень доказательности D). Если у пациента имеются факторы риска, способствующие возникновению обострений БА (см. табл. 2-2) или фиксированное ограничение скорости воздушного потока, не снижайте интенсивность терапии без непосредственного врачебного наблюдения. Выберите подходящий момент (отсутствие респираторных инфекций, пациент не путешествует, нет беременности). Подходите к назначению каждой ступени терапии как к пробному лечению. Вовлекайте пациента в процесс; регистрируйте статус БА у пациента (контроль симптомов, показатели функции внешнего дыхания и факторы риска, см. табл. 2-2); дайте пациенту четкие инструкции; предоставьте письменный план действий при БА (рис. 4-1) и удостоверьтесь, что у пациента имеется достаточно лекарственных средств, чтобы, если это потребуются, возобновить их прием в прежней дозе; отслеживайте симптомы и/или ПСВ; запланируйте визит последующего наблюдения (уровень доказательности D). Уменьшение доз ИГКС на 25–50% с интервалом в 3 мес оправданно и безопасно для большинства пациентов [186] (уровень доказательности B). 			
Текущая ступень	Лекарственные средства, применяемые в настоящий момент, и их дозы	Варианты снижения интенсивности терапии	Уровень доказательности
Ступень 5	ИГКС/ДДБА в высоких дозах плюс ПГКС ИГКС/ДДБА в высоких дозах плюс другие дополнительные препараты	• Продолжите прием ИГКС/ДДБА в высоких дозах и снизьте дозу ПГКС	D
		• Используйте для уменьшения дозы ПГКС подход, основанный на анализе мокроты	B
		• Используйте терапию ПГКС с интервалом через день	D
		• Замените ПГКС на ИГКС в высоких дозах	D
		• Направьте пациента на консультацию специалиста	D
Ступень 4	Поддерживающая терапия ИГКС/ДДБА в дозах от умеренных до высоких	• Продолжайте лечение комбинацией ИГКС/ДДБА, снизив дозу ИГКС на 50%, с использованием доступных лекарственных форм	B
	Средние дозы ИГКС/формотерола* в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи	• Прекращение применения ДДБА с большей вероятностью приведет к ухудшению состояния [187]	A
	ИГКС в высоких дозах плюс второй препарат для контроля заболевания	• Снизьте поддерживающую дозу ИГКС/формотерола* до низкой и продолжайте применение ИГКС/формотерола* в низких дозах по потребности в качестве препаратов неотложной помощи	D
		• Снизьте дозу ИГКС на 50% и продолжайте лечение вторым препаратом для контроля заболевания [186]	B
Ступень 3	ИГКС/ДДБА в низких дозах в качестве поддерживающей терапии	• Уменьшите применение ИГКС/ДДБА до 1 раза в день	D
	Низкие дозы ИГКС/формотерола* в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи	• Прекращение применения ДДБА с большей вероятностью приведет к ухудшению состояния [187]	A
	ИГКС в умеренной или высокой дозе	• Уменьшите применение поддерживающей дозы ИГКС/формотерола* до 1 раза в день и продолжайте применение ИГКС/формотерола* в низких дозах по потребности в качестве препаратов неотложной помощи	C
		• Снизьте дозу ИГКС на 50% [186]	B

Таблица 3-5 (окончание). Варианты снижения интенсивности терапии при хорошо контролируемой БА

Текущая ступень	Лекарственные средства, применяемые в настоящий момент, и их дозы	Варианты снижения интенсивности терапии	Уровень доказательности
Ступень 2	ИГКС в низкой дозе	<ul style="list-style-type: none"> Применяйте препарат 1 раз в день (будесонид, циклесонид, мометазон) [188, 189] 	A
	ИГКС в низкой дозе или АЛТР	<ul style="list-style-type: none"> Рассмотрите возможность прекращения терапии, направленной на контроль заболевания, только в случаях отсутствия симптомов в течение 6–12 мес и при отсутствии у пациента факторов риска (см. табл. 2-2). Предоставьте пациенту письменный план действий при БА и тщательно его контролируйте 	D
		<ul style="list-style-type: none"> Полное прекращение применения ИГКС у взрослых не рекомендуется, так как риск возникновения обострений в таком случае возрастает [184] 	A

* Комбинация ИГКС/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи может быть назначена в форме будесонида/формотерола или БДП/формотерола в низких дозах.
Обозначения: БДП – беклометазона дипропионат.

Для новых препаратов следует тщательно изучить информацию от производителя; препараты, содержащие одну и ту же молекулу активного вещества, могут не являться клиническими эквивалентами. Более подробное обсуждение представлено в работе Н.Н. Raissy et al. [86].

В клинической практике выбор лекарственного средства, устройства и дозы должен основываться на оценке контроля симптомов, факторов риска, предпочтений пациента и практических вопросов (стоимости, способности использовать устройство и приверженности терапии) (см. табл. 3-2). Важно отслеживать ответ на лечение и любые побочные эффекты и соответствующим образом корректировать дозу (см. рис. 3-2). После того как хороший контроль симптомов поддерживается в течение 3 мес, следует провести осторожное титрование дозы ИГКС до минимальной регулярно применяемой дозы, которая будет обеспечивать хороший контроль симптомов и уменьшит риск обострений при одновременном снижении вероятности возникновения побочных эффектов (см. табл. 3-5). Пациенты, для лечения которых рассматривается назначение высокой ежедневной дозы ИГКС (за исключением кратких периодов), по возможности должны быть направлены на обследование и консультацию специалиста (см. табл. 3-12).

Более подробная информация о лекарственных средствах для лечения БА представлена в приложении к главе 5 (взрослые: часть А; дети в возрасте 6–11 лет: часть В).

СТУПЕНЬ 1: Ингаляционный препарат для неотложной помощи по потребности

Предпочтительный вариант: ингаляционный короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) по потребности

Короткодействующие β_2 -агонисты высокоэффективны при необходимости быстрого купирования симптомов БА [138] (уровень доказательности А). Однако имеется недостаточно свидетельств в пользу безопасности лечения БА при назначении КДБА в виде монотерапии, в связи с чем этот вариант следует оставить для пациентов с периодически возникающими в дневное время симптомами (например, реже 2 раз в месяц) небольшой продолжительности (несколько часов), без пробуждений по ночам и с нормальными показателями функции внешнего дыхания. Более частые симптомы или наличие любых факторов риска обострений, таких как $ОФВ_1 < 80\%$ от наилучшего личного показателя пациента, прогнозируемое обострение или обострение за предшествующие 12 мес, указывают на необходимость регулярной терапии, направленной на контроль заболевания [139–141] (уровень доказательности В).

Прочие варианты

Для пациентов с риском обострений следует рассмотреть возможность регулярного применения низких доз ИГКС в дополнение к КДБА, применяемому по потребности [139, 141] (уровень доказательности В).

Прочие варианты, не рекомендуются для стандартного применения

У взрослых потенциальной альтернативой КДБА для купирования симптомов БА являются ингаляционные антихолинергические препараты, такие как ипратропий, КДБА для приема внутрь или короткодействующий теофиллин; однако в сравнении с ингаляционным КДБА эти препараты имеют более медленное начало действия (уровень доказательности А), а пероральные КДБА и теофиллин характеризуются более высоким риском побочных эффектов.

Длительнодействующий β_2 -агонист с быстрым началом действия, формотерол, является столь же эффективным в качестве лекарственного средства неотложной помощи у взрослых и детей, как и КДБА [142], но регулярное или частое применение ДДБА без ИГКС категорически не рекомендуется из-за риска обострений (уровень доказательности А).

СТУПЕНЬ 2: Препарат для контроля заболевания в низких дозах плюс препарат неотложной помощи по потребности

Предпочтительный вариант: регулярное применение ИГКС в низких дозах плюс КДБА по потребности

Лечение ИГКС в низких дозах уменьшает симптомы БА, повышает показатели функции внешнего дыхания, улучшает качество жизни, а также уменьшает риск обострений и связанной с БА госпитализации или смерти [139, 141, 143, 144] (уровень доказательности А). В табл. 3-4 представлены дозы, которые считаются низкими, средними и высокими, для различных препаратов ИГКС.

Прочие варианты

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) менее эффективны в сравнении с ИГКС [145] (уровень доказательности А). Они могут быть назначены в качестве начальной терапии, направленной на контроль заболевания, некоторым пациентам, которые не могут или не хотят использовать ИГКС; пациентам, у которых при применении ИГКС наблюдаются непереносимые побочные эффекты; пациентам с сопутствующим аллергическим ринитом [146, 147] (уровень доказательности В).

У взрослых и подростков, которые ранее не получали терапию, направленную на контроль заболевания, комбинация низкой дозы ИГКС/ДДБА в качестве первоначальной поддерживающей терапии уменьшает выраженность симптомов и улучшает показатели функции внешнего дыхания в сравнении с ИГКС в низких дозах в виде монотерапии. Однако в сравнении с приемом ИГКС в виде монотерапии этот метод является более дорогостоящим и не обеспечивает более выраженного снижения риска обострений [148] (уровень доказательности А).

У пациентов с аллергической БА исключительно сезонного типа, например, с аллергией на березовую пыльцу, без симптомов БА в интервале между воздействием аллергена, применение ИГКС следует начинать сразу же после проявления симптомов и продолжать в течение 4 нед после завершения указанного сезона цветения (уровень доказательности D).

Прочие варианты, не рекомендуются для стандартного применения

Теofilлин с замедленным высвобождением обладает слабой эффективностью при БА [149–151] (уровень доказательности В), а связанные с ним побочные эффекты возникают довольно часто и могут представлять угрозу для жизни при применении препарата в высоких дозах [152]. Кромоны (недокромил и кромогликат натрия) характеризуются благоприятным профилем безопасности, но обладают низкой эффективностью [153, 154] (уровень доказательности А), и ингаляторы, с помощью которых они вводятся, требуют трудоемкой ежедневной промывки для предотвращения их засорения.

СТУПЕНЬ 3: Один или два препарата для контроля заболевания плюс препарат неотложной помощи по потребности

Предпочтительный вариант (взрослые/подростки): комбинация низкой дозы ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс КДБА, применяемый по потребности, ИЛИ комбинация низкой дозы ИГКС/формотерола (будесонид или беклометазон) в качестве и поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи

Предпочтительный вариант (дети 6–11 лет): умеренная доза ИГКС плюс КДБА по потребности

Перед рассмотрением повышения интенсивности терапии проверьте наличие наиболее распространенных проблем, таких как неправильная техника ингаляции, неудовлетворительная приверженность терапии и наличие воздействий, связанных с окружающей средой, а также удостоверьтесь, что симптомы обусловлены именно БА (см. рис. 2-1).

Варианты терапии на этой ступени различаются в зависимости от возраста. Для взрослых и подростков на ступени 3 существует два «предпочтительных» варианта лечения: комбинация низкой дозы ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии с КДБА в качестве препарата неотложной помощи по потребности; низкая доза ИГКС/формотерола в качестве и поддерживающей терапии, и препарата неотложной помощи. В настоящее время одобренные комбинированные ингаляторы с ИГКС/ДДБА, предназначенные для терапии БА на ступени 3, включают в себя флутиказона пропионат/формотерол, флутиказона пропионат/сальметерол, беклометазон/формотерол, будесонид/формотерол и мометазон/формотерол. При выборе режима под-

держивающая терапия плюс терапия неотложной помощи могут быть назначены будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах. Добавление ДДБА к такой же дозе ИГКС обеспечивает дополнительное уменьшение выраженности симптомов и улучшение показателей функции внешнего дыхания, а также снижение риска обострений [155] (уровень доказательности А). У пациентов группы риска режим лечения комбинацией ИГКС/формотерол в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи значительно уменьшает количество обострений и обеспечивает при использовании относительно более низких доз ИГКС такой же уровень контроля БА, как и при применении фиксированной дозы ИГКС/ДДБА в качестве поддерживающей терапии плюс КДБА по потребности или более высокой дозы ИГКС плюс КДБА по потребности [156–159] (уровень доказательности А).

У детей предпочтительным вариантом терапии является повышение дозы ИГКС до среднего уровня [160]. В этой возрастной группе эффективность указанного варианта может быть такой же, как при добавлении ДДБА [161], или большей [149, 150].

Прочие варианты

Еще одним вариантом для взрослых и подростков является повышение дозы ИГКС до среднего уровня, но это менее эффективно, чем добавление ДДБА [103, 162, 163] (уровень доказательности А). Другим менее эффективным вариантом является терапия ИГКС в низких дозах плюс либо АЛТР [164] (уровень доказательности А), либо теофиллин с замедленным высвобождением в низких дозах [165] (уровень доказательности В).

СТУПЕНЬ 4: Два или более препарата для контроля заболевания и препарат неотложной помощи по потребности

Предпочтительный вариант (взрослые/подростки): комбинация низкой дозы ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи ИЛИ комбинация средней дозы ИГКС/ДДБА плюс КДБА по потребности

Предпочтительный вариант (дети 6–11 лет): направить на обследование и консультацию специалиста

Выбор метода терапии на ступени 4 зависит от предшествующего лечения, назначенного на ступени 3. Перед повышением интенсивности терапии проверьте наличие наиболее распространенных проблем, таких как неправильная техника ингаляции, неудовлетворительная приверженность терапии и наличие воздействий, связанных с окружающей средой, а также удостоверьтесь, что симптомы обусловлены именно БА (см. рис. 2-1).

У взрослых и подростков, у которых за предшествующий год было ≥ 1 обострения, комбинация низкой дозы ИГКС/формотерола в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи более эффективна для снижения количества обострений, чем поддерживающая терапия ИГКС/ДДБА в тех же дозах или лечение ИГКС в более высоких дозах [159] (уровень доказательности А). При выборе этого режима могут быть назначены будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол в низких дозах, как и на ступени 3; при необходимости поддерживающая доза может быть увеличена. Для пациентов, получающих в качестве поддерживающей терапии ИГКС/ДДБА в низкой дозе с КДБА по потребности, у которых БА контролируется недостаточно хорошо, интенсивность терапии может быть повышена до средних доз ИГКС/ДДБА [128] (уровень доказательности В); комбинация ИГКС/ДДБА такая же, как и на ступени 3, или же применяется флутиказона фураат/вилантерол 1 раз в день.

Детей в возрасте от 6 до 11 лет, у которых БА при применении средних доз ИГКС контролируется недостаточно хорошо, рекомендуется направлять на обследование и консультацию специалиста.

Прочие варианты

Комбинация высокой дозы ИГКС/ДДБА может рассматриваться в качестве терапии для взрослых и подростков, но повышение дозы ИГКС обычно обеспечивает лишь небольшое дополнительное преимущество [95, 103, 163, 166] (уровень доказательности А), а также сопровождается повышенным риском побочных эффектов. Применение высоких доз рекомендовано только в качестве пробной терапии длительностью 3–6 мес, в случае если хороший контроль БА не достигается при помощи комбинации ИГКС в средней дозе плюс ДДБА и/или третий препарат для контроля заболевания (например, АЛТР или теофиллин с замедленным высвобождением) [141, 150, 167], уровень доказательности В). Теофиллин не следует назначать детям.

При использовании будесонида в средних или высоких дозах эффективность терапии можно повысить путем увеличения кратности применения до 4 раз в сутки [168, 169] (уровень доказательности В), но соблюдение предписанного режима терапии может вызывать затруднения. Для других ИГКС может быть приемлемым применение препарата 2 раза в день (уровень доказательности D). Другие варианты препаратов для детей или подростков, которые могут быть добавлены к ИГКС в средних или высоких дозах, но являются менее эффек-

тивными в сравнении с ДДБА, включают в себя АЛТР [167, 170–173] (уровень доказательности А) или теофиллин с замедленным высвобождением в низких дозах [150] (уровень доказательности В).

СТУПЕНЬ 5: Терапия более высокого уровня и/или дополнительное лечение

Предпочтительный вариант: направление на обследование к специалисту и рассмотрение возможности дополнительного лечения

Пациентам, получающим лечение ступени 4, у которых имеются постоянные симптомы или обострения, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность терапии, необходимо обратиться к специалисту, имеющему практический опыт в лечении тяжелой БА [110] (уровень доказательности D).

Варианты лечения, применение которых может рассматриваться на ступени 5, описаны в табл. 3-12. Они включают:

- терапию с применением антител к IgE (омализумаб): этот вариант рассматривается у пациентов с умеренной или тяжелой формой аллергической БА, которая не поддается контролю на ступени 4 [174] (уровень доказательности А);
- назначение лечения в зависимости от результата анализа мокроты: у пациентов с наличием стойких симптомов и/или обострений, несмотря на применение ИГКС или ИГКС/ДДБА в высоких дозах, терапия может быть скорректирована на основании наличия эозинофилии ($>3\%$) в индуцированной мокроте. При тяжелой форме БА эта стратегия приводит к уменьшению числа обострений и/или к возможности применения ИГКС в более низкой дозе [130] (уровень доказательности А);
- бронхиальную термопластику: может рассматриваться у некоторых взрослых пациентов с тяжелой формой БА [110] (уровень доказательности В). Доказательная база ограничена и распространяется на пациентов, прошедших специальный отбор (см. приложение к главе 6). Долгосрочные эффекты этого метода терапии неизвестны;
- добавление ПГКС в низкой дозе ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон): может быть эффективно у некоторых взрослых пациентов с тяжелой формой БА [110] (уровень доказательности D), но часто сопровождается существенными побочными эффектами [175] (уровень доказательности В). Этот вариант следует рассматривать исключительно у взрослых с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на хорошую технику ингаляции и соблюдение предписанного режима терапии на ступени 4, а также после исключения прочих влияющих на симптомы факторов. Пациентам необходимо дать информацию о побочных эффектах (уровень доказательности D). Пациенты должны обследоваться и наблюдаться на предмет риска остеопороза, вызванного приемом ГКС, а пациентам, у которых длительность терапии предположительно составит более 3 мес, следует дать соответствующие рекомендации по образу жизни, а также назначить препараты для профилактики остеопороза (при необходимости) [176].

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ И КОРРЕКЦИЯ ТЕРАПИИ

Как часто следует проводить оценку состояния пациентов с бронхиальной астмой?

Пациенты с БА должны проходить регулярные обследования с целью мониторинга контроля симптомов, факторов риска и обострений, а также регистрации ответа на любые изменения в терапии. Большинство препаратов для контроля заболевания обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полностью эффект от терапии можно определить только спустя 3–4 мес [177]. При тяжелом заболевании у пациентов, получавших недостаточное лечение, этот период может быть еще более длительным [178].

Всем врачам общей практики рекомендуется оценивать контроль БА, приверженность терапии и технику ингаляции на каждом визите, а не только тогда, когда пациент обращается в связи с БА [179]. Частота визитов зависит от изначального уровня контроля БА у пациента, ответа на лечение и степени участия в самоведении. В идеале следует оценить состояние пациента через 1–3 мес после начала лечения и в дальнейшем оценивать каждые 3–12 мес. После обострения визит с целью оценки следует назначить в течение 1-й недели [180] (уровень доказательности D).

Увеличение интенсивности терапии при бронхиальной астме

Бронхиальная астма характеризуется вариабельными симптомами, в связи с чем время от времени может требоваться коррекция терапии, которая выполняется врачом и/или пациентом [181].

- *Замедленное повышение интенсивности терапии (в течение по крайней мере 2–3 мес):* у некоторых пациентов может не наблюдаться адекватного ответа на начальную терапию. Увеличение интенсивности терапии (см. рис. 3-2) может рекомендоваться в том случае, если было подтверждено, что симптомы связаны именно с БА, техника ингаляции и приверженность терапии являются удовлетворительными, были устранены модифицируемые факторы риска, такие как курение (см. табл. 3-6). Любое повышение интенсивности терапии следует рассматривать как пробное лечение, и необходимо анализировать ответ на назначенную терапию

Таблица 3-6. Воздействие на модифицируемые факторы риска для снижения риска обострений

Фактор риска	Стратегии лечения	Уровень доказательности
Любой пациент, у которого имеется ≥1 фактора риска обострений (включая неудовлетворительный контроль симптомов)	• Убедитесь, что пациенту назначена постоянная терапия препаратом для контроля заболевания, в состав которого входит ИГКС	A
	• Убедитесь, что пациент имеет письменный план действий, составленный в соответствии с его медицинской грамотностью	A
	• Проверяйте состояние пациентов в этой группе чаще, чем состояние пациентов с низкой степенью риска	A
	• Регулярно проверяйте технику ингаляции и приверженность терапии	A
	• Выявите все модифицируемые факторы риска (см. табл. 2-2)	D
≥1 тяжелого обострения за последний год	• Рассмотрите альтернативные варианты терапии, направленной на контроль заболевания, предназначенные для снижения риска обострений, например режим лечения ИГКС/формотеролом в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи	A
	• Рассмотрите возможность повышения интенсивности терапии в случае, если модифицируемые факторы риска отсутствуют	A
	• Выявите все устранимые факторы, вызывающие обострения	C
Воздействие табачного дыма	• Рекомендуйте пациенту/членам его семьи бросить курить; дайте пациенту рекомендации и обеспечьте его информацией	A
	• Рассмотрите возможность применения ИГКС в более высоких дозах, если БА контролируется плохо	B
Низкий ОФВ ₁ , особенно <60% от должного значения	• Рассмотрите возможность проведения пробной 3-месячной терапии с применением ИГКС в высоких дозах и/или 2-недельной терапии ПГКС	B
	• Исключите другие заболевания легких, например ХОБЛ	D
	• В случае отсутствия улучшения направьте пациента на консультацию к специалисту	D
Ожирение	• Стратегии по снижению массы тела	B
	• Следует отличать симптомы БА от симптомов, вызванных ухудшением физического состояния, механической рестрикцией и/или синдромом апноэ во сне	D
Значительные психологические проблемы	• Организуйте обследование пациента на предмет оценки его психического состояния	D
	• Помогите пациенту отличить симптомы тревожности от приступов БА; проконсультируйте пациента по поводу того, как справляться с приступами паники	D
Значительные социально-экономические проблемы	• Выявите наиболее эффективный в отношении стоимости режим терапии, основанный на применении ИГКС	D
Подтвержденная пищевая аллергия	• Исключение соответствующих продуктов питания; инъекционный адреналин	A
Воздействие аллергена при наличии сенсibilизации	• Рассмотрите простые стратегии избегания воздействия; рассмотрите затраты	C
	• Рассмотрите повышение интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания	D
	• Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии при БА ограничена	A
Эозинофилия в мокроте	• Увеличьте дозу ИГКС вне зависимости от уровня контроля симптомов	A*

* Основано на доказательной базе, полученной в относительно небольших исследованиях, проведенных с участием специально отобранной популяции (ограниченное количество центров). Также более подробная информация по нефармакологическому вмешательству приведена в табл. 3-7 и в приложении к главе 6.

через 2–3 мес. В случае отсутствия ответа интенсивность терапии должна быть снижена до предшествующего уровня и необходимо рассмотреть альтернативные варианты лечения или направление к специалисту.

- **Краткосрочное повышение интенсивности терапии (на 1–2 нед):** иногда может потребоваться краткосрочное увеличение поддерживающей дозы ИГКС, на 1–2 нед, например на время вирусной инфекции или на период сезонного воздействия аллергенов. Это повышение может быть инициировано пациентом согласно его письменному плану действий при БА (рис. 4-1) или лечащим врачом.
- **Ежедневная корректировка интенсивности терапии:** пациентам, которым в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи была назначена комбинация будесонид/формотерол или беклометазон/формотерол, следует корректировать количество применяемых по потребности доз ИГКС/формотерола ежедневно в зависимости от наличия симптомов, продолжая при этом применять поддерживающую дозу.

Уменьшение объема терапии при хорошо контролируемой бронхиальной астме

После того как был достигнут хороший контроль БА, который поддерживался в течение 3 мес, и показатели функции внешнего дыхания достигли плато, интенсивность терапии во многих случаях можно успешно снизить без потери контроля БА.

Цели снижения интенсивности терапии:

- выявить минимальную эффективную интенсивность терапии для пациента, т.е. поддерживать хороший контроль симптомов и обострений, при этом сводя к минимуму стоимость лечения и риск побочных эффектов;
- стимулировать пациента продолжить регулярную терапию, направленную на контроль заболевания. Пациенты часто экспериментируют с перерывами в лечении БА из-за опасений, связанных с риском или стоимостью ежедневного лечения [182]. В этом случае может быть полезным информирование пациента о том, что при ежедневном применении препаратов для контроля заболевания есть возможность снизить дозы препаратов.

Подход к уменьшению интенсивности терапии различается у разных пациентов и зависит от текущей терапии, факторов риска и предпочтений пациента. Существует небольшое количество экспериментальных данных о выборе оптимального момента, последовательности и шаге уменьшения интенсивности терапии при БА. Если объем терапии уменьшается слишком сильно или слишком быстро, риск обострений может повыситься, даже если симптомы остаются относительно контролируемыми [183] (уровень доказательности В). Полное прекращение лечения ИГКС сопровождается значительным риском обострений [184] (уровень доказательности А). Прогностические признаки потери контроля в процессе уменьшения дозы включают гиперреактивность дыхательных путей и эозинофилию в мокроте [185], но проведение исследований для определения этих симптомов доступно в общей врачебной практике далеко не всегда.

Любое уменьшение интенсивности терапии БА следует рассматривать как пробное лечение, и необходимо анализировать ответ пациента как в плане контроля симптомов, так и в плане частоты обострений. Перед уменьшением интенсивности терапии пациенту следует предоставить письменный план действий при БА и инструкции по поводу того, как и когда следует возобновить применявшийся ранее метод терапии в случае обострения симптомов.

Стратегии снижения интенсивности для различных видов терапии, направленной на контроль заболевания, обобщены в табл. 3-5; они основаны на имеющейся в настоящее время доказательной базе, но требуют более детального исследования. У детей было выполнено незначительное число исследований в отношении снижения интенсивности терапии.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПРОЧИЕ МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

У некоторых пациентов обострения продолжают возникать даже на фоне текущей терапии максимальными дозами препаратов. Наличие даже одного обострения повышает риск того, что у пациента произойдет следующее обострение в ближайшие 12 мес [82]. Отмечается повышенный интерес исследователей в отношении выявления пациентов из группы риска (см. табл. 2-2, часть Б) и в отношении новых стратегий для дальнейшего снижения риска обострений.

В клинической практике риск обострения можно уменьшить как путем оптимизации лекарственной терапии БА, так и путем идентификации модифицируемых факторов риска и воздействия на них (см. табл. 3-6). Не при всех факторах риска требуется повышение объема терапии, направленной на контроль заболевания, или наблюдается ответ на это повышение.

Возможность возникновения местных и/или системных побочных эффектов препаратов можно минимизировать за счет применения правильной техники ингаляции (табл. 3-9), напоминания пациентам полоскать рот и сплевывать после использования ИГКС, а также, после того как хороший контроль БА сохранялся в те-

чение 3 мес, путем подбора минимальной эффективной дозы для каждого пациента (наиболее низкая доза, которая позволит поддерживать хороший контроль симптомов и минимизировать возникновение обострений, см. табл. 3-5).

НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Помимо фармакологического лечения могут рассматриваться другие обоснованные виды терапии и стратегии, позволяющие улучшить контроль симптомов и/или уменьшить риск в будущем. Рекомендации и уровень доказательной базы обобщены в табл. 3-7.

Таблица 3-7. Нефармакологические воздействия – краткий обзор (более подробные сведения представлены в приложении к главе 6)

Вмешательство	Совет/рекомендация	Уровень доказательности
Прекращение курения и подвергания воздействию табачного дыма	• На каждом визите курящим пациентам с БА настоятельно рекомендуем бросить курить. Предоставьте доступ к консультациям и программам, помогающим бросить курить (если это возможно)	A
	• Посоветуйте родителям/опекунам детей с БА не курить и не позволять курить другим в комнатах или автомобилях, где бывают их дети	A
	• Настоятельно рекомендуем пациентам с БА избегать воздействия табачного дыма	B
	• Оцените состояние курящих/бросивших курить пациентов на предмет наличия ХОБЛ или синдрома перекреста БА–ХОБЛ (глава 5), так как в этом случае могут потребоваться дополнительные стратегии лечения	D
Физическая активность	• Рекомендуем пациентам с БА регулярную физическую активность в связи с ее общей пользой для здоровья	A
	• Дайте рекомендации по поводу профилактики и лечения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (см. часть D, раздел «Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях»)	A
	• Регулярная физическая активность сама по себе не приносит особой пользы в отношении показателей функции внешнего дыхания или облегчения симптомов БА, за исключением занятий плаванием у молодых людей, страдающих БА	B
	• Посоветовать какой-либо конкретный тип физической активности невозможно в связи с отсутствием достаточной доказательной базы	D
Избегание воздействия профессиональных аллергенов	• Опрашивайте всех пациентов с БА, проявившейся во взрослом возрасте, об их профессиональном анамнезе и других источниках воздействия	A
	• При лечении профессиональной БА идентифицируйте и устраните воздействие профессиональных сенсибилизаторов как можно скорее и изолируйте сенсибилизированных пациентов от любого дальнейшего воздействия этих веществ	A
	• Пациенты с подозреваемой или подтвержденной профессиональной БА должны быть направлены на обследование и консультацию специалиста при наличии такой возможности	A
Избегание приема лекарственных средств, которые могут привести к ухудшению состояния пациентов с БА	• Всегда спрашивайте о наличии БА перед назначением НПВП и рекомендуем пациентам воздержаться от их использования в случае обострения симптомов БА	A
	• Всегда спрашивайте пациентов с БА о сопутствующей терапии	D
	• Обычно аспирин и НПВП пациентам не противопоказаны при условии отсутствия случаев реакции на эти препараты в анамнезе (см. часть D, раздел «Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях»)	A
	• Принимайте решение о назначении пероральных или интраокулярных β-блокаторов индивидуально в каждом конкретном случае. Начните лечение под пристальным медицинским наблюдением специалиста	D
	• Если кардиоселективные β-блокаторы показаны для лечения острых коронарных событий, то БА не является противопоказанием, но следует оценить относительную пользу/риск	D

Таблица 3-7 (продолжение). Нефармакологические воздействия – краткий обзор

Вмешательство	Совет/рекомендация	Уровень доказательности
Избегание воздействия аллергенов помещений	<ul style="list-style-type: none"> Избегание воздействия аллергенов в качестве общей стратегии при БА не рекомендуется 	A
	<ul style="list-style-type: none"> В отношении сенсibilизированных пациентов свидетельства клинической эффективности использования только стратегии избегания воздействия аллергенов помещений при БА отсутствуют 	A
	<ul style="list-style-type: none"> В отношении сенсibilизированных пациентов имеются ограниченные свидетельства клинической эффективности использования многокомпонентной стратегии избегания (только у детей) 	B
	<ul style="list-style-type: none"> Стратегии избегания воздействия аллергенов помещений часто являются сложными и дорогими. Подтвержденные методы выявления пациентов, у которых имеется высокая вероятность получения пользы от такой стратегии, отсутствуют 	D
Техники дыхания	<ul style="list-style-type: none"> Техники дыхания могут быть полезным дополнением к фармакологической терапии БА 	A
Здоровое питание	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуйте пациентам с БА диету, богатую фруктами и овощами, в связи с ее общей пользой для здоровья 	A
Снижение массы тела	<ul style="list-style-type: none"> Для пациентов с БА, страдающих ожирением, в план лечения необходимо включить снижение массы тела 	B
Избегание воздействия загрязненного воздуха в помещении	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуйте пациентам с БА использовать не приводящие к загрязнению воздуха способы отопления и приготовления пищи, а также по возможности обеспечить наличие вентиляции, которая позволяет удалять источники загрязнения на улицу 	B
Прививки	<ul style="list-style-type: none"> Пациенты с БА, особенно дети и пожилые люди, подвергаются повышенному риску развития заболевания, вызванного пневмококком, но в настоящее время отсутствует достаточная доказательная база для того, чтобы рекомендовать регулярную вакцинацию от пневмококковой инфекции пациентам с БА 	B
	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуйте пациентам с БА средней тяжести или тяжелой БА проведение ежегодной вакцинации против гриппа или по крайней мере в сроки, когда рекомендуется проводить такую вакцинацию основной популяции 	D
Бронхиальная термопластика	<ul style="list-style-type: none"> В некоторых странах возможным вариантом терапии для прошедших тщательный отбор взрослых пациентов с БА, не поддающейся контролю, несмотря на применение рекомендованных режимов терапии и направление в специализированные центры по лечению БА (ступень 5), является бронхиальная термопластика 	B
	<ul style="list-style-type: none"> Бронхиальную термопластику следует применять только у пациентов, прошедших тщательный отбор, так как было проведено мало исследований и в них не включались пациенты с хроническими заболеваниями придаточных пазух, частыми инфекциями органов дыхания или с ОФВ₁ <60% от должных значений 	D
Контроль над эмоциональным стрессом	<ul style="list-style-type: none"> Рекомендуйте пациентам с БА определить цели и стратегии по борьбе с эмоциональным стрессом в случае, если стресс приводит к ухудшению их состояния 	D
	<ul style="list-style-type: none"> Для того чтобы поддерживать какой-то конкретный метод по уменьшению стресса, отсутствует достаточная доказательная база. В этой ситуации могут оказаться полезными стратегии релаксации и дыхательные техники 	B
	<ul style="list-style-type: none"> Организуйте оценку психического состояния пациентов с симптомами тревожности или депрессии 	D
Аллерген-специфическая иммунотерапия	<ul style="list-style-type: none"> Потенциальное преимущество аллергенспецифической иммунотерапии (подкожной или сублингвальной) в сравнении с фармакотерапией и избеганием воздействия аллергенов следует сопоставить с риском развития побочных эффектов и сложностью, а также стоимостью проведения длительного курса терапии, с учетом того, что после каждой инъекции требуется наблюдение за пациентом длительностью не менее получаса 	D

Таблица 3-7 (окончание). Нефармакологические воздействия – краткий обзор

Вмешательство	Совет/рекомендация	Уровень доказательности
Избегание воздействия внешних аллергенов	<ul style="list-style-type: none"> Воздействие внешних аллергенов можно уменьшить, закрывая окна и двери, оставаясь в помещении в период максимальной концентрации в воздухе пыльцы или плесневых спор и используя кондиционер 	D
Избегание воздействия внешних загрязнителей воздуха	<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с хорошо контролируемой БА обычно отсутствует необходимость в избегании неблагоприятных условий внешней среды При неблагоприятных погодных условиях (очень холодная погода, низкая влажность или высокий уровень загрязнения воздуха), а также во время вирусных инфекций с целью предотвращения воздействия среды с большим количеством неблагоприятных агентов рекомендуется избегать физической активности на улице и оставаться в помещении, в среде с контролируемым климатом 	D D
Исключение пищевых продуктов и добавок	<ul style="list-style-type: none"> Не следует рекомендовать исключение какого-либо пищевого продукта, если конкретно не доказано наличие аллергии и чувствительности к пищевой добавке (обычно с помощью тщательно контролируемого перорального провокационного теста) При подтвержденной пищевой аллергии исключение продукта, вызывающего аллергию, может способствовать снижению частоты обострений БА В случае, если наличие чувствительности к пищевым добавкам подтверждено, их полное избегание необходимо не всегда, а чувствительность часто снижается при улучшении контроля БА 	D D D

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ НА КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Хотя в большинстве случаев ведение пациентов с БА может осуществляться врачом общей практики, в некоторых клинических ситуациях требуется их направление на консультацию специалиста по поводу диагноза и/или лечения (табл. 3-8). Настоящий перечень основан на консенсусе экспертов, и показания для направления пациента на консультацию могут варьировать, так как существуют значительные различия в ведении большинства пациентов с БА в зависимости от системы здравоохранения в той или иной стране: в одних странах оно осуществляется врачами общей практики, а в других – специалистами.

Таблица 3-8. Показания для оценки необходимости направления на консультацию специалиста при наличии та- кой возможности

Сложности при подтверждении диагноза БА
<ul style="list-style-type: none"> У пациента имеются симптомы хронической инфекции либо признаки, указывающие на наличие сердечной или иной, не связанной с легкими, причины заболевания (см. табл. 1-2) (рекомендуется немедленное направление) Диагноз не ясен даже после пробной терапии с использованием ИГКС или системных ГКС Наличие у пациентов признаков как БА, так и ХОБЛ, если имеются сомнения по поводу приоритетов в лечении
Предполагаемая профессиональная БА
<ul style="list-style-type: none"> Направить пациента на подтверждающее исследование и выявление сенсибилизирующего или раздражающего вещества, а также на специальную консультацию по исключению вредного воздействия и по фармакологическому лечению. Подробная информация приведена в специальных руководствах (например, [28])
Стойкая БА, не поддающаяся контролю, или наличие частых обострений
<ul style="list-style-type: none"> Симптомы у пациента остаются неконтролируемыми, или у пациента имеются текущие обострения или низкие показатели функции внешнего дыхания, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошее соблюдение предписанного режима терапии на ступени 4 (умеренные или высокие дозы ИГКС/ДДБА, см. рис. 3-2). Перед направлением на консультацию к специалисту, в зависимости от клинической ситуации, выявите и устраните модифицируемые факторы риска (см. табл. 2-2, табл. 3-6) и сопутствующие заболевания (см. часть D, раздел «Лечение сопутствующих заболеваний») Пациент часто прибегает к услугам системы здравоохранения в связи с БА (например, многочисленные обращения в отделение неотложной помощи или срочные визиты к врачу общей практики)

Таблица 3-8 (окончание). Показания для оценки необходимости направления на консультацию специалиста при наличии такой возможности

Любые факторы риска летального исхода, связанного с БА (табл. 4-1)
<ul style="list-style-type: none"> • Угрожающий жизни приступ БА (госпитализация в ОРИТ или нахождение на искусственной вентиляции легких в связи с БА) в любой момент времени в прошлом • Анафилаксия или подтвержденная пищевая аллергия у пациентов с БА
Признаки или риск значительных побочных эффектов, вызванных терапией
<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты со значительными побочными эффектами, вызванными терапией • Необходимость долгосрочного применения ПГКС • Частые курсы ПГКС (например, два курса в год или более)
Симптомы, указывающие на осложнения или подтипы БА
<ul style="list-style-type: none"> • Например, обострение респираторного заболевания, вызванное приемом аспирина (см. часть D, раздел «Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях»); аллергический бронхолегочный аспергиллез
Дополнительные причины для направления на консультацию детей в возрасте 6–11 лет
<ul style="list-style-type: none"> • Сомнения по поводу диагноза БА, например, наблюдается плохой ответ на назначенную терапию по поводу респираторных симптомов у ребенка, который родился недоношенным • Симптомы или обострения остаются неконтролируемыми, несмотря на лечение ИГКС в умеренной дозе (см. табл. 3-4) на фоне правильной техники ингаляции и хорошей приверженности терапии • Побочные эффекты, в отношении которых существует подозрение на связь с лечением (например, задержка роста) • Бронхиальная астма и подтвержденная пищевая аллергия

Примечание. Показания к направлению детей в возрасте от 0 до 5 лет на консультацию см. в главе 6, часть А, раздел «Дифференциальная диагностика».

Обозначения: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

ЧАСТЬ С. ОБУЧЕНИЕ УПРАВЛЯЕМОМУ САМОВЕДЕНИЮ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ТРЕНИРОВКА НАВЫКОВ

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

При хроническом заболевании, таком как БА, в целях эффективного лечения важно обеспечить обучение пациентов и тренировку полученных навыков. Наиболее эффективным методом достижения этой цели является сотрудничество между пациентом и его лечащими врачами. Важнейшие составляющие сотрудничества следующие.

- Тренировка навыков эффективного использования ингаляторов.
- Убеждение пациента в необходимости соблюдать предписанный режим терапии в отношении лекарственных средств, назначений и других рекомендаций в рамках согласованной стратегии лечения.
- Предоставление информации о БА.
- Обучение управляемому самоведению с самостоятельным контролем симптомов или пиковой скорости выдоха; письменный план действий при БА, в котором описано, как распознать ухудшение симптомов и как действовать в таком случае; регулярная оценка состояния пациента врачом.

ТРЕНИРОВКА НАВЫКОВ ЭФФЕКТИВНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАЛЯТОРОВ

Доставка лекарственных препаратов для лечения заболеваний органов дыхания с помощью ингаляции способствует достижению высокой концентрации препарата в дыхательных путях, более быстрому началу действия препарата и снижению количества системных побочных эффектов в сравнении с системным применением. Однако для использования ингалятора требуются навыки, которым необходимо научиться и которые требуется поддерживать для эффективного введения лекарственного средства.

Неправильная техника использования ингалятора ведет к неудовлетворительному контролю БА, повышению риска развития обострений и нежелательных эффектов [71]. Большинство пациентов (до 70–80%) неспособны использовать ингалятор правильно. К сожалению, многие врачи не могут правильно продемонстрировать, как необходимо применять ингаляторы, которые они назначают [190]. Большинство людей, пользующихся ингалятором неправильно, не подозревают об этом. Не существует «идеального» ингалятора – у пациентов могут возникать проблемы с любым устройством.

Таблица 3-9. Стратегии для обеспечения эффективного применения ингаляторов

ВЫБОР
<ul style="list-style-type: none"> • Перед назначением ингалятора выберите наиболее подходящее для пациента устройство. Необходимо учитывать варианты используемых лекарственных средств (см. рис. 3-2), доступные устройства, навыки пациента и цену • Если доступны разные варианты, порекомендуйте пациенту принять участие в выборе • Для дозированных аэрозольных ингаляторов под давлением применение спейсера улучшает доставку лекарственного вещества и (в случае с ИГКС) уменьшает вероятность возникновения побочных эффектов • Убедитесь в отсутствии физических препятствий, которые ограничивают возможность применения ингалятора, например артрита • По возможности избегайте применения различных типов ингаляторов, чтобы пациент их не перепутал
ПРОВЕРКА
<ul style="list-style-type: none"> • Проверяйте технику ингаляции при любой возможности • Попросите пациента продемонстрировать, как он применяет свой ингалятор (а не просто спрашивайте, знает ли он, как применять ингалятор) • Выявляйте ошибки с помощью инструкции, которая зависит от конкретного устройства
КОРРЕКЦИЯ
<ul style="list-style-type: none"> • Покажите пациенту, как применять устройство правильно, путем проведения демонстрации, например с использованием ингалятора плацебо • Снова проверьте технику ингаляции, обращая внимание на проблемные этапы. Может потребоваться повторение этих действий 2–3 раза [191] • Рассматривайте возможность применения альтернативного устройства только в случае, если пациент не может правильно использовать ингалятор после проведения нескольких тренировок • Проводите частые проверки техники ингаляции. После проведения первичной тренировки ошибки часто возникают в течение 4–6 нед [192]
ПОДТВЕРЖДЕНИЕ
<ul style="list-style-type: none"> • Врачи должны быть способны продемонстрировать правильную технику использования каждого ингалятора, который они назначают • Фармацевты и медсестры могут обеспечить высокоэффективную тренировку навыков применения ингалятора [193, 194]

Стратегии для обеспечения эффективного применения ингаляторов обобщены в табл. 3-9.

Вышеупомянутые принципы применимы для всех типов ингаляторов. У пациентов, которым назначены дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением, применение спейсера улучшает доставку лекарственного вещества и (в случае с ИГКС) уменьшает вероятность возникновения местных побочных эффектов, таких как дисфония и кандидоз ротовой полости. При применении ИГКС риск кандидоза также можно снизить за счет полоскания рта и сплевывания после использования препарата.

Проверка и коррекция техники ингаляции с помощью стандартизированных инструкций занимают не более 2–3 мин и приводят к улучшению контроля БА [191, 195] (уровень доказательности А). Демонстрация весьма важна для улучшения техники ингаляции [196]. Ее проведение облегчается, если у врача имеются ингаляторы плацебо и спейсер. После тренировки навыков качество техники ингаляции со временем снижается, таким образом, проверку техники ингаляции и тренировку навыков следует регулярно повторять. Это особенно важно для пациентов с неудовлетворительным контролем симптомов или обострениями в анамнезе. Фармацевты и медсестры могут обеспечить высокоэффективную тренировку навыков применения ингалятора [193, 194].

Изображения некоторых типов ингаляторов и способы их использования представлены на сайтах GINA (www.ginasthma.org) и ADMIT (www.admit-online.info).

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ И СОБЛЮДЕНИЕ ДРУГИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Выявление неудовлетворительной приверженности терапии

Неудовлетворительная приверженность терапии рассматривается как неудача реализации плана лечения, который был согласован пациентом и лечащим врачом. Отмечается повышение информированности о важной роли неудовлетворительной приверженности терапии при хронических заболеваниях и о потенциале разработки вмешательств, направленных на ее улучшение [197]. Приблизительно 50% взрослых и детей, получающих долгосрочную терапию БА, не применяли препараты согласно назначениям по крайней мере в течение некоторого времени исследования [198].

Таблица 3-10. Неудовлетворительная приверженность терапии при БА

Факторы, способствующие неудовлетворительной приверженности терапии	Как выявить неудовлетворительную приверженность терапии в клинической практике
<p>Факторы, связанные с лекарственными препаратами/режимом терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Трудности, связанные с использованием ингалятора (например, артрит) • Неудобный режим терапии (например, применение лекарственного средства несколько раз в день) • Множество различных ингаляторов <p>Непреднамеренная неудовлетворительная приверженность терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Неправильное понимание инструкций • Забывчивость • Отсутствие распорядка дня • Стоимость <p>Преднамеренная неудовлетворительная приверженность терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Убеждение, что в лечении нет необходимости • Отрицание заболевания или раздражение по поводу своего состояния или назначенного лечения • Неоправданные ожидания • Опасения пациента, связанные с побочными эффектами (объективные или субъективные) • Недовольство врачом • Нежелание показаться больным • Культурные или религиозные аспекты • Стоимость 	<p>Проведение доверительной беседы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Понимание вероятности неполного соблюдения предписанного режима терапии и поощрение открытого разговора без осуждения <p>Примеры:</p> <ul style="list-style-type: none"> • «Многие пациенты не используют ингалятор так, как это назначено врачом. За последние 4 недели сколько дней в неделю вы пользовались ингалятором – совсем не пользовались, 1, 2, 3 дня в неделю или больше?» [208] • «Как вы считаете, когда вам легче вспомнить об ингаляции – утром или вечером?» <p>Проверка использования лекарственных средств</p> <ul style="list-style-type: none"> • Проверить дату последнего назначения препарата для контроля заболевания • Проверить дату и показания счетчика доз на ингаляторе • В некоторых системах здравоохранения частота назначения и отпуска лекарственного средства может контролироваться врачами и/или фармацевтами электронным способом • Подробная информация представлена в обзорных статьях [198, 209]

В клинической практике неудовлетворительную приверженность терапии можно выявить при доверительной беседе с пациентом, продемонстрировав понимание возможности неполного соблюдения режима терапии и призвав к открытому обсуждению ситуации. Примеры приведены в табл. 3-10.

Проверка даты последнего назначения или даты ингаляции может помочь при выявлении неудовлетворительной приверженности терапии. В некоторых системах здравоохранения фармацевты могут оказать помощь в выявлении пациентов с неудовлетворительной приверженностью терапии при помощи мониторинга данных по отпуску лекарственных средств. В клинических исследованиях неудовлетворительную приверженность терапии можно выявить с помощью кратких опросников для оценки поведения пациента в отношении соблюдения режима терапии, записей в журналах выдачи препарата, подсчета доз или таблеток, электронного контроля ингалятора и количественного анализа лекарственных средств, таких как преднизолон [199].

Факторы, способствующие неудовлетворительной приверженности терапии

Чтобы понять причины поведения пациента в отношении приема лекарственных средств, важно выяснить убеждения и опасения пациента в отношении БА и лекарственных средств для лечения БА. В табл. 3-10 представлены специфические лекарственные и нелекарственные факторы неудовлетворительной приверженности терапии. Они включают в себя как преднамеренные, так и непреднамеренные факторы. Часто недостаточно внимания уделяется таким проблемам, как этническая принадлежность [200], медицинская грамотность [201, 202] и знание арифметики [121]. Опасения пациента, связанные с побочными эффектами, могут быть как объективными, так и субъективными [182, 203].

Мероприятия, направленные на улучшение приверженности терапии при бронхиальной астме

Всесторонне изучено несколько видов мероприятий, направленных на изменения приверженности терапии при БА. Ниже приведено несколько примеров.

- Совместное принятие решения по выбору лекарственного средства/дозы повышало приверженность к терапии и улучшало исходы БА [115].

Таблица 3-11. Информация о БА

Цель: обеспечить пациента с БА, членов его семьи и других лиц, осуществляющих уход, необходимой информацией и научить их, как проводить лечение БА в сотрудничестве с врачом	
Подход	Содержание
<ul style="list-style-type: none"> • Акцент на развитии сотрудничества • Признание того, что это непрерывный процесс • Распространение информации • Адаптация подхода к уровню медицинской грамотности пациента (см. табл. 3-1) • Всестороннее обсуждение ожидаемых результатов, страхов и опасений • Разработка общих целей 	<ul style="list-style-type: none"> • Диагностика БА • Обоснование назначенной терапии и разница между «препаратами неотложной помощи» и «препаратами для контроля заболевания» • Возможные побочные эффекты, связанные с лекарственными средствами • Профилактика симптомов и обострений • Как распознать ухудшение симптомов БА и какие действия необходимо предпринять в этом случае; как и когда необходимо обращаться за медицинской помощью • Лечение сопутствующих заболеваний

- Использование функции напоминания о пропущенных дозах в ингаляторе в условиях клинического исследования улучшало приверженность терапии [204].
- Приверженность терапии была выше при назначении ИГКС с периодичностью применения 1 раз в сутки в сравнении с применением 2 раза в сутки [205].
- В сложной городской окружающей среде визиты медсестры домой к пациенту для проведения комплексной программы лечения БА привели к улучшению соблюдения предписанного режима терапии и снижению необходимости в курсах преднизолона в течение нескольких последующих месяцев [206].
- Само по себе предоставление информации врачам о соблюдении предписанного режима терапии не улучшает использование ИГКС у пациентов с БА, если только врачи не уделяют внимания подробному изучению того, как их пациенты применяют лекарственные препараты [207].

Необходимы дальнейшие исследования стратегий улучшения приверженности терапии, которые подходят для внедрения в общей врачебной практике.

ИНФОРМАЦИЯ О БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Обучение может проводиться в отношении пациентов с БА всех возрастов, но каждому пациенту могут потребоваться свои навыки и объем информации в зависимости от его способности или готовности взять на себя ответственность. Всем пациентам должна быть предоставлена определенная ключевая информация и привиты основные навыки, но большая часть обучения должна быть индивидуализирована и обучение следует проводить в несколько этапов.

При лечении детей младшего возраста обучение направлено главным образом на родителя/опекуна, но таких детей уже можно научить простым навыкам контроля БА. В подростковом возрасте у пациентов может возникать характерное для этого периода нежелание выполнять рекомендации врача; эти трудности можно преодолеть путем обучения подростка в составе группы ровесников в дополнение к обучению лечащим врачом [210]. На конечные результаты таких программ могут влиять региональные особенности и уровень развития подростков [211].

Основные характеристики и компоненты образовательных программ для пациентов с БА представлены в табл. 3-11. Информация сама по себе повышает знания о БА, но не улучшает исходы БА [212]. Для закрепления полезных изменений в поведении пациентов необходима социальная и психологическая поддержка, а для эффективного применения лекарственных средств – наличие навыков. На первом визите вербальную информацию по поводу БА и ее лечения следует дополнить информацией, представленной в письменном или графическом виде [213, 214]. На сайте GINA (www.ginasthma.org) имеются обучающие материалы для пациентов, а также ссылки на некоторые сайты, посвященные БА. Пациентам и членам их семей следует предложить записывать любые вопросы, которые могут возникнуть в процессе ознакомления с этими материалами или в результате визита; на следующем визите необходимо уделить время для ответа на эти вопросы.

Эффективное обучение поведению при БА и тренировка полученных навыков могут проводиться целым рядом работников здравоохранения, включая фармацевтов и медсестер [193, 194] (уровень доказательности А). Подготовленные непрофессиональные медицинские инструкторы могут оказывать помощь в области респираторной медицины, такую как обучение самоведению при БА, и результаты оказываются сопоставимыми с теми, которые достигаются медсестрами общей врачебной практики [215] (уровень доказательности В).

ОБУЧЕНИЕ УПРАВЛЯЕМОМУ САМОВЕДЕНИЮ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Управляемое самоведение предполагает различную степень независимости пациента и может варьировать от пациент-ориентированного до врач-ориентированного. При пациент-ориентированном самоведении пациенты вносят изменения в терапию в соответствии с полученным ранее письменным планом, не связываясь перед этим с лечащим врачом. При врач-ориентированном самоведении у пациентов также имеется письменный план действий, но перед принятием большинства важных решений, касающихся лечения, они консультируются со своим врачом во время планового или внепланового визита.

Важными компонентами эффективного управляемого самоведения являются следующие [113].

- Самостоятельный контроль симптомов и/или пиковой скорости выдоха.
- Письменный план действий при БА, в котором указано, как распознать ухудшение симптомов и как действовать в таком случае.
- Регулярная оценка врачом уровня контроля БА, терапии и навыков пациента.

Обучение самоведению, которое включает в себя эти три компонента, способствует значительному снижению тяжести БА как у взрослых [113] (уровень доказательности А), так и у детей [114] (уровень доказательности А). Положительные эффекты включают уменьшение (на 1/3–2/3) частоты госпитализаций, визитов в отделения неотложной помощи и внеплановых визитов к врачу или в клинику, количества пропущенных рабочих/школьных дней и случаев ночных пробуждений, связанных с БА. По оценкам, внедрение программы самоведения позволяет предотвратить 1 госпитализацию на 20 пациентов, а успешное выполнение этой программы позволяет предотвратить 1 визит в отделение неотложной помощи на 8 пациентов [113, 216]. Обучение самоведению при отсутствии письменного плана действий не так эффективно [217], а одно только предоставление информации неэффективно вообще [212].

Самостоятельный контроль за симптомами и/или пиковой скоростью выдоха

Пациентов следует обучать отслеживать свои симптомы (с использованием дневника или без него) и уведомлять о них, а также при необходимости предпринимать оговоренные действия при начале ухудшения симптомов. В некоторых случаях может быть полезным мониторинг ПСВ.

- Краткосрочный мониторинг.
 - После обострения для контроля восстановления.
 - После изменений терапии для помощи в оценке ответа пациента.
 - При повышенной вариабельности симптомов (для объективного подтверждения степени нарушения функции внешнего дыхания).
 - Для помощи в идентификации профессиональных или бытовых провоцирующих факторов, ухудшающих контроль БА.
- Долгосрочный мониторинг.
 - Для раннего выявления обострений, преимущественно у пациентов с неудовлетворительным восприятием ограничения воздушного потока [99].
 - Для пациентов с внезапными тяжелыми обострениями в анамнезе.
 - Для пациентов с плохо поддающейся контролю или тяжелой БА.

У пациентов, выполняющих мониторинг ПСВ, использование латерально сжатой диаграммы ПСВ (демонстрирующей результаты за 2 мес на странице альбомной ориентации) позволяет более точно определить ухудшение симптомов БА по сравнению с другими видами диаграмм [109]. Одна из таких диаграмм доступна для скачивания на сайте (www.woolcock.org.au/moreinfo/). Возрастает интерес к мониторингу БА, проводимому с использованием интернета или телефона. На основании существующих исследований можно сказать, что основное преимущество, вероятно, будет наблюдаться при терапии более тяжелой БА [218] (уровень доказательности В).

Письменные планы действий при бронхиальной астме

В индивидуальных письменных планах действий при БА пациентам указывается, как вносить краткосрочные изменения в назначенную им терапию в ответ на изменение выраженности симптомов и/или ПСВ. В них также описывается, как и когда обращаться за медицинской помощью [219, 220].

Преимущества обучения самоведению в отношении тяжести БА у взрослых увеличиваются, если планы действий включают в себя как повышение интенсивности терапии ИГКС, так и добавление ПГКС, а для планов,

основанных на определении ПСВ, – в том случае, если используется наилучший личный показатель пациента, а не процент от должного значения ПСВ [220] (уровень доказательности А).

Эффективность обучения самоведению схожа независимо от того, сами ли пациенты корректируют терапию в соответствии с индивидуальным письменным планом или эти изменения вносит врач [217] (уровень доказательности А). Таким образом, структурированная программа регулярной врачебной проверки обеспечивает достижение хороших результатов даже у тех пациентов, которые неспособны к управляемому самоведению.

Примеры шаблонов письменного плана действий при БА, включая планы для пациентов с низкой медицинской грамотностью, можно найти на нескольких сайтах (например, Астма в Великобритании, www.asthma.org.uk; Канадское общество астмы, www.asthma.ca; Ассоциация семейных врачей Канады по лечению респираторных заболеваний, www.fpagc.com; Национальный совет Австралии по астме, www.nationalasthma.org.au) и в публикациях исследований (например, [221, 222]). Лечащие врачи должны быть хорошо знакомы с планами действий, которые соответствуют требованиям местной системы здравоохранения, вариантам лечения и контексту культуры и образованности. Подробная информация о специальных видах корректировки терапии, которые могут быть рекомендованы для письменных планов действий при БА, представлена в следующей главе (рис. 4-1).

Регулярная оценка состояния пациента врачом

Третьей составляющей эффективного обучения самоведению БА является регулярная оценка состояния пациента врачом. Визиты последующего наблюдения проводятся через регулярные промежутки времени. Регулярная оценка состояния пациента должна включать в себя следующее.

- Спросить пациента о том, имеются ли у него какие-либо вопросы или опасения.
 - Обсудить проблемы и при необходимости предоставить дополнительную информацию для обучения; при наличии возможности направить пациента к специалисту по обучению при БА.
- Оценка контроля БА.
 - Оценить уровень контроля симптомов и имеющиеся у пациента факторы риска (см. табл. 2-2).
 - Спросить о наличии обострений для выявления способствующих факторов, оценить, верный ли ответ дал пациент (например, применялся ли план действий?).
 - Анализ информации из дневника регистрации симптомов или ПСВ, если пациент ведет его.
 - Оценка сопутствующих заболеваний.
- Оценка проблем, связанных с лечением.
 - Посмотреть, как пациент применяет ингалятор, внести исправления и повторить проверку техники ингаляции при необходимости (см. табл. 3-9).
 - Оценить приверженность терапии и расспросить о препятствиях для соблюдения режима терапии (см. табл. 3-10).
 - Расспросить о соблюдении других предписанных изменений поведения (например, отказ от курения).
 - Проверить план действий при БА и в случае, если уровень контроля БА или метод терапии изменились, внести в него изменения [223].

Использование одностраничной памятки для врачей позволяет улучшить обеспечение детей с БА профилактической помощью во время визитов к врачу [224]. Последующее дистанционное медицинское наблюдение, по-видимому, не дает преимуществ при БА легкого течения, но может быть полезным у пациентов с тяжелой БА с риском госпитализации [218].

ЧАСТЬ D. ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Необходимо выявлять и лечить сопутствующие заболевания, такие как риносинусит, ожирение и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Сопутствующие заболевания могут вносить вклад в возникновение симптомов со стороны органов дыхания и ухудшение качества жизни, а некоторые из них способствуют неудовлетворительному контролю БА.

- У пациентов с одышкой или свистящими хрипами при напряжении:
 - следует различать бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой (БФН), и симптомы, вызванные ожирением или плохой физической формой или являющиеся результатом прочих состояний, таких как нарушение функции верхних дыхательных путей;
 - необходимо предоставить рекомендации по профилактике и лечению БФН;
 - пациентам с симптомами БА, возникающими в отсутствие физической нагрузки, а также пациентам с факторами риска обострений следует назначить регулярное лечение препаратом для контроля заболевания.
- Пациентов с плохо поддающейся лечению или тяжелой БА следует направить к специалисту или в учреждение по лечению тяжелых форм БА после решения таких распространенных проблем, как неправильный диагноз, неправильная техника ингаляции, продолжающееся воздействие факторов окружающей среды и неудовлетворительная приверженность терапии.

ЛЕЧЕНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Как правило, у пациентов с БА, особенно с плохо поддающейся лечению или тяжелой БА, имеется несколько сопутствующих заболеваний. В связи с тем, что сопутствующие заболевания могут способствовать увеличению выраженности симптомов, приводить к ухудшению качества жизни и к возникновению лекарственных взаимодействий, рекомендуется проводить активное лечение таких заболеваний. Некоторые сопутствующие заболевания также способствуют неудовлетворительному контролю БА [225].

Ожирение

Клинические проявления

У людей, страдающих ожирением, контролировать БА сложнее [226–229]. Это может быть связано с воспалением дыхательных путей другого рода, сопутствующими заболеваниями, такими как синдром обструктивного апноэ во сне и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), механическими и другими факторами, которые пока не определены. Кроме того, плохая физическая форма и уменьшение объема легких, связанное с накоплением абдоминального жира, могут способствовать возникновению одышки.

Диагностика

У всех пациентов с БА следует регистрировать индекс массы тела. В связи с наличием других потенциальных факторов, обуславливающих возникновение одышки и свистящих хрипов у пациентов с ожирением, весьма важно подтвердить диагноз БА путем объективного измерения переменного ограничения воздушного потока (см. табл. 1-1). Бронхиальная астма чаще встречается у пациентов с ожирением, чем без него [43], однако при ожирении имеет место как избыточная, так и недостаточная диагностика [39, 44].

Лечение

Как и у других пациентов с БА, основой терапии у пациентов с ожирением являются ИГКС (уровень доказательности В), несмотря на то что ответ у таких пациентов может быть снижен [229]. У пациентов с БА на фоне ожирения в план лечения следует включать мероприятия по снижению массы тела (уровень доказательности В). По-видимому, повышение физической активности без проведения других мероприятий оказывается недостаточным (уровень доказательности В) [230]. У пациентов с ожирением снижение массы тела способствует улучшению контроля БА, показателей функции внешнего дыхания, состояния здоровья и уменьшению потребности в лекарственных препаратах [231, 232], но качество некоторых исследований, в которых были получены эти данные, было неудовлетворительным. Наиболее убедительные результаты наблюдались после бариатрических хирургических вмешательств [233, 234], однако снижение массы тела даже на 5–10% может привести к улучшению контроля БА и повышению качества жизни [230].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Клинические проявления

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь может вызывать появление симптомов, таких как изжога и боль в эпигастрии или груди, а также является распространенной причиной сухого кашля. Симптомы и/или подтвержденная ГЭРБ более широко распространены у пациентов с БА, чем в обычной популяции [225], однако частично это может быть следствием кашля, связанного с БА; кроме того, некоторые лекарственные средства

для лечения БА, такие как β_2 -агонисты и теофиллин, вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера. Следует отметить, что бессимптомный гастроэзофагеальный рефлюкс не является причиной плохого контроля БА [225].

Диагностика

У пациентов с подтвержденной бронхиальной астмой ГЭРБ следует рассматривать в качестве возможной причины сухого кашля; однако необходимости в скрининге пациентов с неконтролируемой БА на предмет ГЭРБ установлено не было (уровень доказательности А). Для пациентов с БА и симптомами, позволяющими предположить наличие рефлюкса, как и в общей популяции, можно рассмотреть возможность эмпирического пробного применения антирефлюксного препарата, такого как ингибитор протонной помпы, или препарата, влияющего на моторику желудочно-кишечного тракта. Если симптомы не разрешаются, можно рассмотреть возможность проведения специальных исследований, таких как 24-часовой мониторинг pH или эндоскопия.

Лечение

При обзоре результатов применения ингибиторов протонной помпы у пациентов с подтвержденной БА, у большинства из которых был установлен диагноз ГЭРБ, было выявлено статистически значимое, но небольшое улучшение утренней ПСВ в отсутствие значимого эффекта в отношении других показателей течения БА [235]. В исследовании у взрослых пациентов с симптомами БА, но без симптомов ГЭРБ лечение с применением ингибиторов протонной помпы в высоких дозах не снижало выраженность симптомов или частоту обострений БА [236]. В целом, ингибиторы протонной помпы при БА, по-видимому, эффективны только у пациентов с симптоматическим рефлюксом и симптомами со стороны органов дыхания в ночное время [237]. Другие варианты лечения включают в себя назначение препаратов для улучшения моторики желудочно-кишечного тракта и изменение образа жизни. В целом, рефлюкс с клинически выраженными симптомами следует лечить; пациенты с плохо контролируемой БА должны получать антирефлюксную терапию только в том случае, если у них имеются клинические симптомы рефлюкса (уровень доказательности А). Данных в отношении лечения детей с симптомами БА и ГЭРБ мало [238, 239].

Тревожность и депрессия

Клинические проявления

Психические нарушения, особенно депрессивные и тревожные состояния, преобладают у лиц с БА [240]. Сопутствующее психическое заболевание также ассоциировано с плохими контролем симптомов и приверженностью терапии и с низким качеством жизни, обусловленным БА [241]. Симптомы тревожности и депрессии сопровождаются повышенной частотой обострений и увеличением числа визитов в отделения неотложной помощи, связанных с БА [242]. Панические атаки могут быть ошибочно приняты за обострение БА.

Диагностика

Несмотря на то что в общей врачебной практике имеется ряд инструментов для скрининга симптомов тревожности и депрессии, большинство из них не валидировано в популяции пациентов с БА. Таким образом, трудности, связанные с дифференциальной диагностикой тревожности/депрессии и БА, могут привести к неправильной диагностике. Важно помнить о возможном наличии депрессии и/или тревожности у пациентов с БА, особенно если такие состояния были в анамнезе. По возможности пациентов следует направить к психиатру или провести оценку их состояния при помощи соответствующих психиатрических диагностических инструментов для выявления возможных случаев депрессии и/или тревожности.

Лечение

Число качественных исследований по оценке фармакологических и нефармакологических методов лечения тревожности или депрессии у пациентов с БА невелико, и результаты, полученные в этих исследованиях, противоречивы. Кокрановский обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований психотерапевтических вмешательств у взрослых пациентов с БА включал в себя данные по когнитивной поведенческой терапии, психологическому образованию, релаксации и биологической обратной связи [243]. Результаты в отношении тревожности были противоречивыми, и ни в одном из исследований не было выявлено значимых различий в отношении лечения депрессии. Считается, что лекарственная терапия и когнитивная поведенческая терапия [244] имеют определенный потенциал у пациентов с БА; однако имеющиеся в настоящее время доказательства ограничены небольшим количеством исследований и методологическими недостатками.

Пищевая аллергия и анафилаксия

Клинические проявления

Пищевая аллергия в редких случаях является провоцирующим фактором для возникновения симптомов БА (<2% пациентов с БА). У пациентов с подтвержденными аллергическими реакциями, вызванными пищевыми продуктами (анафилаксией), сопутствующая БА является значительным фактором риска более тяжелых и даже летальных реакций. Анафилаксия, вызванная пищевыми продуктами, часто проявляется в виде жизнеугрожающей БА [77]. При анализе 63 случаев смерти, связанной с анафилаксией, проведенном в США, было отмечено, что практически во всех случаях в анамнезе присутствовала БА; арахис и лесной орех были наиболее распространенными пищевыми аллергенами [245]. В исследовании по изучению 48 смертельных исходов, связанных с анафилаксией, проведенном в Великобритании, было установлено, что большинство пациентов с такими исходами получали регулярное лечение БА и что у большинства из них БА контролировалась неудовлетворительно [246].

Диагностика

Пациентов с подтвержденной пищевой аллергией необходимо обследовать на наличие БА. У детей с пищевой аллергией вероятность наличия БА в 4 раза выше, чем у детей без пищевой аллергии [247]. Для оценки аллергии пациентов с предполагаемой пищевой аллергией или непереносимостью необходимо направлять к специалисту в этой области. Такая оценка может включать в себя соответствующие аллергические пробы, такие как кожная скарификационная проба и/или анализ крови на специфические IgE. В определенных случаях может потребоваться проведение тщательно контролируемой пищевой провокации.

Лечение

Пациенты с подтвержденной пищевой аллергией, подвергающей их риску развития анафилаксии, должны пройти обучение и всегда носить с собой автоматический шприц с адреналином. Такие пациенты, а также члены их семей должны быть обучены соответствующим стратегиям, направленным на исключение употребления пищевых продуктов-аллергенов, а в их медицинской документации должна проставляться отметка о наличии у них высокого риска. У таких пациентов особенно важно обеспечить хороший контроль БА. Они должны иметь письменный план действий, понимать разницу между БА и анафилаксией и проходить обследования на регулярной основе.

Ринит, синусит и назальный полипоз

Клинические проявления

Имеющиеся данные четко подтверждают связь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей [248]. У большинства пациентов с БА, как аллергического, так и не связанного с аллергией генеза, наблюдается сопутствующий ринит, а у 10–40% пациентов с аллергическим ринитом наблюдается БА [249]. В зависимости от сенсибилизации и воздействия аллергенов аллергический ринит может быть сезонным (например, при поллинозе), круглогодичным (например, при воздействии аллергенов клещей) или перемежающимся (например, при аллергии на шерсть домашних животных) [248].

Ринит – это раздражение и воспаление слизистых оболочек носа. Аллергический ринит может сопровождаться глазными симптомами (конъюнктивитом). Риносинусит – это воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся более чем двумя симптомами, включающими заложенность/обструкцию носа и/или выделения из носа (переднее/заднее назальное затекание) [250]. Другие симптомы могут включать боль/ощущение давления в лицевой области и/или снижение или потерю обоняния. Синусит редко возникает в отсутствие ринита.

Риносинусит считается острым в случае, когда симптомы продолжаются менее 12 нед с полным их разрешением, и хроническим в случае, когда симптомы продолжаются более 12 нед без полного их разрешения. Хронический риносинусит является воспалительным заболеванием околоносовых пазух, выделяют две его категории, различные с клинической точки зрения: хронический риносинусит без назального полипоза и хронический риносинусит с назальным полипозом [251]. Гетерогенность хронического риносинусита можно объяснить широкой изменчивостью распространенности заболевания в общей популяции, которая варьирует от 1–10% случаев без полипов до 4% случаев с полипами. Хронический риносинусит ассоциирован с более тяжелым течением БА, особенно у пациентов с назальным полипозом [252].

Диагностика

Ринит можно классифицировать как имеющий аллергическую или неаллергическую природу в зависимости от наличия сенсибилизации аллергеном. Изменчивость симптомов в зависимости от сезона или от воздей-

ствия окружающей среды (например, шерсть домашних животных) позволяет заподозрить наличие аллергического ринита.

У пациентов с тяжелой БА необходимо проводить обследование верхних дыхательных путей.

Лечение

Руководства, основанные на доказательствах (Рекомендации по аллергическому риниту и его влиянию на бронхиальную астму – Allergic Rhinitis in Asthma, ARIA) [253]), как при аллергическом рините, так и при хроническом риносинусите рекомендуют лечение интраназальными ГКС. В популяционных исследованиях лечение ринита интраназальными ГКС сопровождалось меньшей необходимостью в госпитализации и визитах в отделения неотложной помощи, связанных с БА [254]. Однако ни в одном плацебоконтролируемом исследовании эффект надлежащего лечения и ведения хронического риносинусита на контроль БА не оценивался системно [253].

ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ОСОБЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ ИЛИ В ОСОБЫХ УСЛОВИЯХ

Данный раздел включает краткие рекомендации по лечению БА в особых популяциях или в особых условиях, при которых может потребоваться изменение обычного терапевтического подхода. Также обратитесь к разделу «Установление диагноза бронхиальной астмы в особых популяциях» главы 1.

Подростки

Клинические проявления

При лечении подростков с БА необходимо учитывать быстрые физические, эмоциональные, когнитивные и социальные изменения, которые происходят в подростковом возрасте. Контроль БА может улучшаться или ухудшаться, однако ремиссия БА чаще наблюдается у больных мужского пола [255]. Исследовательское и связанное с риском поведение, такое как курение, чаще имеет место у подростков с хроническими заболеваниями, чем у здоровых подростков.

Лечение

Общие принципы лечения хронического заболевания у подростков опубликованы ВОЗ [256]. Подросткам и их родителям/опекунам необходимо рекомендовать переход к самоведению БА, осуществляемому самим подростком. Такой подход может включать перевод из детского во взрослое учреждение здравоохранения. Во время консультации подростка необходимо обследовать без родителей/опекунов, чтобы деликатные вопросы, такие как курение, соблюдение предписанного режима терапии и психическое здоровье, можно было обсуждать приватно и конфиденциально. Информация и стратегии самоведения должны быть адаптированы под уровень психологического развития пациента и желания самостоятельности; подростки чаще фокусируются на краткосрочных результатах, чем на долгосрочных. Для выявления убеждений и особенностей поведения пациента, которые могут препятствовать оптимальному лечению, следует применять эмпатический подход; например, для подростков характерны опасения в отношении влияния терапии на физическое состояние и сексуальные способности. Режимы терапии должны быть адаптированы к потребностям и образу жизни подростка, а также должны регулярно пересматриваться таким образом, чтобы была возможность корректировки режима терапии под изменяющиеся потребности пациента. По возможности необходимо предоставить информацию о местных ресурсах и службах поддержки, ориентированных на молодежь.

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой

Клинические проявления

Физическая активность является важным фактором, связанным с симптомами БА у многих пациентов, при этом, как правило, симптомы ухудшаются и бронхоспазм развивается после прекращения физических упражнений. Однако затруднение дыхания и свистящие хрипы во время физических упражнений могут также быть связаны с ожирением или плохой физической формой либо с сопутствующими заболеваниями или другими состояниями, такими как дисфункция голосовых связок [16].

Лечение

Опубликованы руководства, в которых описано ведение бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой (БФН) [16]. Фармакотерапия значительно снижает выраженность БФН. Если у пациента симптомы наблюдаются

ся только во время физической нагрузки или после нее и отсутствуют другие факторы риска развития обострений, то будет достаточно применения ингаляционных КДБА по потребности перед физической нагрузкой или для устранения симптомов, которые развиваются после физической нагрузки [16] (уровень доказательности А). Однако при регулярном (чаще 1 раза в сутки) применении такой терапии у пациентов развивается устойчивость к защитным эффектам ингаляционных β_2 -агонистов в отношении БФН. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов или кромоны являются альтернативными средствами терапии, используемой перед физической нагрузкой [16] (уровень доказательности А). Физические тренировки и достаточная продолжительность разминки также способствуют уменьшению частоты и выраженности БФН [16] (уровень доказательности А).

Пациентам с симптомами БА, не связанными с физическими упражнениями или с какими-либо факторами риска обострений, рекомендуется регулярная терапия, направленная на контроль заболевания, с использованием ИГКС или АЛТР, которая обычно снижает выраженность БФН [16] (уровень доказательности А). Развитие БФН, несмотря на терапию, часто указывает на плохо контролируемую БА. Увеличение интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания (после проверки техники ингаляции и приверженности терапии), обычно приводит к снижению проявления симптомов, связанных с физической нагрузкой. Пациенты, у которых отмечается БФН, несмотря на хороший контроль БА, перед физической нагрузкой или для купирования симптомов, развивающихся после такой нагрузки, могут использовать КДБА или АЛТР (уровень доказательности А).

Спортсмены

Клинические проявления

Распространенность различных заболеваний органов дыхания у спортсменов, особенно выступающих на высоком уровне, большая в сравнении с людьми, не занимающимися спортом. У них часто встречаются БА, БФН, аллергический и неаллергический ринит, хронический кашель, нарушение функции голосовых связок и рецидивирующие респираторные инфекции. У спортсменов высокого класса широко распространена гиперреактивность дыхательных путей, которая часто характеризуется отсутствием регистрируемых симптомов. Бронхиальная астма у спортсменов высокого класса обычно характеризуется меньшей корреляцией между симптомами и функцией легких, более высокими показателями функции внешнего дыхания (объема и потока на выдохе), менее выраженным эозинофильным воспалением дыхательных путей, более сложным достижением контроля симптомов и некоторым улучшением в отношении дисфункции дыхательных путей после прекращения тренировок.

Лечение

Со спортсменами следует обсудить предупредительные меры, направленные на устранение сильного воздействия веществ, загрязняющих воздух, аллергенов (при сенсибилизации) и высокой концентрации хлора в бассейнах, особенно во время тренировок. Им следует избегать тренировок в очень холодных или загрязненных условиях (уровень доказательности С) и необходимо регистрировать эффекты любых пробных назначений противоастматических препаратов. Рекомендуется проведение адекватной противовоспалительной терапии, особенно с применением ИГКС; минимизация применения β_2 -агонистов поможет избежать развития устойчивости к этим препаратам [16]. Информацию о лечении БА, вызванной физической нагрузкой у спортсменов, можно найти в совместном докладе Европейского респираторного общества, Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии и GA(2)LEN [257], а также на веб-сайте Всемирного антидопингового агентства (www.wada-ama.org).

Беременность

Клинические проявления

Контроль БА часто изменяется во время беременности; приблизительно у 1/3 женщин симптомы БА ухудшаются, у 1/3 – улучшаются и у 1/3 – остаются без изменений [258]. Во время беременности обострения возникают довольно часто, особенно во II триместре [80]. Обострения и неудовлетворительный контроль БА во время беременности могут быть следствием механических или гормональных изменений либо результатом прекращения приема лекарственных средств или снижения их дозы, обусловленного опасениями матери и/или врача. Беременные женщины, по-видимому, особенно чувствительны к воздействию вирусных респираторных инфекций, включая грипп. Обострения и неудовлетворительный контроль симптомов ассоциированы с менее благоприятными исходами как для ребенка (преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного, повышенная перинатальная смертность), так и для матери (преэклампсия) [80]. Если на протяжении беременности наблюдается хороший контроль БА, то риск развития осложнений у матери или плода может быть незначительным или отсутствовать [32].

Лечение

Несмотря на наличие общих опасений в отношении применения каких-либо лекарственных препаратов во время беременности, преимущества активного лечения БА при беременности значительно перевешивают любые возможные риски, обусловленные применением обычного препарата для контроля заболевания и препаратов неотложной помощи [32] (уровень доказательности А). По этой причине применение препаратов для достижения хорошего контроля симптомов и предотвращения обострений оправданно даже тогда, когда их безопасность при беременности не является безусловно доказанной. Использование ИГКС, β_2 -агонистов, монтелукаста или теофиллина не сопровождается увеличением частоты пороков развития плода [259]. Терапия ИГКС предотвращает обострения БА во время беременности [32, 260, 261] (уровень доказательности А), а отмена ИГКС во время беременности является значимым фактором риска обострений [80] (уровень доказательности А). В одном исследовании сообщалось, что при лечении с ежемесячным контролем по FENO во время беременности наблюдалось меньшее количество обострений и более благоприятные исходы для плода в сравнении с алгоритмом, основанным на применении вопросника по контролю астмы (Asthma Control Questionnaire, ACQ) [262]; однако, учитывая схему алгоритма контроля, полученные результаты невозможно сравнить с текущими рекомендациями по терапии. В целом, учитывая данные о нежелательных исходах при беременности в результате обострений [32] (уровень доказательности А) и о безопасности обычных доз ИГКС и ДДБА [259] (уровень доказательности А), нецелесообразно снижение интенсивности терапии (даже управляемое) до родов (уровень доказательности D).

Несмотря на отсутствие доказательств возникновения нежелательных эффектов, связанных с лечением БА во время беременности, многие пациентки и врачи продолжают выражать обеспокоенность по этому поводу [263]. Беременных пациенток с БА следует информировать о том, что плохо контролируемая БА и ее обострения представляют гораздо больший риск для ребенка, чем современные методы лечения БА. В качестве дополнительного подтверждения могут выступать образовательные ресурсы с информацией о лечении БА во время беременности (например, [264]).

Вероятность того, что беременные женщины получают надлежащее лечение во время обострений БА, меньше в сравнении с небеременными [80]. Для предотвращения гипоксии плода важно активно купировать резко возникающие обострения во время беременности с применением КДБА, кислорода и введением системных ГКС на ранних этапах.

Профессиональная бронхиальная астма

Клинические проявления

В производственных условиях ринит часто способствует развитию БА (информация по установлению диагноза профессиональной БА приведена в главе 1, раздел «Установление диагноза бронхиальной астмы в особых популяциях»). После сенсibilизации к профессиональному аллергену уровень воздействия, необходимый для развития симптомов, может быть чрезвычайно низким; тяжесть развившихся в результате такого воздействия обострений будет нарастать, и продолжение воздействия может привести к появлению стойких симптомов и необратимого ограничения воздушного потока [28].

Лечение

Подробная информация доступна в руководствах по лечению профессиональной БА, основанных на доказательствах [28]. У всех пациентов с возникновением симптомов БА во взрослом возрасте необходимо уточнить их профессиональный анамнез и наличие других видов воздействий (уровень доказательности А). Раннее выявление и устранение воздействия профессиональных сенсibilизирующих факторов и предупреждение любого последующего их воздействия на сенсibilизированных пациентов являются важными компонентами лечения профессиональной БА (уровень доказательности А). Успешными оказались попытки снизить воздействие профессиональных аллергенов, особенно в производственных условиях [28]. Экономически выгодное снижение сенсibilизации латексом может быть достигнуто за счет использования неприпудренных гипоаллергенных перчаток вместо припудренных латексных перчаток [28]. Пациентов с подозреваемой или подтвержденной профессиональной БА по возможности следует направить на экспертную оценку и консультацию, так как установление диагноза БА может иметь экономические и юридические последствия (уровень доказательности А).

Пожилые пациенты

Клинические проявления

Обычно показатели функции внешнего дыхания снижаются с увеличением длительности заболевания БА и с возрастом, что обусловлено ригидностью стенки грудной клетки, снижением функции дыхательной муску-

латоры, потерей эластической тяги и ремоделированием стенки дыхательных путей. Пожилые пациенты могут не сообщать о наличии симптомов БА и могут связывать одышку с естественным старением или сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания и ожирение [265–267]. Сопутствующий артрит может способствовать снижению переносимости физической нагрузки и плохой физической форме, а также затруднять применение ингалятора. Затраты на лечение БА могут быть выше у пожилых пациентов, что обусловлено более частыми госпитализациями и более высокой стоимостью применяемых лекарственных средств [266].

Лечение

При принятии решения о лечении БА у пожилых людей необходимо учитывать как обычные цели по контролю симптомов и минимизации риска, так и влияние сопутствующих заболеваний, сопутствующей терапии и отсутствие навыков самоведения [265, 266]. Данные об эффективности лекарственных средств для лечения БА у пожилых пациентов ограничены, так как такие пациенты часто исключаются из основных клинических исследований. Побочные эффекты β_2 -агонистов, такие как кардиотоксичность, и побочные эффекты ГКС, такие как подкожные кровоизлияния, остеопороз и катаракта, более широко распространены у пожилых пациентов, чем у более молодых людей [265]. Клиренс теофиллина также снижается с возрастом [265]. Необходимо расспросить пожилых пациентов обо всех других лекарственных средствах, которые они принимают, включая глазные капли, а также следует рассмотреть все возможные лекарственные взаимодействия. При выборе ингалятора для пожилых пациентов следует учитывать такие факторы, как наличие артрита, мышечной слабости, нарушений зрения и скорость потока на вдохе [266, 268], а технику ингаляции необходимо проверять на каждом визите. Пожилые пациенты могут испытывать затруднения при назначении сложных режимов терапии, в связи с чем по возможности следует избегать назначения режима с использованием нескольких ингаляторов. Информацию, представленную в письменном виде, например план действий при БА, может потребоваться распечатать крупным шрифтом. Пациентам с когнитивными нарушениями может потребоваться опекун, который будет оказывать помощь по применению лекарственных препаратов для лечения БА. Сведения о диагностике и начальном лечении пациентов с синдромом перекреста БА–ХОБЛ приведены в главе 5.

Бронхиальная астма и хирургическое вмешательство

Клинические проявления

Данные о повышенном периоперационном риске в общей популяции пациентов с БА отсутствуют. Однако имеются данные о повышенном риске в отношении пациентов с ХОБЛ [269], и эти данные также могут быть применимы к пациентам с БА со сниженным ОФВ₁. Частота развития тяжелого периоперационного бронхоспазма у пациентов с БА низкая, но он может быть жизнеугрожающим [270].

Лечение

При необходимости проведения планового хирургического вмешательства до операции следует обратить пристальное внимание на достижение хорошего контроля БА, что подробно описано в другой части данной главы, особенно это касается пациентов с более тяжелой БА, с неконтролируемыми симптомами, обострениями в анамнезе или фиксированным ограничением воздушного потока [270] (уровень доказательности В). Для пациентов, нуждающихся в экстренном хирургическом вмешательстве, необходимо сопоставить риски, связанные с проведением операции без предварительного достижения хорошего контроля БА, с необходимостью немедленного проведения операции. Пациенты, длительное время получавшие ИГКС в высоких дозах, или пациенты, которые получали ПГКС более 2 нед за последние 6 мес, в периоперационном периоде должны получать гидрокортизон, так как у них имеется риск развития острой надпочечниковой недостаточности в связи с хирургическим вмешательством [271] (уровень доказательности В). Более актуальные интраоперационные проблемы, связанные с лечением БА, подробно рассматриваются в других источниках [270]. Важно назначить постоянную поддерживающую терапию препаратом для контроля заболевания всем пациентам на весь периоперационный период.

Аспирининдуцированное респираторное заболевание

Клинические проявления

Клиническая картина и течение аспирининдуцированного респираторного заболевания (АИРЗ; ранее обозначалось как «аспириновая БА») (англ. AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease – обострение респираторного заболевания, вызванное приемом аспирина. – *Прим. пер.*) хорошо изучены [272]. Оно начинается с

заложенности носа и anosмии и прогрессирует с развитием хронического риносинусита с полипами носа, которые быстро вырастают повторно после их хирургического удаления. В дальнейшем развиваются БА и гиперчувствительность к аспирину. После приема аспирина или нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) обострение БА развивается в течение периода от нескольких минут до 1–2 ч. Обычно оно сопровождается ринореей, заложенностью носа, раздражением конъюнктивальной оболочки и багровым цветом головы и шеи и иногда может прогрессировать до тяжелого бронхоспазма, шока, потери сознания и остановки дыхания [273, 274]. Аспирининдуцированное респираторное заболевание чаще всего сопровождается низкими показателями функции внешнего дыхания и тяжелым течением БА [275].

Диагностика

Обострение после приема аспирина или других НПВП в анамнезе с высокой вероятностью предполагает наличие АИРЗ. Провокационная проба с аспирином (пероральная, бронхиальная или назальная) является «золотым стандартом» диагностики [276, 277], так как надежные тесты *in vitro* отсутствуют. Однако провокационные пробы с приемом аспирина внутрь следует выполнять только в специализированном центре, где есть возможность проведения сердечно-легочной реанимации из-за высокого риска развития тяжелых реакций [276, 277]. Бронхиальные (ингаляционные) и назальные провокационные пробы с лизин-аспирином более безопасны в сравнении с пероральными провокационными пробами и могут быть безопасно выполнены в центрах по лечению аллергии [277, 278].

Лечение

Пациенты с АИРЗ должны избегать приема аспирина или других препаратов, содержащих НПВП, а также других лекарственных средств, которые ингибируют циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), но это не предотвращает прогрессирования заболевания. Если пациенту в связи с наличием других заболеваний показано назначение НПВП, можно рассмотреть возможность применения ингибитора ЦОГ-2 (например, целекоксиба или эторикоксиба) или парацетамола (ацетаминофена) [279] при условии соответствующего контроля и врачебного наблюдения в течение не менее 2 ч после приема НПВП [280] (уровень доказательности В). Ингаляционные ГКС являются основным видом терапии БА при АИРЗ, но иногда возникает необходимость и в назначении ПГКС; также могут быть полезны АЛТР [277, 281] (уровень доказательности В). Дополнительным вариантом терапии является десенсибилизация, которую можно проводить только под контролем специалиста в клинике или стационаре [282]. Десенсибилизация к аспирину и последующее ежедневное лечение аспирином могут значительно улучшить общие симптомы и качество жизни, снижают образование полипов в носу и инфицирование пазух, уменьшают потребность в ПГКС и хирургическом вмешательстве в области пазух, а также улучшают результаты оценки назальных симптомов и симптомов БА по соответствующим опросникам [277].

Трудно поддающаяся лечению и тяжелая бронхиальная астма

Несмотря на то что у большинства пациентов может быть достигнут хороший контроль БА, у некоторых пациентов хороший контроль БА не достигается даже при оптимальной терапии [95]. Термин «*трудно поддающаяся лечению*» БА используется в отношении пациентов, у которых такие факторы, как сопутствующие заболевания, неудовлетворительная приверженность терапии и воздействие аллергена, препятствуют достижению хорошего контроля БА. Термин «*резистентная к терапии*» или «*не поддающаяся лечению*» БА относится к пациентам с подтвержденным диагнозом БА, у которых симптомы и обострения заболевания остаются плохо контролируруемыми, несмотря на применение ИГКС в высоких дозах плюс второй препарат для контроля заболевания, такой как ДДБА (и/или системные ГКС), и лечение сопутствующих заболеваний, или у которых контроль БА нарушается при снижении интенсивности терапии. Термин «*тяжелая*» БА относится к пациентам с рефрактерной БА и пациентам с недостаточным ответом на лечение сопутствующих заболеваний [110].

Диагностика

Факторы, которые необходимо оценить и устранить у пациентов с неконтролируемой БА, перед тем как предположить наличие у них тяжелой БА, представлены на рис. 2-1. Подтверждение диагноза важно в связи с тем, что у 12–50% пациентов с предполагаемой тяжелой БА диагноз установлен неправильно [283]. Стратегии для подтверждения диагноза БА у пациентов, которые уже получают терапию, направленную на контроль заболевания, представлены в табл. 1-3.

Клинические проявления

У многих лиц с тяжелой или трудно поддающейся лечению БА наблюдаются частые или стойкие симптомы БА, частые обострения, стойкое снижение показателей функции внешнего дыхания, существенное снижение

Таблица 3-12. Обследование и лечение при тяжелой БА

Обследование при тяжелой БА
<ul style="list-style-type: none"> • Подтверждение диагноза БА: нарушение функции верхних дыхательных путей, сопутствующая ХОБЛ и рецидивирующие инфекции дыхательных путей должны рассматриваться в качестве альтернативных диагнозов или в качестве факторов, способствующих появлению стойких симптомов (см. табл. 1-2) [110]. • Оценка сопутствующих заболеваний, включая хронический синусит, ожирение, ГЭРБ, синдром обструктивного апноэ во сне и психологические или психические нарушения, которые могут ухудшить контроль БА или способствовать проявлению симптомов. Возможность улучшения течения тяжелой БА при лечении сопутствующих заболеваний остается неподтвержденной (см. выше раздел «Лечение сопутствующих заболеваний») [110]. • Проверка техники ингаляции и соблюдения предписанного режима терапии лекарственным средством: неправильное использование ингалятора [71] и неудовлетворительное соблюдение предписанного режима терапии [285] являются наиболее распространенными причинами недостижения хорошего контроля БА (см. табл. 3-9, табл. 3-10). Эти же причины определяются и при тяжелой БА. При БА, трудно поддающейся лечению, соблюдение предписанного режима терапии и клинические результаты можно улучшить за счет изменения поведения на такое, которое будет способствовать соблюдению предписанного режима терапии [286]. • Оценка постоянного воздействия факторов окружающей среды (аллергенов или токсических веществ): такие провоцирующие факторы при их наличии дома или на работе по возможности следует учитывать и устранять (см. табл. 3-6 и приложение к главе 6).
Лечение тяжелой БА
<p>Пациентов, полностью резистентных к ГКС, очень мало, поэтому ИГКС остаются основой терапии БА, трудно поддающейся лечению.</p> <p>Дополнительные варианты терапии следующие.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оптимизация дозы ИГКС/ДДБА: некоторые пациенты могут отвечать на более высокие дозы ИГКС, чем те, которые обычно рекомендуются для общего использования [287] (уровень доказательности В). Однако применение таких доз ассоциируется с риском развития системных побочных эффектов [283]; через несколько месяцев терапии следует провести коррекцию дозы путем медленного снижения интенсивности терапии каждые 3–6 мес; см. табл. 3-5 (уровень доказательности D). • Пероральные ГКС: у некоторых пациентов с тяжелой БА может быть эффективной поддерживающая терапия с использованием ПГКС в низких дозах [283] (уровень доказательности D), но следует учитывать возможное проявление долгосрочных побочных эффектов. Пациентам должен проводиться контроль, направленный на оценку риска остеопороза, вызванного применением ГКС, а пациентам, у которых ожидается лечение длительностью свыше 3 мес, следует провести консультацию по соответствующему образу жизни и назначить специальную терапию, направленную на профилактику остеопороза (при необходимости) [176]. • Дополнительные виды терапии без фенотипирования: другие дополнительные препараты для контроля заболевания, такие как теофиллин и АЛТР, несмотря на то что они рекомендуются при тяжелой БА, изучались в небольшом количестве доступных исследований и обладают ограниченными положительными эффектами. У пациентов, отобранных по наличию неконтролируемых симптомов и стойкого ограничения скорости воздушного потока, несмотря на умеренные или высокие дозы ИГКС и ДДБА, дополнительная терапия длительнодействующим антихолинергическим бронхолитиком, тiotропиумом*, способствовала улучшению показателей функции внешнего дыхания и снижению использования препарата неотложной помощи [288]. • Лечение, назначенное на основании показателей мокроты: в центрах, где накоплен большой опыт проведения анализа индуцированной мокроты, корректировка терапии при тяжелой БА на основании оценки эозинофилии в мокроте может позволить снизить дозу ГКС и/или уменьшить частоту обострений [130] (уровень доказательности А). • Дополнительная терапия, основанная на результатах фенотипирования: у пациентов с тяжелой БА может быть полезным фенотипирование по таким категориям, как тяжелая аллергическая, аспирииндуцированная или эозинофильная БА [5, 6, 126, 283]. У пациентов с тяжелой аллергической БА с повышенными уровнями IgE может наблюдаться положительный эффект от анти-IgE-терапии [289] (уровень доказательности А), а АЛТР могут быть полезны у пациентов с повышенной чувствительностью к аспирину [280] (уровень доказательности В). • Нефармакологические методы лечения: бронхиальная термопластика может помочь специально отобранным пациентам с тяжелой БА (уровень доказательности В) [90], но для выяснения ее эффективности и долгосрочной безопасности в широкой популяции пациентов с тяжелой БА требуется проведение большего количества исследований [110] (см. приложение к главе 6). В связи с тем, что к настоящему моменту в исследованиях был отмечен значительный эффект от применения плацебо, в этой области важно провести тщательно контролируемые исследования [90]. Для пациентов с тяжелой БА могут быть полезны высокогорная терапия [283] (уровень доказательности С) и помощь психолога [290] (уровень доказательности С). Позиция этих методов терапии и стратегий при лечении тяжелой БА пока не определена [110].

* Данный метод терапии отсутствует в рекомендациях, представленных на рис. 3-2, так как он пока не одобрен основным регулирующим органом для лечения БА.

качества жизни и такие сопутствующие состояния, как тревожность и депрессия [110, 284]. Тяжелая БА характеризуется значительной разнородностью в отношении клинической картины и характеристик воспалительного процесса, и в нескольких исследованиях были выделены кластеры пациентов в зависимости от определенных особенностей: пациенты с тяжелой аллергической БА с ранним началом, пациенты с неатопической стероидозависимой БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей с поздним началом и пациенты женского пола, пожилого возраста, страдающие ожирением, с поздним началом БА [5, 6, 126, 283]. В настоящее время выявлено только несколько специфических биологических систем, которые могут являться мишенями для терапии [7, 133, 134], но эта тема активно исследуется.

Лечение

Направление пациентов с тяжелой формой БА к врачу, у которого имеется опыт в лечении БА, может быть полезным в плане обследования и лечения. Дополнительные исследования, возможность проведения которых следует рассматривать для пациентов с предполагаемой тяжелой БА, а также дополнительные виды терапии или стратегии, которые могут помочь в их лечении, представлены в табл. 3-12.

После выявления и коррекции возможных причин недостаточного ответа на терапию следует определить «компромиссный» уровень контроля БА и обсудить его с пациентом во избежание назначения бесполезного избыточного лечения (которое обуславливает увеличение затрат и повышение риска побочных эффектов) (уровень доказательности D). Целью лечения будет снижение до минимума частоты обострений и уменьшение потребности в неотложной медицинской помощи при одновременном достижении максимально возможного уровня контроля симптомов [110]. Эта цель должна быть достигнута с наименьшим ограничением активности и с минимальными ежедневными симптомами и побочными эффектами [110].

Глава 4.

Лечение обострений бронхиальной астмы

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Обострения представляют собой острое или подострое ухудшение симптомов и показателей функции внешнего дыхания по сравнению с обычным состоянием пациента или, в некоторых случаях, первичные проявления БА. Также часто используются термины «эпизод», «приступ» и «тяжелый приступ БА», но их значения варьируют. Для обсуждения с пациентами предпочтительным является термин «приступ».
- Необходимо выявлять пациентов с повышенным риском связанного с БА летального исхода и отмечать их в документации как лиц, которым необходимо более частое наблюдение.
- Лечение обострений БА является частью непрерывного процесса, от осуществляемого пациентом самоведения с письменным планом действий при БА до лечения более тяжелых симптомов в системе общей практики, в отделениях неотложной помощи и в стационаре.
- Всем пациентам должен быть предоставлен письменный план действий при БА, соответствующий имеющемуся у них уровню контроля БА и их медицинской грамотности, чтобы они знали, как распознать обострение БА и как реагировать на него.
 - План действий должен включать информацию о том, когда и как менять препараты для неотложной помощи и для контроля заболевания, использовать ПГКС, а также обращаться за медицинской помощью, если лечение неэффективно.
 - Пациентам, у которых состояние быстро ухудшается, рекомендуется обратиться в отделение неотложной помощи или немедленно обратиться к своему лечащему врачу.
 - План действий может основываться на изменениях картины симптомов или (только у взрослых) пиковой скорости выдоха.
- Для пациентов, которые обращаются с обострением к врачу общей практики или в отделение неотложной помощи:
 - Оценка степени тяжести обострения должна основываться на степени одышки, частоте дыхания, частоте пульса, насыщении крови кислородом (сатурации) и показателях функции внешнего дыхания, при этом должна быть начата терапия КДБА и кислородом.
 - Следует немедленно перевести пациента в отделение неотложной помощи, если имеются признаки тяжелого обострения, или в отделение интенсивной терапии, если у пациента наблюдается сонливость, спутанное сознание или отсутствие дыхательных шумов. При транспортировке пациенту следует проводить терапию КДБА, контролируруемую кислородную терапию и терапию системными ГКС.
 - Терапию следует начинать с многократных ингаляций КДБА (у большинства пациентов – с помощью ДАИ под давлением со спейсером), использовать раннее применение ПГКС, а также контролируемую подачу кислорода, если это возможно. Оценку симптомов, насыщения крови кислородом и показателей функции внешнего дыхания необходимо проводить через 1 ч.
 - Терапия ипратропия бромидом рекомендуется только в случае тяжелых обострений.
 - Для лечения пациентов с тяжелыми обострениями, у которых отсутствует ответ на начальную терапию, следует рассмотреть возможность внутривенного введения магния сульфата.
 - Рутинное рентгенографическое исследование органов грудной клетки не рекомендуется.
 - Решение о необходимости госпитализации должно основываться на клиническом состоянии пациента, показателях функции внешнего дыхания, ответе на лечение, сведениях об обострениях в анамнезе (как в последнее время, так и в целом), а также на способности к самоведению в домашних условиях.
 - Перед выпиской пациента домой следует организовать непрерывное лечение. Оно должно включать в себя препарат для контроля заболевания, или доза уже применяемого с этой целью препарата должна быть повышена на период 2–4 нед, а использование препарата неотложной помощи должно быть уменьшено до применения по потребности.
- Рутинное назначение антибиотиков при обострениях БА не показано.
- После любого обострения необходимо организовать последующее наблюдение на раннем этапе вне зависимости от того, где проводилось лечение.
 - Необходимо оценить контроль симптомов у пациента и имеющиеся у него факторы риска обострений в будущем.

- В большинстве случаев для уменьшения риска обострений в будущем следует назначить постоянную терапию препаратом для контроля заболевания. Препарат для контроля заболевания следует применять в повышенной дозе в течение 2–4 нед.
- У пациента следует проверить технику ингаляции и приверженность терапии.

Информация по лечению обострений БА у детей в возрасте 5 лет и младше приведена в главе 6.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Определение обострений бронхиальной астмы

Обострения БА представляют собой эпизоды, характеризующиеся прогрессирующим усилением симптомов, таких как одышка, кашель, свистящие хрипы или ощущение заложенности в груди, а также прогрессирующим снижением показателей функции внешнего дыхания. Таким образом, они представляют собой изменение относительно обычного статуса пациента, достаточно выраженные для того, чтобы потребовалось изменение терапии БА [14]. Обострения могут возникать у пациентов с уже установленным диагнозом БА или, в некоторых случаях, могут представлять собой первое проявление БА. Обычно обострения возникают в ответ на внешнее воздействие (например, вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, пыльцу или загрязнение воздуха) и/или в результате низкой приверженности терапии, направленной на контроль заболевания. Однако у определенной подгруппы пациентов такие эпизоды развиваются более остро и в отсутствие воздействия известных факторов риска [291]. Тяжелые обострения могут возникать у пациентов с легкой или хорошо контролируемой формой БА [9, 141].

Терминология, используемая для описания обострений бронхиальной астмы

Академический термин «обострение» («exacerbation») часто применяется в научной и клинической литературе, хотя в исследованиях, проводимых на базе больничных учреждений, чаще используется термин «острая тяжелая БА» («acute severe asthma») («тяжелый приступ БА»). Однако термин «обострение» неудобен для использования в повседневной практике в силу сложности его произношения (на английском языке. – Прим. пер.) и запоминания для многих пациентов [292, 293]. Термин «внезапное обострение» («flare-up») проще и передает понятие о том, что БА имеет место даже в отсутствие симптомов. Термин «приступ» («attack») используется многими пациентами и специалистами в области здравоохранения, но его значения широко варьируют; кроме того, не всегда ясно, что этот термин включает в себя описание постепенного ухудшения [292, 293]. (В отечественной практике терминам «flare-up» и «attack» соответствует один термин – «приступ». – Прим. пер.) В педиатрической литературе часто применяется термин «эпизод» («episode»), но не ясно, что понимают под этим термином родители/опекуны.

Выявление пациентов с риском летального исхода, связанного с бронхиальной астмой

Помимо факторов, о которых известно, что они повышают риск обострений БА (см. табл. 2-2), некоторые факторы непосредственно влияют на повышение риска летального исхода, связанного с БА (табл. 4-1). Наличие одного или более таких факторов риска должно быстро идентифицироваться в медицинской документации, и таким пациентам при возникновении обострения рекомендуется обращаться за неотложной медицинской помощью как можно раньше.

Таблица 4-1. Факторы, повышающие риск связанного с БА летального исхода

- Жизнеугрожающие обострения БА, потребовавшие интубации и проведения искусственной вентиляции легких, в анамнезе [294]
- Госпитализация [294] или визит в отделение неотложной помощи по поводу БА в течение последнего года
- Терапия ПГКС в настоящее время или недавнее прекращение терапии ПГКС (указывает на степень тяжести эпизода) [294]
- В настоящее время пациент не применяет ИГКС [70, 294]
- Избыточное использование КДБА, особенно применение более одной упаковки сальбутамола (или эквивалентного препарата) в месяц [81, 295]
- Наличие психического заболевания или психосоциальных проблем в анамнезе [74]
- Низкая приверженность терапии БА, и/или плохое соблюдение письменного плана действий при БА, или его отсутствие [74]
- Пищевая аллергия у пациентов с БА [246, 296]

ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЙ

Обострения представляют собой изменения симптомов и показателей функции внешнего дыхания по сравнению с обычным состоянием пациента [14]. Снижение воздушного потока на выдохе может быть определено количественно путем измерения показателей функции внешнего дыхания, таких как пиковая скорость выдоха (ПСВ) или объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [297], которые сравнивают со значениями показателей функции внешнего дыхания, зарегистрированными у пациента ранее, или с должными значениями. При обострении эти показатели являются более надежными признаками тяжести обострения, чем симптомы. Однако частота симптомов может быть более чувствительным критерием начала обострения, чем ПСВ [298].

Существует небольшая группа пациентов, которые слабо воспринимают симптомы, и у них значительное снижение показателей функции внешнего дыхания может происходить без заметного изменения симптомов [99, 100, 108]. Эта ситуация особенно характерна для пациентов с обострениями БА в анамнезе, которые почти приводили к летальному исходу, а также чаще наблюдается у мужчин.

Тяжелые обострения представляют потенциальную угрозу для жизни, и их лечение требует тщательной оценки состояния пациента и пристального мониторинга. Пациентам с тяжелым обострением следует порекомендовать немедленно обратиться к врачу или, в зависимости от организации местных медицинских служб, в ближайшее медицинское учреждение, оказывающее неотложную помощь пациентам с обострением БА.

САМОВЕДЕНИЕ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ С ПОМОЩЬЮ ПИСЬМЕННОГО ПЛАНА ДЕЙСТВИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Всем пациентам с БА должно быть предоставлено обучение управляемому самоведению, как это описано в главе 3, включая мониторинг симптомов и/или показателей функции внешнего дыхания, письменный план действий при БА и регулярный осмотр врача [113]. (Информация, касающаяся детей в возрасте 5 лет и младше, приведена в главе 6.)

Варианты лечения для письменных планов действий при бронхиальной астме

Письменный план действий при БА помогает пациентам распознать обострение БА и должным образом на него отреагировать. Он должен включать в себя специальные инструкции для пациентов по изменению терапии препаратами для неотложной помощи и для контроля заболевания, применению ПГКС по потребности (рис. 4-1), а также сведения о том, когда и каким образом пациент должен обратиться за медицинской помощью.

Критерии необходимости повышения дозы препаратов для контроля заболевания в значительной мере варьируют у разных пациентов. Обычно у пациентов, которые получают стандартную поддерживающую терапию, включающую ИГКС, интенсивность лечения следует повышать при наличии клинически значимых изменений по сравнению с обычным уровнем контроля БА, например, если симптомы БА препятствуют повседневной деятельности или если ПСВ снизилась более чем на 20% на срок более 2 дней [220].

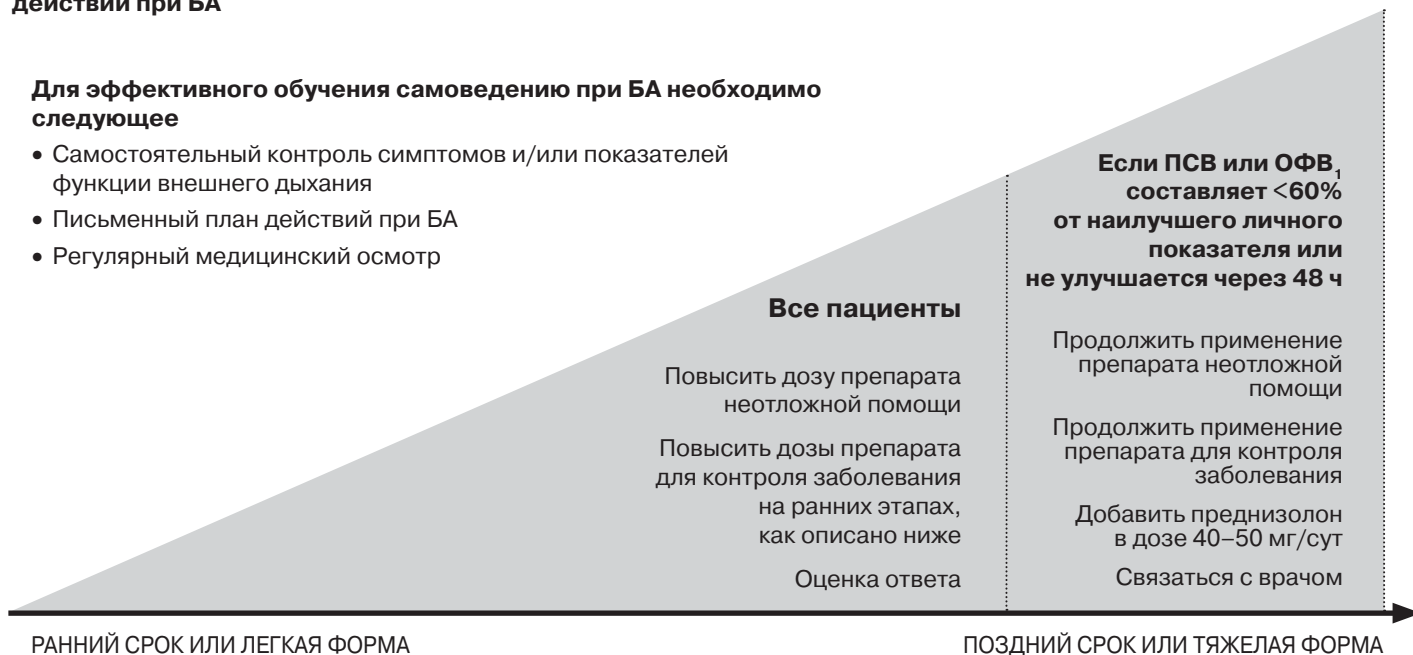
Ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты

Многочисленное применение ингаляционных КДБА обеспечивает временное облегчение до тех пор, пока не исчезнет причина обострения или пока не окажет эффект повышение интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания. Необходимость применения многократных доз в течение более 1–2 дней указывает на то, что следует пересмотреть и, возможно, увеличить интенсивность терапии, направленной на контроль заболевания, если это еще не было сделано. Такие действия особенно важны при отсутствии ответа на повышение объема терапии β_2 -агонистами. Несмотря на то что ДДБА с быстрым началом действия формотерол изучался в качестве препарата для лечения обострения БА в отделениях неотложной помощи [299], его применение в качестве отдельного ингалятора больше не рекомендуется при БА, чтобы избежать возможности его использования без одновременного применения ИГКС.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

По данным систематического анализа исследований по самоведению БА, планы действий, в которые было включено увеличение дозы ИГКС не менее чем в 2 раза, ассоциировались с улучшением исходов БА и сокращением использования ресурсов здравоохранения [220]. В плацебоконтролируемых исследованиях временное удвоение дозы ИГКС было неэффективным [300] (уровень доказательности А), однако на это могла повлиять задержка с повышением дозы ИГКС (в среднем на 5–7 дней [301, 302]). Только в одно

Рис. 4-1. Самоведение при обострении БА у взрослых и подростков с использованием письменного плана действий при БА



Лекарственные средства	Краткосрочные изменения (1–2 нед) при обострении БА	Уровень доказательности
Повышение дозы обычного препарата неотложной помощи		
КДБА	Увеличить частоту использования КДБА При применении ДАИ под давлением добавить спейсер	A
ИГКС/формотерол в низкой дозе*	Увеличить частоту использования препарата неотложной помощи (максимальная общая доза формотерола 72 мкг/сут)	A
Повышение дозы препарата для контроля заболевания, который пациент обычно применяет		
ИГКС/формотерол* в качестве препарата для поддерживающего лечения и препарата неотложной помощи	Продолжить поддерживающую терапию ИГКС/формотеролом и увеличить дозу ИГКС/формотерола в качестве препарата неотложной помощи по потребности* (максимальная общая доза формотерола 72 мкг/сут)	A
Поддерживающая терапия ИГКС с применением КДБА в качестве препарата неотложной помощи	Увеличить дозу ИГКС как минимум в 2 раза; рассмотреть возможность увеличения дозы ИГКС до высокой (максимальная доза 2000 мкг/сут эквивалента БДП)	B
Поддерживающая терапия ИГКС/формотеролом с применением КДБА в качестве препарата неотложной помощи	Увеличить поддерживающую дозу ИГКС/формотерола в 4 раза (максимальная доза формотерола 72 мкг/сут)	B
Поддерживающая терапия ИГКС/салметеролом с применением КДБА в качестве препарата неотложной помощи	Перейти на более высокие дозы ИГКС/салметерола или рассмотреть возможность добавления отдельного ингалятора ИГКС (до максимальной общей дозы 2000 мкг/сут эквивалента БДП)	D
Добавить ПГКС и связаться с врачом		
ПГКС (преднизолон)	Добавить ПГКС при тяжелом обострении (например, если ПСВ или ОФВ ₁ составляет <60% от наилучшего личного показателя или от должного значения) или при отсутствии у пациента ответа на лечение в течение >48 ч	A
	Взрослые: преднизолон 1 мг/кг/сут (максимальная доза 50 мг), обычно в течение 5–7 дней. Дети: 1–2 мг/кг/сут (максимальная доза 40 мг), обычно в течение 3–5 дней	D
	Постепенного снижения дозы не требуется, если ПГКС назначаются менее чем на 2 нед	B

* Режим терапии с ИГКС/формотеролом в качестве поддерживающей терапии и терапии неотложной помощи: низкие дозы будесонида или беклометазона с формотеролом. Во многих странах этот режим терапии не одобрен у детей в возрастной группе младше 12 лет. Примечание. Варианты перечислены в порядке уровня их доказательности. Обозначения: БДП – беклометазона дипропионат.

небольшое исследование по изучению удвоения дозы ИГКС были включены дети [303]. Накапливается всё больше доказательств как для взрослых [304], так и для маленьких детей [305] в отношении того, что более высокие дозы ИГКС могут помочь предотвратить развитие серьезного обострения при ухудшении течения БА. При увеличении дозы ИГКС в 4 раза (до средней дозы 2000 мкг/сут эквивалента беклометазона дипропионата (БДП)) после снижения ПСВ вероятность возникновения потребности в ПГКС была значимо ниже [306]. У взрослых пациентов с острым ухудшением состояния применение ИГКС в высоких дозах в течение 7–14 дней (500–1600 мкг эквивалента БДП-ГФА) оказывало такой же эффект, как и краткий курс ПГКС [304] (уровень доказательности А).

Комбинация низких доз ингаляционного глюкокортикостероида (будесонид или беклометазон) с длительнодействующим β_2 -агонистом с быстрым началом действия (формотерол)

Комбинация ДДБА с быстрым началом действия (формотерол) с низкими дозами ИГКС (будесонид или беклометазон) в одном ингаляторе как в качестве препаратов неотложной помощи, так и в качестве препаратов для контроля заболевания эффективна в отношении улучшения контроля БА [129], а у пациентов в группе риска она уменьшает число обострений, требующих приема ПГКС, а также число госпитализаций [156–158] (уровень доказательности А). Комбинация ИГКС/формотерол в виде ингаляций может применяться до достижения максимальной общей дозы формотерола 72 мкг/сут (уровень доказательности А). Польза этого режима терапии для предотвращения обострений, вероятно, связана с вмешательством на *очень ранней стадии* обострения БА [158]. Этот режим терапии также эффективен в отношении уменьшения числа обострений у детей в возрасте 4–11 лет [307] (уровень доказательности В), но он не одобрен для этой возрастной группы во многих странах. Этот подход нецелесообразно применять для других комбинаций препаратов для контроля заболевания с ДДБА с медленным началом действия или при отсутствии данных по эффективности и безопасности для этого режима терапии.

Прочие комбинации ингаляционного глюкокортикостероида/длительнодействующего β_2 -агониста, направленные на контроль заболевания

У взрослых, получающих в качестве терапии, направленной на контроль заболевания, комбинации ИГКС/ДДБА в фиксированных дозах, можно повысить дозу ИГКС, добавив отдельный ингалятор с ИГКС [304] (уровень доказательности D). Для стандартизации этой стратегии требуются дополнительные исследования.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Специальные исследования по поводу лечения обострения БА у пациентов, принимающих антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) в качестве препарата для контроля заболевания, отсутствуют. Решения должны приниматься на усмотрение врача (уровень доказательности D).

Пероральные глюкокортикостероиды

Для большинства пациентов письменный план действий при БА должен включать в себя инструкции по поводу того, когда и как принимать ПГКС. Обычно используется короткий курс ПГКС (например, 40–50 мг/сут, как правило, в течение 5–7 дней [304], уровень доказательности В), который назначается пациентам, если у них:

- нет ответа на увеличение дозы препарата неотложной помощи и препарата для контроля заболевания в течение 2–3 дней;
- наблюдается очень быстрое ухудшение состояния либо снижение ПСВ или ОФВ₁ <60% от наилучшего личного показателя или должного значения;
- имеются внезапные тяжелые обострения в анамнезе.

У детей в возрасте 6–11 лет рекомендованная доза ПГКС составляет 1–2 мг/кг/сут до максимальной дозы 40 мг/сут (уровень доказательности В), обычно в течение 3–5 дней. В случае начала терапии ПГКС пациенты должны связаться со своим врачом (уровень доказательности D).

Оценка ответа на терапию

Пациенты должны немедленно обратиться к врачу или в отделение неотложной помощи, если течение БА продолжает ухудшаться, несмотря на ведение согласно письменному плану действий при БА, или если симптомы БА ухудшаются внезапно.

Последующее наблюдение после самостоятельных действий по купированию обострения

После самостоятельных действий по купированию обострения пациенты должны обратиться к своему лечащему врачу общей практики для осмотра средней срочности (например, в течение 1–2 нед) для оценки контроля симптомов и дополнительных факторов риска обострений (см. табл. 2-2), а также для определения потенциальной причины обострения. Письменный план действий при БА должен быть пересмотрен, чтобы убедиться, что он соответствует потребностям пациента. В обычном случае поддерживающая терапия может быть возобновлена на предшествующем обострению уровне через 2–4 нед после обострения (уровень доказательности D), если только, по данным анамнеза, обострению не предшествовал плохой контроль БА в течение длительного времени. В такой ситуации после проверки техники ингаляции и приверженности режиму рекомендуется повышение интенсивности терапии (см. рис. 3-2).

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

Оценка степени тяжести обострения

Краткое целенаправленное изучение анамнеза пациента и соответствующее физикальное обследование следует проводить одновременно с немедленным началом терапии, а результаты обследования должны регистрироваться в документации. Если у пациента имеются признаки тяжелого или жизнеугрожающего обострения, то терапия КДБА, контролируемая кислородная терапия и терапия системными ГКС должна быть начата одновременно с организацией срочного перевода пациента в отделение неотложной помощи, где имеется возможность мониторинга и специализированного лечения. Лечение более легких форм обострений обычно осуществляется в системе общей врачебной практики, в зависимости от наличия ресурсов и опыта врача.

Анамнез

Анамнез должен включать:

- время начала и причину (если известны) текущего обострения;
- степень тяжести симптомов БА, включая любые симптомы, ограничивающие физическую активность или нарушающие сон;
- любые симптомы анафилаксии;
- любые факторы риска летального исхода, связанного с БА (см. табл. 4-1);
- все препараты неотложной помощи и препараты для контроля заболевания, в том числе назначенные дозы и устройства, которые пациент использует в настоящее время, приверженность терапии, любые недавние изменения дозировок, а также ответ на текущую терапию.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо оценивать:

- признаки степени тяжести обострения (рис. 4-2) и жизненно важные функции (например, уровень сознания, температура, частота пульса, частота дыхания, артериальное давление, способность говорить полными предложениями, использование вспомогательных мышц, свистящие хрипы);
- отягчающие факторы (например, анафилаксия, пневмония, пневмоторакс);
- признаки других заболеваний, которые могут быть причиной острой дыхательной недостаточности (например, сердечная недостаточность, нарушение функции верхних дыхательных путей, вдыхание инородного тела или эмболия легочной артерии).

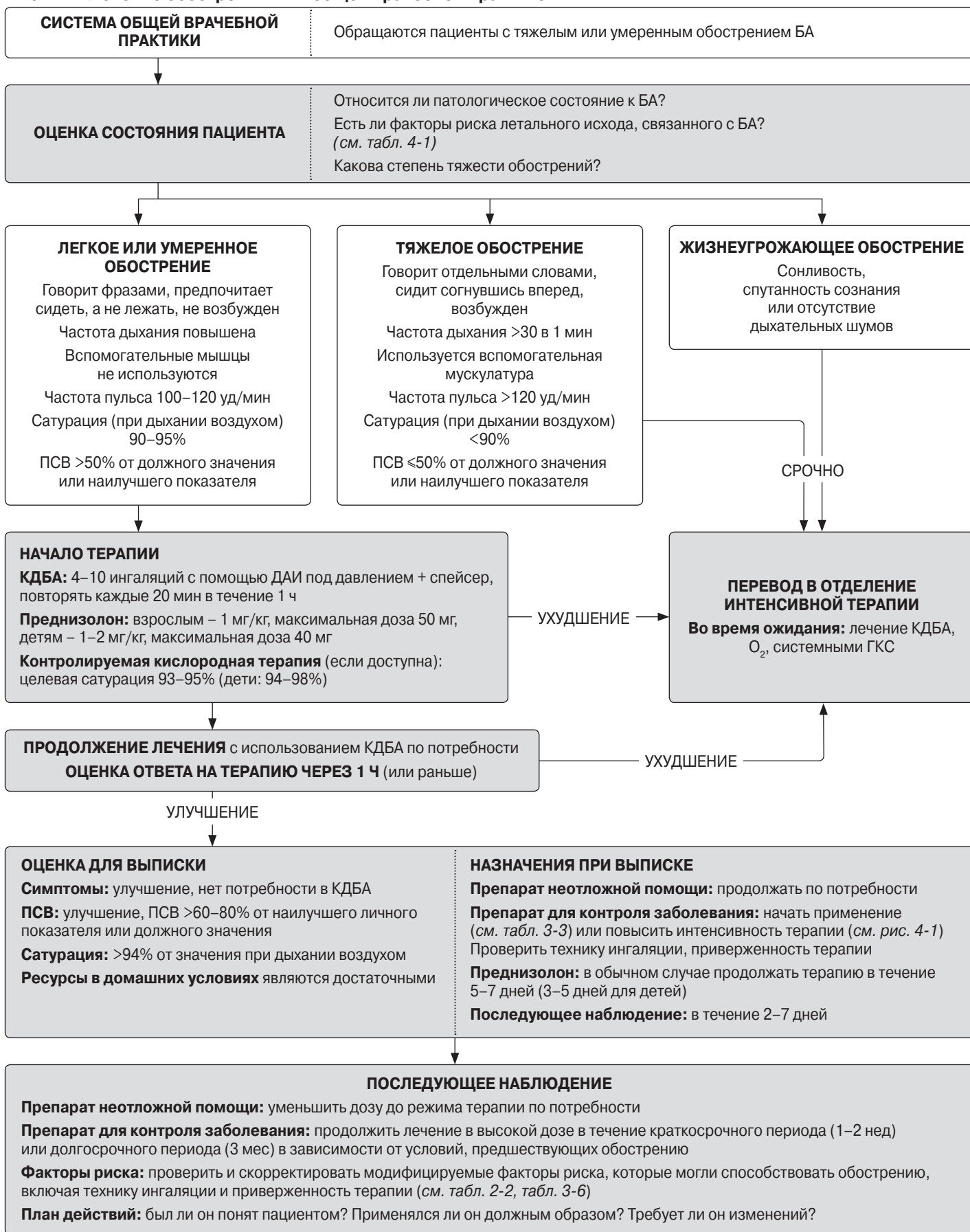
Объективные измерения

- Пульсоксиметрия. Сатурация <90% у детей или взрослых указывает на необходимость назначения интенсивной терапии.
- Пиковая скорость выдоха у пациентов старше 5 лет (см. рис. 4-2).

Лечение обострений в общей врачебной практике

Основные виды начальной терапии включают многократное применение короткодействующих ингаляционных бронхолитиков, раннее введение системных ГКС, а также контролируемую кислородную терапию [297]. Целью является быстрое купирование симптомов обструкции дыхательных путей и гипоксемии, лечение воспаления и предотвращение рецидива.

Рис. 4-2. Лечение обострений БА в общей врачебной практике



Ингаляционные короткодействующие β_2 -агонисты

При обострении легкой и умеренной степени тяжести многократное применение ингаляционных КДБА (до 4–10 ингаляций каждые 20 мин в течение 1-го часа) обычно является наиболее эффективным и действенным способом для достижения быстрого регресса ограничения скорости воздушного потока [308] (уровень доказательности А). После завершения 1-го часа необходимая доза КДБА варьирует от 4–10 ингаляций каждые 3–4 ч до 6–10 ингаляций каждые 1–2 ч или чаще. Дополнительных КДБА не требуется, если отмечается хороший ответ на первоначальную терапию (например, ПСВ >60–80% от должного значения или наилучшего личного показателя в течение 3–4 ч).

Применение КДБА с помощью ДАИ под давлением со спейсером приводит к такому же улучшению показателей функции внешнего дыхания, что и ингаляция препарата с помощью небулайзера [308] (уровень доказательности А); однако пациенты с *тяжелым* обострением БА не включались в эти исследования. Наиболее эффективным с точки зрения стоимости средством доставки препарата является ДАИ под давлением со спейсером [309], при условии, что пациент может использовать эти устройства. Из-за наличия статического заряда на пластиковых спейсерах их следует предварительно промыть моющим средством и высушить на воздухе, чтобы подготовить устройства для немедленного использования; если предварительно обработанный спейсер отсутствует, то следует подготовить новый спейсер, введя в него перед использованием как минимум 20 доз сальбутамола [310].

Контролируемая кислородная терапия (при ее доступности)

Кислородная терапия должна титроваться в зависимости от данных пульсоксиметрии (при ее доступности) для поддержания сатурации на уровне 93–95% (94–98% для детей в возрасте 6–11 лет). Контролируемая или титруемая кислородная терапия обеспечивает лучший клинический исход, чем терапия 100% кислородом с высокой скоростью потока [311–313] (уровень доказательности В). Не следует отказываться от проведения кислородной терапии в случае невозможности выполнения оксиметрии, но при этом необходимо осуществлять контроль состояния пациента на предмет ухудшений, сонливости или утомляемости.

Системные глюкокортикостероиды

Пациент должен немедленно принять ПГКС, особенно если его состояние ухудшается или если доза препарата неотложной помощи и препарата для контроля заболевания уже была повышена перед обращением к врачу (уровень доказательности В). Рекомендованная доза преднизолона или его эквивалента для взрослых составляет 1 мг/кг/сут до максимальной дозы 50 мг/сут и 1–2 мг/кг/сут для детей в возрасте 6–11 лет до максимальной дозы 40 мг/сут. В обычном случае прием ПГКС следует продолжать в течение 5–7 дней [314, 315] (уровень доказательности В).

Препараты для контроля заболевания

Пациентам, которым уже был назначен препарат для контроля заболевания, следует рекомендовать повышение его дозы в ближайшие 2–4 нед, как указано на рис. 4-1. Как правило, пациентам, которые в настоящий момент не получают препараты для контроля заболевания, следует назначить обычную терапию, включающую ИГКС, так как обострение, потребовавшее медицинской помощи, указывает на то, что у пациента имеется повышенный риск обострений в будущем (см. табл. 2-2).

Антибиотики (не рекомендуются)

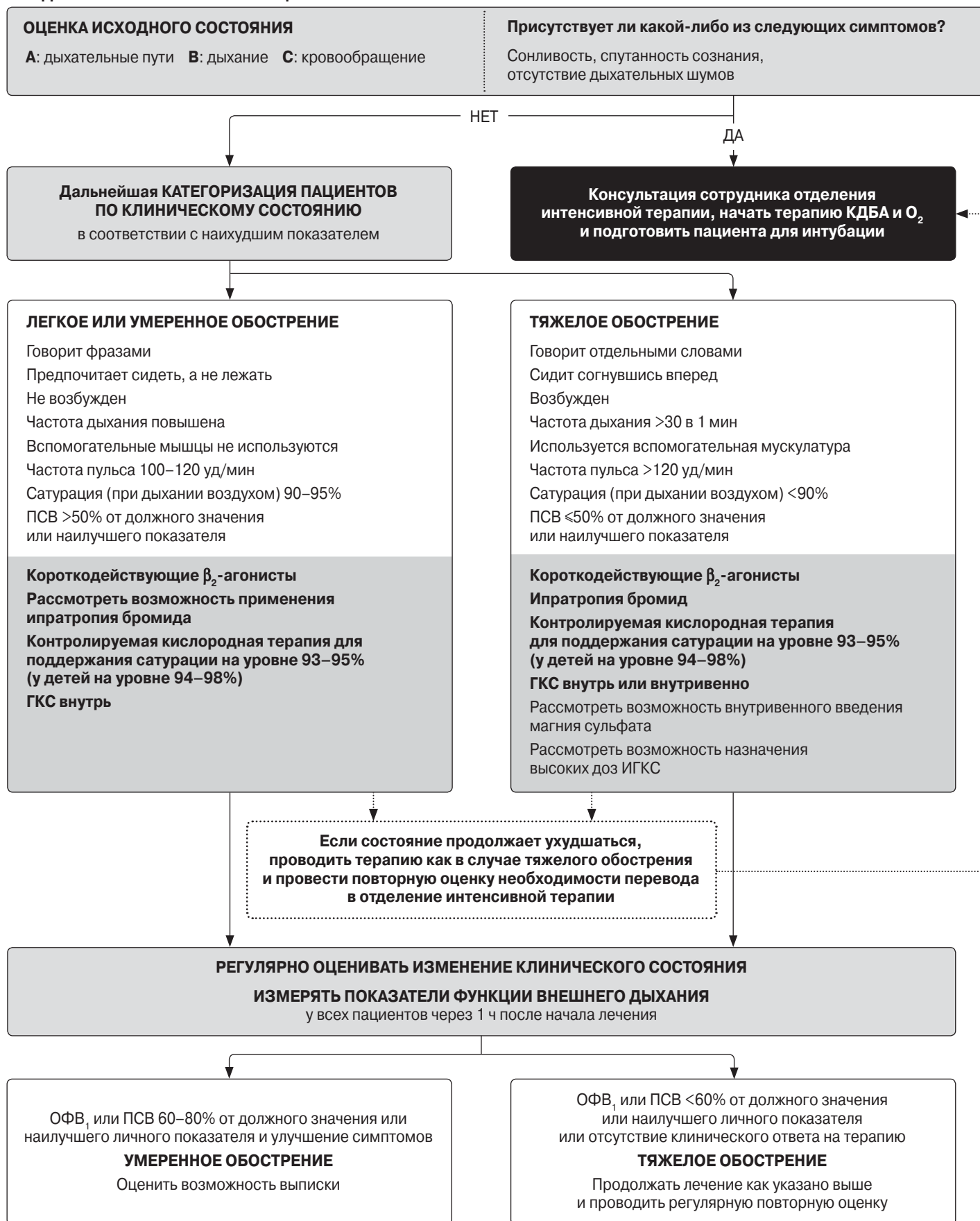
Роль антибиотиков в лечении обострений БА не подтверждается доказательной базой, кроме ситуаций, когда имеются серьезные свидетельства в пользу наличия инфекции легких (например, лихорадка и гнойная мокрота либо признаки пневмонии при рентгенологическом исследовании). Интенсивную терапию с применением ГКС следует начать до рассмотрения возможности терапии антибиотиками.

Оценка ответа на терапию

При проведении терапии пациенты должны находиться под пристальным наблюдением, и корректировку терапии следует проводить в соответствии с их ответом. Пациенты с признаками тяжелого или жизнеугрожающего обострения (см. рис. 4-2), у которых отсутствует ответ на лечение или состояние продолжает ухудшаться, должны быть немедленно направлены в отделение неотложной помощи. Пациенты с незначительным или слабым ответом на терапию КДБА должны находиться под пристальным наблюдением врача.

У многих пациентов функцию легких можно мониторировать после того, как начата терапия КДБА. Дополнительное лечение следует продолжать до тех пор, пока ПСВ или ОФВ₁ не достигнут плато или (в идеальном

Рис. 4-3. Лечение обострений БА в условиях учреждений экстренной медицинской помощи, например в отделении неотложной помощи



случае) не вернуться к предыдущему уровню, оптимальному для пациента. Затем следует принять решение о том, отправить ли пациента домой или перевести его в отделение интенсивной терапии.

Последующее наблюдение

Медицинские препараты, назначаемые при выписке, должны включать препарат неотложной помощи по потребности, ПГКС и, для большинства пациентов, препараты постоянной терапии, направленной на контроль заболевания. Перед выпиской следует оценить технику ингаляции и приверженность терапии. Визит последующего наблюдения должен быть назначен примерно через 2–7 дней после первого обращения, в зависимости от клинических и социальных условий.

На визите наблюдения врач должен оценить уровень контроля симптомов и факторы риска у пациента; установить потенциальную причину обострения; оценить письменный план действий при БА (или предоставить такой план, если у пациента его еще нет). Обычно терапия, направленная на контроль заболевания, может быть возобновлена на уровне, предшествующем обострению, через 2–4 нед после обострения, за исключением случаев, когда обострению предшествовали симптомы, указывающие на плохо контролируемую в течение длительного времени БА. В подобной ситуации, при условии, что были проверены техника ингаляции и приверженность терапии, показано повышение интенсивности применяемой терапии (см. рис. 3-2).

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Тяжелые обострения БА относятся к жизнеугрожающим клиническим ситуациям; их лечение наиболее безопасно проводить в учреждениях экстренной медицинской помощи, например в отделении неотложной помощи (рис. 4-3). Описание лечения БА в отделении интенсивной терапии выходит за рамки настоящего доклада, с ним можно ознакомиться в подробном обзоре, опубликованном ранее [316].

Оценка состояния

Анамнез

Сбор краткого анамнеза и физикальное обследование должны проводиться одновременно с началом терапии.

- Время начала и причина (если известна) текущего обострения.
- Степень тяжести симптомов БА, включая любые симптомы, ограничивающие физическую активность или нарушающие сон.
- Любые симптомы анафилаксии.
- Факторы риска летального исхода, связанного с БА (см. табл. 4-1).
- Все препараты неотложной помощи и препараты для контроля заболевания, включая назначенные дозы и устройства, которые пациент использует в настоящее время, приверженность терапии, любые недавние изменения дозировок, а также ответ на текущую терапию.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо оценить:

- признаки степени тяжести обострения (см. рис. 4-3), жизненно важные функции (например, уровень сознания, температура, частота пульса, частота дыхания, артериальное давление, способность говорить полными предложениями, использование вспомогательных мышц);
- отягчающие факторы (например, анафилаксия, пневмония, ателектаз, пневмоторакс или пневмомедиастинум);
- признаки других заболеваний, которые могут быть причиной острой дыхательной недостаточности (например, сердечная недостаточность, нарушение функции верхних дыхательных путей, вдыхание инородного тела или эмболия легочной артерии).

Объективная оценка

Объективная оценка может потребоваться в том случае, если одно только физикальное обследование не позволит определить степень тяжести обострения [317, 318]. Однако целью лечения должно быть изменение состояния пациентов, а не результатов их лабораторных анализов.

- *Измерение показателей функции внешнего дыхания:* проведение этого исследования настоятельно рекомендуется. Если это возможно и не приводит к неоправданной задержке лечения, то ПСВ или ОФВ₁ должны

быть измерены до начала лечения; хотя у детей с обострением БА проведение спирометрии иногда невозможно. Показатели функции внешнего дыхания следует проверять через 1 ч и затем с определенными интервалами до тех пор, пока не будет наблюдаться отчетливый ответ на терапию или не будет достигнуто плато.

- *Насыщение крови кислородом (сатурацию)* необходимо тщательно отслеживать, предпочтительно при помощи пульсоксиметрии. Это измерение особенно полезно у детей, если у них нельзя измерить ПСВ. У детей сатурация в норме обычно составляет >95%, а значение <92% является показателем, свидетельствующим о необходимости госпитализации [319] (уровень доказательности C). Сатурация <90% как у детей, так и у взрослых указывает на необходимость интенсивной терапии. При необходимости срочного клинического вмешательства следует оценить сатурацию до начала кислородной терапии либо через 5 мин после того, как кислородная терапия была прекращена, или при стабилизации показателя сатурации.
- *Измерения газового состава артериальной крови обычно не требуется* [320]. Этот анализ следует проводить у пациентов с ПСВ или ОФВ₁ <50% от должного значения или у пациентов, у которых нет ответа на начальную терапию или наблюдается ухудшение состояния. Во время взятия образца крови для анализа газового состава следует продолжать вспомогательную контролируруемую кислородную терапию. Парциальное давление кислорода (PaO₂) <60 мм рт. ст. (8 кПа) и нормальное или повышенное парциальное давление углекислого газа (PaCO₂) (особенно >45 мм рт. ст., 6 кПа) свидетельствуют о дыхательной недостаточности. Утомляемость и сонливость указывают на то, что PaCO₂ может быть повышено и могут потребоваться интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.
- *Рутинная рентгенография грудной клетки не рекомендуется.* У взрослых следует рассмотреть возможность проведения рентгенографии органов грудной клетки, если подозревается наличие осложнений или другого заболевания сердца или легких (особенно у пациентов пожилого возраста) или если у пациента отсутствует ответ на лечение в ситуации, когда пневмоторакс сложно диагностировать на основании клинических признаков [321]. Аналогично, не рекомендуется проведение рутинной рентгенографии органов грудной клетки у детей, кроме случаев наличия физикальных симптомов пневмоторакса, поражения паренхимы легких или попадания инородного тела в дыхательные пути. Факторы, при которых у детей выявлялись изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, включали в себя лихорадку, отсутствие БА в семейном анамнезе и локализованные изменения при физикальном обследовании легких [322].

Лечение в условиях учреждений экстренной медицинской помощи, таких как отделение неотложной помощи

Обычно для достижения быстрого улучшения состояния одновременно применяются следующие виды терапии [323].

Кислород

Чтобы достигнуть уровня сатурации 93–95% (94–98% для детей в возрасте 6–11 лет), кислород следует подавать через носовую канюлю или через маску. При тяжелых обострениях контролируемая кислородная терапия с низкой скоростью потока, при которой используется пульсоксиметрия для поддержания сатурации на уровне 93–95%, обеспечивает более благоприятные исходы, чем терапия 100% кислородом с высокой скоростью потока [311–313] (уровень доказательности B). Однако в случае невозможности проведения пульсоксиметрии отказываться от кислородной терапии не стоит (уровень доказательности D). Как только состояние пациента стабилизируется, рассмотрите возможность отключения его от подачи кислорода, контролируя необходимость продолжения кислородной терапии с помощью оксиметрии.

Ингаляционные короткодействующие β₂-агонисты

Пациенты с обострением БА должны получать частые ингаляции КДБА. Наиболее эффективным с точки зрения стоимости и рациональным средством доставки препарата является ДАИ под давлением со спейсером [308, 309] (уровень доказательности A). Доказательная база для пациентов с тяжелой и жизнеугрожающей БА менее надежна. В систематических обзорах исследований по периодическому и непрерывному применению КДБА через небулайзер при обострении БА получены противоречивые результаты. В одном из исследований не было выявлено значительной разницы в показателях функции внешнего дыхания или частоте госпитализаций [324], но в более позднем обзоре, включавшем дополнительные исследования, было выявлено уменьшение числа госпитализаций и более благоприятные показатели функции внешнего дыхания при постоянной терапии через небулайзер в сравнении с периодической терапией через небулайзер, особенно у пациентов с ухудшением показателей функции внешнего дыхания [325]. В более раннем исследовании, проведенном сре-

ди госпитализированных пациентов, было выявлено, что при терапии по потребности с перерывами отмечалась значительно меньшая продолжительность госпитализации, меньшее число случаев использования небулайзера и меньшее число случаев учащений сердцебиения, чем при терапии с ингаляциями каждые 4 ч [326]. Таким образом, разумным подходом к применению КДБА при обострениях будет использование изначально непрерывной терапии, а затем периодических ингаляций по потребности у госпитализированных пациентов.

Данные, которые позволили бы рекомендовать рутинное использование внутривенных β_2 -агонистов при тяжелых обострениях БА, отсутствуют [327] (уровень доказательности А).

Адреналин (при анафилаксии)

При обострении БА с анафилаксией и ангионевротическим отеком в дополнение к стандартной терапии показано внутримышечное введение адреналина. Рутинное применение адреналина при других видах обострений БА не показано.

Системные глюкокортикостероиды

Системные ГКС ускоряют разрешение обострений и предотвращают возникновение рецидивов, их следует применять при всех видах обострений, за исключением самых легких, у взрослых, подростков и детей в возрасте 6–11 лет [328–330] (уровень доказательности А). По возможности системные ГКС должны быть введены пациенту в течение 1 ч после обращения за медицинской помощью [329, 330]. Использование системных ГКС является особенно важным в отделении неотложной помощи, если:

- начальная терапия КДБА не обеспечивает длительного облегчения симптомов;
- обострение развилось на фоне приема пациентом ПГКС;
- у пациента в анамнезе имелись предшествующие обострения, потребовавшие приема ПГКС.

Способ применения: прием внутрь так же эффективен, как и внутривенное введение. Прием внутрь предпочтителен, поскольку этот способ применения более быстрый, менее инвазивный и менее дорогой [331, 332]. Детям предпочтительно давать препарат в жидком виде, а не в таблетках. Клиническое улучшение проявляется как минимум через 4 ч после приема ПГКС. Внутривенные ГКС могут использоваться в случае, когда у пациентов наблюдается тяжелая одышка, не позволяющая глотать; если у пациента рвота; если пациенту требуется неинвазивная вентиляция легких или интубация. Для пациентов, выписанных из отделения неотложной помощи, может быть полезным назначение внутримышечных ГКС [333], особенно в случае наличия опасений по поводу приверженности приему препарата внутрь [334].

Дозировка: ежедневный прием ПГКС в дозе, эквивалентной 50 мг преднизолона, 1 раз в день утром или 200 мг гидрокортизона в несколько приемов является достаточным для большинства пациентов (уровень доказательности В). Для детей достаточной дозой ПГКС является 1–2 мг/кг до максимальной дозы 40 мг/сут [335].

Длительность: 5- и 7-дневные курсы терапии у взрослых были признаны столь же эффективными, как и 10- и 14-дневные курсы соответственно [314, 315], а у детей достаточным обычно считается 3–5-дневный курс (уровень доказательности В). Также может применяться пероральный дексаметазон в течение 2 дней, но в случае продолжения приема более 2 дней существуют опасения по поводу побочных эффектов в отношении метаболизма [336]. Доказательная база, основанная на результатах исследований, в которых все пациенты получали поддерживающую терапию ИГКС после выписки, свидетельствует о том, что необходимость в постепенном снижении дозы ПГКС, как в течение короткого периода [337], так и в течение нескольких недель [338], отсутствует (уровень доказательности В).

Ингаляционные глюкокортикостероиды

В отделении неотложной помощи: высокая доза ИГКС, введенная в течение 1-го часа после обращения, уменьшает необходимость в госпитализации у пациентов, не получающих системные ГКС [330] (уровень доказательности А). Доказательная база для назначения вместе с системными ГКС является противоречивой [330] (уровень доказательности В). В целом ИГКС переносятся хорошо; однако их стоимость является значительным фактором, а информация о препарате, дозе и продолжительности терапии ИГКС при лечении БА в условиях отделения неотложной помощи всё еще остается неясной.

При выписке домой: большинство пациентов должны получать регулярную длительную терапию ИГКС, так как возникновение тяжелого обострения является фактором риска обострений в будущем (уровень доказательности В) (см. табл. 2-2), а лекарственные средства, содержащие ИГКС, значительно уменьшают риск связанного с БА летального исхода или госпитализации [144] (уровень доказательности А). Для краткосрочных результатов, таких как рецидив, требующий госпитализации, наличие симптомов и качество жизни, в систематическом обзо-

ре не было выявлено значительных различий в случае, когда ИГКС добавлялись к системным ГКС после выписки [339]. Однако имелись некоторые свидетельства того, что после выписки ИГКС были так же эффективны для лечения более легких обострений, как и системные ГКС, но доверительные интервалы в этих исследованиях были широкими [339] (уровень доказательности В). Цена может быть значимым фактором для пациентов при использовании высоких доз ИГКС, и необходимы дальнейшие исследования для определения их роли [339].

Другие методы лечения

Ипратропия бромид

Лечение взрослых и детей с умеренными и тяжелыми обострениями в отделении неотложной помощи с применением КДБА и ипратропия, антихолинергического короткодействующего препарата, сопровождалось меньшим числом госпитализаций и более выраженным увеличением ПСВ и ОФВ₁ в сравнении с терапией только КДБА [340]. Однако в одном исследовании было выявлено, что у детей, госпитализированных после интенсивного лечения БА в отделении неотложной помощи, добавление небулайзера ипратропия бромида к КДБА через небулайзер и системным ГКС не принесло дополнительной пользы [341].

Аминофиллин и теofilлин

Внутривенное введение аминофиллина и теofilлина не должно применяться при лечении обострений БА в связи с их плохим профилем эффективности и безопасности, а также в свете большей эффективности и относительной безопасности КДБА [342]. Использование внутривенного аминофиллина приводит к тяжелым и потенциально летальным побочным эффектам, особенно у пациентов, которые уже получают терапию теofilлином с замедленным высвобождением. У взрослых с тяжелыми обострениями БА дополнительная терапия аминофиллином не улучшает исход в сравнении с применением только КДБА [342].

Магния сульфат

Внутривенное введение магния сульфата не рекомендовано для рутинного использования при обострении БА; однако при введении в виде однократной инфузии в дозе 2 г в течение 20 мин терапия магния сульфатом уменьшает продолжительность госпитализации у некоторых пациентов, включая взрослых с ОФВ₁ <25–30% от должного значения на момент поступления, взрослых и детей, у которых нет ответа на начальное лечение и имеется стойкая гипоксемия, а также детей, у которых ОФВ₁ не достигает 60% от должного значения через 1 ч после начала лечения [343–345] (уровень доказательности А). В крупном рандомизированном контролируемом исследовании не выявлено пользы от добавления внутривенного магния сульфата или магния сульфата с помощью небулайзера в сравнении с плацебо при обычном лечении обострений БА, но из этого исследования были исключены пациенты с более тяжелыми обострениями [346]. При ингаляции сальбутамола через небулайзер чаще используется физиологический раствор, однако в этом случае также может использоваться изотонический раствор магния сульфата. Хотя общая эффективность этого подхода не ясна, объединенные данные из трех исследований указывают на возможное улучшение функции внешнего дыхания у пациентов с тяжелыми обострениями БА (ОФВ₁ <50% от должного значения) [347] (уровень доказательности В).

Гелиево-кислородная терапия

В систематическом обзоре исследований, в которых сравнивалась гелиево-кислородная терапия с воздушно-кислородной терапией, было продемонстрировано, что подобная практика медицинского вмешательства не играет роли при обычном лечении (уровень доказательности В), но ее возможность можно рассмотреть для пациентов, у которых отсутствует ответ на стандартную терапию [348].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Имеются ограниченные свидетельства, поддерживающие роль пероральных или внутривенных АЛТР при обострении БА. В небольших исследованиях было продемонстрировано улучшение показателей функции внешнего дыхания [349, 350], но клиническая роль этих препаратов требует более подробного изучения.

Комбинации ингаляционного глюкокортикостероида/длительнодействующего β_2 -агониста

Роль этих лекарственных средств при терапии в отделении неотложной помощи или в стационаре не ясна. В одном из исследований было выявлено, что высокие дозы будесонида/формотерола у пациентов, находящихся в отделении неотложной помощи и получавших преднизолон, имели профиль эффективности и безопасности, сходный с таковым КДБА [351]. Еще в одном исследовании изучалось добавление салметерола к ПГКС у госпитализированных пациентов, но оно не было достаточно большим для того, чтобы послужить основанием для рекомендации [352].

Антибиотики (не рекомендуется)

Роль антибиотиков в лечении обострений БА не подтверждена доказательной базой, кроме ситуаций, когда имеются серьезные свидетельства в пользу наличия инфекции легких (например, лихорадка и гнойная мокро-

Таблица 4-2. Организация выписки после госпитализации или лечения в отделении неотложной помощи по поводу БА

<p>Лекарственные средства</p> <p><i>Пероральные глюкокортикостероиды</i> Назначить как минимум 5–7-дневный курс ПГКС для взрослых (преднизолон или эквивалентный препарат в дозе 1 мг/кг/сут, максимум до 50 мг/сут) и 3–5-дневный курс для детей (1–2 мг/кг/сут, максимум до 40 мг). У пациентов с риском низкой приверженности терапии следует рассмотреть возможность внутримышечного введения ГКС [333] (уровень доказательности В).</p> <p><i>Препараты неотложной помощи</i> При улучшении симптомов и результатов объективного обследования следует перевести пациентов обратно на использование препарата неотложной помощи по потребности вместо его регулярного применения. Если в отделении неотложной помощи или стационаре применялся ипратропия бромид, то его прием может быть быстро прекращен, так как маловероятно, что этот препарат принесет долгосрочную пользу.</p> <p><i>Ингаляционные глюкокортикостероиды</i> Следует начать применение ИГКС до выписки, если они не были назначены ранее (см. табл. 3-3). Пациентам, которые в настоящее время используют ИГКС, обычно необходимо повысить интенсивность терапии на 2–4 нед (см. рис. 4-1), и им следует напомнить о важности соблюдения предписанного режима терапии при ежедневном использовании препарата.</p>
<p>Факторы риска, способствовавшие возникновению обострения</p> <p>Следует выявить факторы риска, которые могли способствовать развитию обострения, и реализовать стратегии по уменьшению воздействия модифицируемых факторов риска (см. табл. 3-6). Обострение настолько тяжелое, что потребовалась госпитализация, может быть следствием воздействия раздражителя или аллергена, неадекватного долгосрочного лечения, недостаточной приверженности терапии и/или отсутствия письменного плана действий при БА. Также причиной такого обострения могут стать факторы риска, избежать воздействия которых невозможно, такие как вирусные респираторные инфекции.</p>
<p>Навыки самоведения и письменный план действий при БА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценить технику ингаляции (см. табл. 3-9). • Оценить технику использования пикфлуометра (если он используется). • Предоставить письменный план действий при БА (см. рис. 4-1) или оценить существующий план действий пациента, либо при выписке, либо как можно скорее после нее. Для пациентов, выписанных из отделения неотложной помощи с планом действий и пикфлуометром, характерны более благоприятные исходы терапии, чем для пациентов, выписанных без этих средств [362]. • Оценить реакцию пациента на развитие обострения. Если она была неадекватной, то следует пересмотреть план действий и предоставить пациенту письменную инструкцию на случай возникновения нового обострения БА [362, 363]. • Оценить применение пациентом препарата для контроля заболевания до и после обострения. Была ли интенсивность терапии срочно увеличена и если да, то насколько? Были ли добавлены к терапии ПГКС и если нет, то почему? Рассмотреть возможность назначения краткосрочного курса ПГКС, чтобы лекарственные средства были под рукой на случай последующих обострений.
<p>Визит к врачу в рамках последующего наблюдения</p> <p>Чтобы убедиться, что терапия продолжается, симптомы БА хорошо контролируются и показатели функции внешнего дыхания у пациента достигли наилучших личных значений (если они известны), необходимо назначить визит к лечащему врачу общей практики в целях последующего наблюдения в течение 2–7 дней после выписки.</p>

та либо рентгенологические признаки пневмонии). Интенсивную терапию с применением ГКС следует начать до рассмотрения возможности терапии антибиотиками.

Седативные средства

Седативные средства нельзя применять при обострении БА из-за угнетающего воздействия на дыхательную систему анксиолитических и снотворных препаратов. Сообщалось о связи между использованием этих лекарственных средств и потенциально предотвратимыми летальными исходами, связанными с БА [353, 354].

Неинвазивная вентиляция (НИВ)

Доказательная база по поводу роли НИВ в лечении БА слабая. В систематическом обзоре было выявлено пять исследований, включавших 206 пациентов с тяжелым обострением БА, у которых проводилась НИВ в сравнении с плацебо [355]. В двух исследованиях не было отмечено различий по необходимости в эндотрахеальной интубации, но в одном исследовании было установлено, что в группе пациентов, у которых проводилась НИВ, количество госпитализаций было меньше. Случаев летального исхода ни в одном из исследований

не было. С учетом малой выборки исследований, рекомендаций не предлагается. При попытке НИВ пациент должен находиться под пристальным наблюдением врача (уровень доказательности D). Этот метод не следует применять у возбужденных пациентов, и пациенты не должны получать седативную терапию с целью проведения НИВ (уровень доказательности D).

Оценка ответа на терапию

Необходимо часто проводить повторную оценку клинического статуса и сатурации, а объем дальнейшей терапии титруют в соответствии с ответом на лечение (см. рис. 4-3). Показатели функции внешнего дыхания следует измерять через 1 ч, т.е. после проведения первых трех ингаляций бронхолитиков, а пациенты, у которых наблюдается ухудшение состояния, несмотря на интенсивную терапию бронхолитиками и ГКС, должны быть повторно осмотрены с целью оценки необходимости перевода в отделение интенсивной терапии.

Критерии для госпитализации или для выписки из отделения неотложной помощи

На основании данных ретроспективных анализов клинический статус (включая способность лежать на-взничь) и показатели функции внешнего дыхания через 1 ч после начала терапии считаются более надежными прогностическими факторами необходимости госпитализации в стационар, чем состояние пациента при поступлении в отделение [356, 357].

Консенсусные рекомендации в другом исследовании были следующими [358].

- Рекомендуется госпитализировать пациента, если показатели ОФВ₁ или ПСВ при сравнении с должным значением или наилучшим личным показателем составляют <25% до лечения или <40% после лечения.
- Если после терапии показатели функции внешнего дыхания составляют 40–60% от должного значения, то выписка возможна после оценки факторов риска пациента (см. табл. 4-1) и доступности терапии в рамках последующего наблюдения.
- Если после проведения терапии показатели функции внешнего дыхания составляют >60% от должного значения или наилучшего личного показателя, то после оценки факторов риска и доступности терапии в рамках последующего наблюдения рекомендуется выписка.

Другие факторы, ассоциированные с повышенной вероятностью необходимости госпитализации, следующие [359–361].

- Женский пол, пожилой возраст и неевропеоидная раса.
- Более 8 ингаляций β_2 -агониста за последние 24 ч.
- Степень тяжести обострения (например, необходимость в реанимационных мероприятиях или срочном медицинском вмешательстве при поступлении, частота дыхательных движений >22 в 1 мин, сатурация <95%, итоговая ПСВ <50% от должного значения).
- Тяжелые обострения в анамнезе (например, с необходимостью интубации, госпитализации в связи с БА).
- Внеплановые визиты к лечащему врачу и в отделение неотложной помощи, при которых требовался прием ПГКС, в анамнезе.

В целом эти факторы риска должны оцениваться врачами при принятии решений по поводу госпитализации/выписки пациентов с БА, которые проходят лечение в учреждении экстренной медицинской помощи.

Планирование выписки

Перед выпиской домой из отделения неотложной помощи или клиники следует назначить визит для последующего наблюдения в течение 1 нед, а также рассмотреть стратегии улучшения ведения БА, включая лекарственные средства, навыки обращения с ингалятором и письменный план действий при БА (табл. 4-2) [180].

Последующее наблюдение после посещения отделения неотложной помощи или госпитализации по поводу бронхиальной астмы

После выписки в течение последующих недель пациента должен регулярно осматривать его лечащий врач, пока не будет достигнут хороший контроль симптомов и не будет достигнут или превышен наилучший личный показатель функции внешнего дыхания. Такие инициативы, как предоставление бесплатного транспорта и напоминания по телефону, улучшают последующее наблюдение в системе общей врачебной практики, но не оказывают влияния на долгосрочный исход [180].

Пациенты, выписанные после посещения отделения неотложной помощи или после госпитализации по поводу БА, являются целевой аудиторией образовательной программы по профилактике БА (если она доступна).

Госпитализированные пациенты могут быть особенно восприимчивы к информации и рекомендациям по поводу лечения. Лечащие врачи должны воспользоваться возможностью для того, чтобы оценить:

- понимание пациентом причин возникшего у него обострения БА;
- модифицируемые факторы риска обострения (включая, в соответствующих случаях, курение) (см. табл. 3-6);
- понимание пациентом поставленных целей, а также правильного применения лекарственных средств;
- какие действия пациент должен предпринять в ответ на ухудшение симптомов или снижение ПСВ.

Комплексные программы практических мер после посещения отделения неотложной помощи, включающие оптимальный режим применения препарата для контроля заболевания, технику ингаляции и элементы обучения самоведению (самостоятельный контроль, письменный план действий и регулярный осмотр [113]), оказывались весьма эффективными с точки зрения затрат на терапию и способствовали значительному улучшению исходов БА [180] (уровень доказательности В).

Необходимость направления на консультацию к специалисту следует рассматривать у пациентов, госпитализированных с диагнозом БА, или у пациентов, которые регулярно обращались за неотложной помощью, минуя врача общей практики. Исследования на эту тему, которые были бы проведены недавно, отсутствуют, но более ранние исследования указывают на то, что последующее наблюдение специалиста приводит к уменьшению частоты обращений в отделение неотложной помощи или госпитализаций, а также к улучшению контроля БА [180].

Глава 5.

Диагностика бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и синдрома перекреста БА–ХОБЛ (СПБАХ)

**Совместный проект
GINA и GOLD**

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Проведение дифференциальной диагностики между БА и ХОБЛ может быть сложным, особенно у курильщиков и пациентов старшего возраста.
- Синдром перекреста БА–ХОБЛ определяется по признакам, характерным как для БА, так и для ХОБЛ.
- Рекомендуется поэтапный подход к постановке диагноза, который включает в себя установление наличия хронического заболевания дыхательных путей, синдромальную диагностику (БА, ХОБЛ или СПБАХ), подтверждение диагноза с помощью спирометрии и, при необходимости, направление пациента на специализированные исследования.
- Несмотря на то что начальная диагностика и лечение СПБАХ могут проводиться в системе общей врачебной практики, рекомендуется направлять пациентов на подтверждающие исследования, так как исходы СПБАХ часто бывают более тяжелыми, чем исходы БА и ХОБЛ по отдельности.
- Начальное лечение должно быть выбрано таким образом, чтобы обеспечить следующее:
 - пациенты с симптомами БА получают адекватную терапию препаратами для контроля заболевания, включая ингаляционные глюкокортикостероиды, но не бронхолитики длительного действия в виде монотерапии;
 - пациенты с ХОБЛ получают надлежащее симптоматическое лечение бронхолитиками или комбинированное лечение, но не ИГКС в виде монотерапии.
- Основанное на консенсусе экспертов описание СПБАХ предназначено для того, чтобы стимулировать проведение дальнейших исследований по изучению природы этого часто встречающегося клинического состояния и подходов к его лечению.

ЦЕЛЬ ПРОЕКТА

Этот документ, основанный на консенсусе экспертов, ставит целью помочь врачам:

- *выявить* пациентов, имеющих заболевание с хроническим ограничением скорости воздушного потока;
- *отличить* БА от ХОБЛ и синдрома перекреста БА–ХОБЛ (СПБАХ);
- *принять* решение о начальной терапии и/или необходимости направления на дополнительные исследования.

ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И СИНДРОМА ПЕРЕКРЕСТА БА–ХОБЛ

Дифференциальный диагноз у детей и молодых лиц с респираторными симптомами зависит от возраста. Если исключены инфекционное заболевание и нереспираторные патологии (например, врожденный порок сердца, дисфункция голосовых связок), наиболее вероятным хроническим заболеванием дыхательных путей у детей является БА. У взрослых (обычно в возрасте после 40 лет) чаще наблюдается ХОБЛ, и отличить БА с хроническим ограничением скорости воздушного потока от ХОБЛ становится проблематично [364–367].

У значительной доли пациентов с симптомами хронического заболевания дыхательных путей выявляются признаки как БА, так и ХОБЛ [368–372]. Для описания таких пациентов применялось несколько диагностических формулировок, большинство которых включало слово «перекрест», и эта тема широко обсуждалась [367, 369, 373, 374]. Тем не менее нет общепринятого термина или определения признаков для этой категории заболеваний с хроническим ограничением скорости воздушного потока, хотя было опубликовано основанное на консенсусе экспертов определение для «перекреста» у пациентов с установленной ХОБЛ [375].

Несмотря на эти неопределенности, существует общее соглашение о том, что пациенты с признаками как БА, так и ХОБЛ испытывают частые обострения [369], имеют низкое качество жизни, более быстрое снижение функции легких и высокую смертность [369, 376], а также потребляют непропорционально большой объем ресурсов здравоохранения [377] по сравнению с отдельно взятыми больными БА и ХОБЛ. В указанных публикациях доля пациентов с признаками как БА, так и ХОБЛ неизвестна и должна была зависеть от использованных критериев включения в исследование. В то же время сообщается о распространенности этого состояния в диапазоне от 15 до 55% с вариациями в зависимости от пола и возраста [371, 376, 378]. Частота установленных врачом конкурирующих диагнозов БА и ХОБЛ составила 15–20% [370, 373, 379, 380].

Этот документ был разработан Научными комитетами GINA и GOLD на основе подробного обзора имеющейся литературы и консенсуса экспертов. Он обеспечивает подход к разграничению БА, ХОБЛ и состояния, сочетающего в себе симптомы БА и ХОБЛ, для которого предложен термин «синдром перекреста БА и ХОБЛ»

Таблица 5-1. Текущие определения БА, ХОБЛ и клиническое описание СПБАХ

Бронхиальная астма
Это гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей. Оно диагностируется при наличии в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель, которые варьируют в зависимости от времени суток и по интенсивности, а также изменяющейся по своей выраженности обструкции дыхательных путей (GINA, 2014)
Хроническая обструктивная болезнь легких
Это распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на действие патогенных частиц или газов. У некоторых пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ (GOLD, 2014) [36]
Синдром перекреста БА–ХОБЛ – описание для клинического использования
Характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока и рядом симптомов, которые обычно связаны с БА, а также рядом симптомов, которые обычно характерны для ХОБЛ. В соответствии с этим СПБАХ определяется по симптомам, которые характерны как для БА, так и для ХОБЛ

(СПБАХ) [373]. Вместо попытки привести формальное определение СПБАХ, в документе описаны признаки, которые позволяют идентифицировать и охарактеризовать СПБАХ, придавая одинаковую важность симптомам БА и ХОБЛ. Также представлен простой подход к начальному лечению СПБАХ. Признается, что в рамках определения СПБАХ существует ряд фенотипов, которые, в свою очередь, должны быть идентифицированы с помощью подробного описания на основе клинических, патофизиологических и генетических факторов [38, 381, 382]. Основная цель данного подхода состоит в том, чтобы проинформировать практических врачей о накопленных доказательных данных по СПБАХ.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ (табл. 5-1)

Перечень типичных признаков, характерных для БА, ХОБЛ и СПБАХ, представлен в табл. 5-2, в которой показаны сходство и различия соответствующих данных анамнеза и инструментальных исследований.

ПОЭТАПНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С СИМПТОМАМИ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ЭТАП 1: Выявление наличия у больного хронического заболевания дыхательных путей

Первый этап в диагностике таких состояний заключается в выявлении пациентов с риском или существенной вероятностью наличия хронического заболевания дыхательных путей и в исключении других потенциальных причин респираторных симптомов. Этот этап основывается на детальном изучении анамнеза, физикальном обследовании и других исследованиях [45, 366, 383, 384].

Анамнез

Признаки, которые позволяют заподозрить хроническое заболевание дыхательных путей, следующие:

- наличие в анамнезе хронического или повторяющегося кашля, отделения мокроты, одышки или свистящих хрипов либо рецидивирующих острых инфекций нижних дыхательных путей;
- диагноз БА или ХОБЛ, установленный ранее врачом;
- лечение ингаляционными препаратами в анамнезе;
- курение табака и/или других веществ в анамнезе;
- воздействие вредных факторов окружающей среды, например переносимых по воздуху загрязняющих веществ, на работе или в домашних условиях.

Физикальное обследование

- Симптомы заболевания дыхательной системы могут отсутствовать.
- Доказана гиперинфляция и другие признаки хронического заболевания легких или дыхательной недостаточности.
- Выявлена патология при аускультации (свистящие хрипы и/или крепитация).

Таблица 5-2а. Признаки, характерные для БА, ХОБЛ и СПБАХ

Таблица 5-2б. Признаки, характерные для БА или ХОБЛ*

Признак	БА	ХОБЛ	СПБАХ	БА	ХОБЛ
Возраст начала заболевания	Обычно в детском возрасте, но может начинаться в любом возрасте	Обычно в возрасте >40 лет	Обычно в возрасте ≥40 лет, но симптомы могут появиться в детском или в молодом возрасте	<input type="checkbox"/> В возрасте <20 лет	<input type="checkbox"/> В возрасте >40 лет
Характер симптомов со стороны органов дыхания	Симптомы могут варьировать во времени (день ото дня или на протяжении более длительных периодов), часто ограничивая активность. Часто провоцируются физической нагрузкой, эмоциями (включая смех), контактом с пылью или аллергенами	Хронические, обычно непрерывно существующие симптомы, особенно во время физической нагрузки, имеют место «хорошие» и «плохие» дни	Симптомы со стороны органов дыхания, включая одышку при физической нагрузке, персистируют, но их вариабельность может быть выраженной	<input type="checkbox"/> Симптомы варьируют в течение минут, часов или дней <input type="checkbox"/> Симптомы ухудшаются ночью или ранним утром <input type="checkbox"/> Симптомы провоцируются физической нагрузкой, эмоциями (включая смех), контактом с пылью или аллергенами	<input type="checkbox"/> Симптомы сохраняются, несмотря на лечение <input type="checkbox"/> Имеют место «хорошие» и «плохие» дни, но симптомы всегда регистрируются ежедневно, и отмечается одышка при физической нагрузке <input type="checkbox"/> Хронический кашель с отделением мокроты предшествует развитию одышки, не провоцируется триггерными факторами
Функция внешнего дыхания	Имеющееся в настоящее время и/или в анамнезе переменное ограничение скорости воздушного потока, например обратимая бронхообструкция под влиянием бронхолитиков, бронхиальная гиперреактивность	ОФВ ₁ может улучшаться в результате лечения, но после применения бронхолитиков сохраняется отношение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7	Ограничение скорости воздушного потока не является полностью обратимым, но часто отмечается вариабельность в настоящее время или в анамнезе	<input type="checkbox"/> Зарегистрировано переменное ограничение скорости воздушного потока (с помощью спирометрии, пикфлоуметрии)	<input type="checkbox"/> Зарегистрировано стойкое ограничение скорости воздушного потока (после применения бронхолитиков отношение ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7)
Функция внешнего дыхания вне симптомов	Может быть нормальной	Стойкое ограничение скорости воздушного потока	Стойкое ограничение скорости воздушного потока	<input type="checkbox"/> В интервале между симптомами функция внешнего дыхания не нарушена	<input type="checkbox"/> Нарушение функции внешнего дыхания сохраняется в интервале между симптомами
Анамнез заболевания или семейный анамнез	У многих пациентов имеют место аллергические реакции и БА в анамнезе и/или БА в семейном анамнезе	В анамнезе – воздействие патогенных частиц или газов (в основном курение табака или воздействие топлива, получаемого из биомассы)	Часто имеются установленный врачом диагноз БА (в настоящее время или в анамнезе), аллергические реакции и семейный анамнез БА и/или воздействие патогенных частиц	<input type="checkbox"/> Ранее установленный врачом диагноз БА <input type="checkbox"/> Наличие БА или другого аллергического заболевания в семейном анамнезе	<input type="checkbox"/> Ранее установленный врачом диагноз ХОБЛ, хронического бронхита или эмфиземы легких <input type="checkbox"/> Выраженное воздействие фактора риска: курение табака, воздействие топлива, получаемого из биомассы
Характер течения заболевания	Часто состояние улучшается спонтанно или в результате лечения, однако может развиваться стойкое ограничение скорости воздушного потока	Обычно медленное прогрессирование в течение нескольких лет, несмотря на лечение	Выраженность симптомов частично, но в значительной степени уменьшается в результате лечения. Обычно заболевание прогрессирует, и пациенты нуждаются в лечении	<input type="checkbox"/> Отсутствие ухудшения симптомов со временем. Симптомы могут варьировать в зависимости от времени года или от года к году <input type="checkbox"/> Состояние может улучшаться спонтанно, или может отмечаться немедленный ответ на применение бронхолитиков, или улучшение в течение нескольких недель при применении ИГКС	<input type="checkbox"/> Со временем симптомы медленно прогрессируют (прогрессирование заболевания в течение нескольких лет) <input type="checkbox"/> Бронхолитик короткого действия обеспечивает неполное улучшение
Рентгенография органов грудной клетки	Обычно без отклонений от нормы	Выраженная гиперинфляция и другие изменения, характерные для ХОБЛ	Как при ХОБЛ	<input type="checkbox"/> Без отклонений от нормы	<input type="checkbox"/> Выраженная гиперинфляция
Обострения	Обострения развиваются, но их риск может быть в значительной степени снижен с помощью лечения	Выраженность обострений может быть снижена с помощью лечения. Сопутствующие заболевания усугубляют повреждение	Обострения могут развиваться чаще, чем при ХОБЛ, но их выраженность может быть снижена с помощью лечения. Сопутствующие заболевания усугубляют повреждение	<p>* Синдромальная диагностика заболевания дыхательных путей: как применять табл. 5-2б. В закрашенных серым столбцах перечислены те признаки, которые, если присутствуют, лучше всего позволяют различить БА и ХОБЛ. Для конкретного пациента следует подсчитать количество отмеченных пунктов в каждом столбце табл. 5-2б. Если отмечено ≥3 признака, свидетельствующих в пользу либо БА, либо ХОБЛ, то предлагается диагноз соответствующего заболевания. Если в каждом столбце отмечено одинаковое количество признаков, следует рассмотреть диагноз СПБАХ. Подробнее это описано ниже (этап 2).</p>	
Типичное воспаление дыхательных путей	Эозинофилы и/или нейтрофилы	Нейтрофилы в мокроте, лимфоциты в дыхательных путях, может иметь место системное воспаление	Эозинофилы и/или нейтрофилы в мокроте		

Лучевая диагностика

- Симптомы заболевания дыхательной системы могут отсутствовать, особенно на ранних стадиях.
- На рентгенограммах или компьютерных томограммах органов грудной клетки (полученных при проведении исследований по другим поводам, например, при массовом обследовании с целью выявления рака легких) наблюдаются изменения, включающие гиперинфляцию, утолщение стенок бронхов, «воздушные ловушки», гиперпрозрачность, буллы или другие признаки эмфиземы.
- Может быть поставлен альтернативный диагноз, в том числе бронхоэктазия, доказанная легочная инфекция (например, туберкулез), интерстициальное заболевание легких, сердечная недостаточность.

Вопросники для скрининга

Чтобы помочь врачу выявить субъектов с риском хронических заболеваний дыхательных путей, было предложено много вопросников для скрининга, основанных на учете рассмотренных выше факторов риска и клинических симптомов [385–387]. Эти вопросники обычно отражают специфику условий, в которых они разрабатывались, и поэтому они не обязательно пригодны для всех стран (факторы риска и сопутствующие заболевания могут отличаться), для всех лечебных учреждений и служб (осуществляющих диспансеризацию населения либо оказывающих первичную или вторичную медицинскую помощь), для всех групп пациентов (случайно выявленных, обратившихся к врачу по поводу респираторных симптомов, направленных на консультацию). Примеры таких вопросников приводятся на веб-сайтах GINA и GOLD.

ЭТАП 2: Синдромальная диагностика бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и синдрома перекреста БА–ХОБЛ у взрослых больных

Учитывая степень перекрытия между признаками БА и ХОБЛ (см. табл. 5-2а), предложен подход, при котором основное внимание уделяется признакам, *наиболее полезным* для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ (см. табл. 5-2б).

а. Выявить совокупность признаков, свидетельствующих в пользу диагноза бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких

Совокупность признаков, свидетельствующих в пользу диагностического профиля БА или ХОБЛ, может быть выявлена на основании тщательного изучения анамнеза, с учетом возраста, симптомов (особенно их начального проявления и прогрессирования, вариабельности, сезонности или периодичности и персистирования), анамнеза за прошлые годы, социальных и профессиональных факторов риска, анамнеза курения, предыдущих диагнозов и лечения, а также ответа на лечение. В табл. 5-2б признаки, наиболее характерные для БА или ХОБЛ, сопровождаются клетками для отметки. Следует обратить внимание на то, что перечисляются не все признаки БА или ХОБЛ, а только те, с помощью которых проще всего провести дифференциальную диагностику между БА и ХОБЛ.

б. Сравнить количество признаков, свидетельствующих в пользу диагноза БА или ХОБЛ

Необходимо сосчитать количество отмеченных пунктов в каждом столбце табл. 5-2б. Если выбрано несколько (≥ 3) признаков, свидетельствующих в пользу БА или ХОБЛ, при отсутствии признаков в пользу альтернативных диагнозов, то это говорит о высокой вероятности правильного диагноза [387]. В то же время отсутствие какого-либо из признаков обладает менее существенным прогностическим значением и не позволяет исключить тот или иной диагноз. Например, наличие в анамнезе аллергических реакций увеличивает вероятность того, что респираторные симптомы обусловлены БА, однако это не является обязательным условием, так как неаллергическая БА – это хорошо известный фенотип БА, а в общей популяции, включая лиц, у которых впоследствии развивается ХОБЛ, часто встречается атопия. Если количество признаков, характерных для БА и ХОБЛ, совпадает, то следует рассмотреть наличие СПБАХ.

в. Оценить степень уверенности в диагнозе БА или ХОБЛ либо, при наличии признаков, характерных для обоих заболеваний, предположить диагноз СПБАХ

При отсутствии патогномоничных признаков врач устанавливает диагноз на основании убедительности того или иного симптома при условии отсутствия симптомов, однозначно исключающих один из диагнозов. Врач способен оценить степень своей уверенности и учесть этот фактор при назначении лечения. Такой рациональный подход способствует правильному выбору лечения, а при наличии существенных сомнений врач

Таблица 5-3. Показатели спирометрии при БА, ХОБЛ и СПБАХ

Показатель	БА	ХОБЛ	СПБАХ
Нормальное отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ до и после применения бронхолитика	Соответствует диагнозу	Не соответствует диагнозу	Не соответствует диагнозу при отсутствии других признаков хронического ограничения скорости воздушного потока
Отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ после применения бронхолитика	Указывает на ограничение скорости воздушного потока, но может улучшаться спонтанно или в результате лечения	Необходимо для установления диагноза (GOLD)	Обычно имеет место
$ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного	Соответствует диагнозу (при хорошем контроле симптомов или в интервале между ними)	Соответствует легкому ограничению скорости воздушного потока по классификации GOLD (категории А или В), если после применения бронхолитика отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$	Соответствует диагнозу легкого СПБАХ
$ОФВ_1 < 80\%$ от должного	Соответствует диагнозу. Фактор риска обострений БА	Указывает на тяжесть ограничения скорости воздушного потока и риск дальнейшего ухудшения (например, смерти, обострений ХОБЛ)	Указывает на тяжесть ограничения скорости воздушного потока и риск дальнейшего ухудшения (например, смерти, обострений)
Увеличение $ОФВ_1 \geq 12\%$ и 200 мл по сравнению с исходным значением после применения бронхолитика (обратимое ограничение скорости воздушного потока)	Является обычным в определенные моменты в течении заболевания, однако может не выявляться у пациентов с хорошим контролем заболевания или при применении препаратов для контроля БА	Часто встречается и более вероятно при низком $ОФВ_1$, однако также возможно наличие СПБАХ	Часто встречается и более вероятно при низком $ОФВ_1$, однако также возможно наличие СПБАХ
Увеличение $ОФВ_1 > 12\%$ и 400 мл по сравнению с исходным значением после применения бронхолитика (обратимое ограничение скорости воздушного потока)	Высокая вероятность наличия БА	Нечасто встречается при ХОБЛ. Вероятно наличие СПБАХ	Соответствует диагнозу СПБАХ

может направить свой выбор в сторону наиболее безопасной терапии, а именно лечения состояния, которое нельзя пропустить и не назначить по его поводу лечение.

ЭТАП 3: Спирометрия

Спирометрия имеет важное значение для проведения оценки у пациентов с предполагаемым хроническим заболеванием дыхательных путей. Она должна быть проведена либо при первом, либо при последующих визитах к врачу, по возможности до и после пробной терапии. Раннее подтверждение или исключение определенного диагноза позволяет избежать ненужных вариантов пробной терапии или задержки в проведении других исследований. Спирометрия позволяет подтвердить хроническое ограничение скорости воздушного потока, но имеет ограниченную ценность в дифференциальной диагностике между БА с фиксированной обструкцией воздушного потока, ХОБЛ и СПБАХ (табл. 5-3).

Хотя измерение ПСВ не заменяет спирометрию, регулярное измерение ПСВ с помощью одного и того же пикфлоуметра в течение 1–2 нед может помочь подтвердить диагноз БА путем выявления повышенной вариабельности ПСВ (см. табл. 1-1), но нормальная ПСВ не исключает ни БА, ни ХОБЛ. Высокий уровень вариабельности функции внешнего дыхания может наблюдаться и при СПБАХ.

После получения результатов спирометрии и других исследований следует детально рассмотреть предварительный диагноз, установленный на основе оценки симптомов, базирующейся на синдромальном подходе, и при необходимости пересмотреть его. Как показано в табл. 5-3, спирометрия при единственном визите к врачу не всегда позволяет подтвердить диагноз, и ее результаты должны быть рассмотрены в контексте клинической картины с учетом того, было ли начато лечение. На результаты спирометрии влияют ИГКС и бронхолитические препараты длительного действия, особенно если перед проведением спирометрии не было длительного периода отказа от применения указанных препаратов. Поэтому в дальнейшем может потребоваться повторение спирометрии, чтобы либо подтвердить диагноз, либо оценить ответ на начальную и последующую терапию.

ЭТАП 4: Начальная терапия

Если признаки, на основании которых проводится дифференциальная диагностика, с равной вероятностью свидетельствуют и в пользу БА, и в пользу ХОБЛ (т.е. имеет место СПБАХ), то по умолчанию рекомендуется начать лечение, соответствующее рекомендациям по лечению БА (табл. 5-4). В этих рекомендациях ИГКС отводится ключевая роль в предотвращении ухудшения состояния и даже смерти у пациентов с симптомами неконтролируемой БА, у которых даже кажущиеся «слабыми» симптомы (по сравнению с выраженными или тяжелыми симптомами ХОБЛ) могут сигнализировать о существенном риске жизнеугрожающего приступа БА [373].

- Если синдромальная диагностика позволяет заподозрить БА или СПБАХ или имеют место значительные сомнения в диагнозе ХОБЛ, то разумным является начать лечение как при БА до того момента, когда будут проведены дальнейшие исследования, которые смогут подтвердить или опровергнуть следующую начальную установку:
 - лечение должно включать в себя ИГКС (в низкой или умеренной дозе в зависимости от выраженности симптомов);
 - также следует продолжать лечение длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА), если они уже были раньше назначены, или они должны быть добавлены к лечению. Однако важно, чтобы при наличии признаков БА пациентов не лечили ДДБА без ИГКС (так называемая монотерапия ДДБА).
- Если синдромальная диагностика позволяет заподозрить ХОБЛ, то необходимо начать соответствующее симптоматическое лечение бронхолитиками или комбинированную терапию, но не следует назначать монотерапию ИГКС [36].
- Лечение СПБАХ должно включать в себя рекомендации пациентам относительно других терапевтических мероприятий [379], таких как:
 - отказ от курения;
 - легочная реабилитация;
 - вакцинации;
 - лечение сопутствующих заболеваний, как указано в соответствующих рекомендациях GINA и GOLD.

У большинства пациентов начальное лечение БА и ХОБЛ может быть удовлетворительно проведено в системе общей врачебной практики. Тем не менее в обоих стратегических докладах GINA и GOLD (имеются в виду доклады, посвященные стратегии диагностики, профилактики и лечения БА и ХОБЛ соответственно. – *Прим. пер.*) предусматривается направление на дальнейшие диагностические процедуры в подходящие моменты ведения пациента (см. этап 5). Это может быть особенно важно для пациентов с подозрением на СПБАХ, учитывая, что СПБАХ ассоциируется с более плохими исходами и более широким использованием ресурсов здравоохранения.

ЭТАП 5: Направление на специализированные исследования (при необходимости)

Направление на консультации к специалистам и дальнейшие диагностические исследования необходимо в следующих ситуациях:

- несмотря на лечение, у пациентов имеют место персистирующие симптомы и/или обострения;
- неопределенность диагноза, особенно если требуется исключить альтернативный диагноз (например, бронхоэктазия, посттуберкулезное рубцевание, бронхолит, фиброз легких, легочная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания и другие причины респираторных симптомов);
- у пациентов с подозрением на БА или ХОБЛ наблюдаются атипичные или дополнительные симптомы или признаки (например, кровохарканье, значительное снижение массы тела, потоотделение по ночам, лихорадка, признаки бронхоэктазии или другого структурного заболевания легких), позволяющие предполо-

Таблица 5-4. Сводная информация по синдромальному подходу к заболеваниям с хроническим ограничением воздушного потока

ЭТАП 1 ВЫЯВЛЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ					
Позволяют ли симптомы предположить хроническое заболевание дыхательных путей?					
<div><div>Да</div><div>Нет</div><div>Вначале рассмотрите другие заболевания</div></div>					
ЭТАП 2 СИНДРОМАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА У ВЗРОСЛЫХ					
1. Укажите признаки, характерные для БА и ХОБЛ, которые лучше всего описывают пациента 2. Сравните количество признаков в пользу каждого диагноза и выберите диагноз					
Признак	БА		ХОБЛ		
Возраст начала заболевания	<input type="checkbox"/> <20 лет		<input type="checkbox"/> >40 лет		
Характер симптомов со стороны органов дыхания	<input type="checkbox"/> Симптомы варьируют в течение минут, часов или дней <input type="checkbox"/> Симптомы ухудшаются ночью или ранним утром <input type="checkbox"/> Симптомы провоцируются физической нагрузкой, эмоциями (включая смех), контактом с пылью или аллергенами		<input type="checkbox"/> Симптомы сохраняются, несмотря на лечение <input type="checkbox"/> Имеют место «хорошие» и «плохие» дни, но симптомы всегда регистрируются ежедневно, и отмечается одышка при физической нагрузке <input type="checkbox"/> Хронический кашель с отделением мокроты предшествует развитию одышки, не провоцируется триггерными факторами		
Функция внешнего дыхания	<input type="checkbox"/> Зарегистрировано переменное ограничение скорости воздушного потока (с помощью спирометрии или пикфлоуметрии)		<input type="checkbox"/> Зарегистрировано стойкое ограничение скорости воздушного потока (после применения бронхолитиков отношение ОФV ₁ /ФЖЕЛ <0,7)		
Функция внешнего дыхания вне симптомов	<input type="checkbox"/> Не нарушена		<input type="checkbox"/> Нарушена		
Анамнез заболевания или семейный анамнез	<input type="checkbox"/> Ранее установленный врачом диагноз БА <input type="checkbox"/> Наличие БА или другого аллергического заболевания в семейном анамнезе (аллергический ринит или экзема)		<input type="checkbox"/> Ранее установленный врачом диагноз ХОБЛ, хронического бронхита или эмфиземы легких <input type="checkbox"/> Выраженное воздействие фактора риска: курение табака, воздействие топлива, получаемого из биомассы		
Характер течения заболевания	<input type="checkbox"/> Отсутствие ухудшения симптомов со временем. Симптомы могут варьировать в зависимости от времени года или от года к году <input type="checkbox"/> Состояние может улучшаться спонтанно, или может отмечаться немедленный ответ на применение бронхолитиков, или улучшение в течение нескольких недель при применении ИГКС		<input type="checkbox"/> Со временем симптомы медленно прогрессируют (прогрессирование заболевания в течение нескольких лет) <input type="checkbox"/> Бронхолитик короткого действия обеспечивает неполное улучшение		
Рентгенография органов грудной клетки	<input type="checkbox"/> Без отклонений от нормы		<input type="checkbox"/> Выраженная гиперинфляция		
Примечания. • Если признак присутствует (т.е. отмечен квадратик. – Прим. пер.) в столбце БА/ХОБЛ, это позволяет предположить диагноз БА/ХОБЛ соответственно. • Эти признаки наиболее информативны при проведении дифференциальной диагностики между БА и ХОБЛ. • Несколько (≥3) отмеченных признаков либо БА, либо ХОБЛ позволяют предположить наличие соответствующего заболевания. • Если отмечено одинаковое количество признаков как для БА, так и для ХОБЛ, следует рассмотреть диагноз СПБАХ.					
Диагноз	БА	Некоторые признаки БА	Признаки как БА, так и ХОБЛ	Некоторые признаки ХОБЛ	ХОБЛ
Уверенность в диагнозе	БА	Возможно, БА	Возможно, СПБАХ	Возможно, ХОБЛ	ХОБЛ
ЭТАП 3 СПИРОМЕТРИЯ	Выраженное обратимое ограничение скорости воздушного потока (после применения бронхолитика в сравнении с исходным значением) или другие подтверждения переменности ограничения скорости воздушного потока			ОФV ₁ /ФЖЕЛ <0,7 после применения бронхолитика	
ЭТАП 4 НАЧАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ*	Препараты для лечения БА Монотерапия ДДБА не разрешается	Препараты для лечения БА Монотерапия ДДБА не разрешается	ИГКС, также рассмотреть возможность применения ДДБА + антихолинергический бронхолитик длительного действия	Препараты для лечения ХОБЛ	Препараты для лечения ХОБЛ
* Рекомендованные препараты приведены в документах GINA и GOLD.					
ЭТАП 5 СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ НАПРАВЛЕНИЕ НА КОНСУЛЬТАЦИЮ	<ul style="list-style-type: none">• Персистирующие симптомы и/или обострения, несмотря на лечение• Неопределенность диагноза (например, подозрение на легочную гипертензию, заболевания сердечно-сосудистой системы и другие причины развития симптомов со стороны легких)• Подозрение на БА или ХОБЛ и наличие атипичных или дополнительных симптомов (например, кровохарканье, снижение массы тела, потоотделение по ночам, лихорадка, признаки бронхоэктазии или другого структурного заболевания легких)• Небольшое количество признаков как БА, так и ХОБЛ• Наличие сопутствующих заболеваний• Причины для направления на консультацию по поводу возможного иного диагноза, перечисленные в стратегических докладах GINA и GOLD				

Таблица 5-5. Специализированные методы исследования, которые могут использоваться для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ

Метод	БА	ХОБЛ
Оценка функции внешнего дыхания		
D _{Lco}	Нормальная (или немного повышенная)	Часто сниженная
газы артериальной крови	Не изменены в период между обострениями	При тяжелых формах ХОБЛ в период между обострениями может отмечаться хроническое отклонение от нормы
бронхиальная гиперреактивность	Сам по себе признак не используется для дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ, но высокий уровень бронхиальной гиперреактивности свидетельствует в пользу БА	
Лучевая диагностика		
компьютерная томография высокого разрешения	Обычно без отклонений от нормы, однако могут наблюдаться повышение воздушности легочной ткани и утолщение стенок бронхов	Могут выявляться зоны низкой плотности легочной ткани, соответствующие как повышенной воздушности легочной ткани, так и эмфизематозным изменениям; могут обнаруживаться утолщение стенок бронхов и признаки легочной гипертензии
Биомаркеры воспаления		
исследование атопии (определение специфических IgE в сыворотке крови и/или кожные пробы с аллергенами)	Положительные результаты тестов умеренно повышают вероятность наличия БА, но их диагностическая ценность незначительна	Соответствует распространенности в основной популяции; не исключает наличия ХОБЛ
FENO	Высокий уровень (>50 ppb) у некурящих поддерживает диагноз эозинофильного воспаления дыхательных путей	Обычно в пределах нормы. Снижен у лиц, курящих в настоящее время
эозинофилия в крови	Поддерживает диагноз БА	Может отмечаться во время обострений
анализ мокроты на воспалительные клетки	Значение для дифференциальной диагностики в крупных популяциях не установлено	

Обозначения: $D_{L_{CO}}$ – диффузионная способность легких по оксиду углерода, FENO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе.

жить дополнительное заболевание легких; это должно побудить к тому, чтобы сразу направить пациента на специализированные консультации и исследования, не обязательно дожидаясь результатов пробного лечения БА или ХОБЛ;

- подозревается хроническое заболевание дыхательных путей, но синдромальных признаков БА и ХОБЛ мало;
- наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на оценку и лечение заболевания дыхательных путей;
- во время текущего лечения БА, ХОБЛ и СПБАХ возникли проблемы, требующие направления на специализированные консультации и исследования, в соответствии с рекомендациями стратегических докладов GINA и GOLD.

В табл. 5-5 перечислены специализированные исследования, которые могут использоваться для дифференциального диагноза БА и ХОБЛ.

Глава 6.

**Диагностика
и лечение
бронхиальной астмы
у детей в возрасте
5 лет и младше**

ЧАСТЬ А. ДИАГНОСТИКА

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Рецидивирующие свистящие хрипы наблюдаются у большого процента детей в возрасте 5 лет и младше, обычно на фоне вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Определить, является ли это начальным проявлением БА, весьма сложно.
- Предыдущие классификации фенотипов свистящих хрипов (эпизодические свистящие хрипы и свистящие хрипы, связанные со множественными провоцирующими факторами, преходящие свистящие хрипы, стойкие свистящие хрипы и свистящие хрипы с поздним началом), судя по всему, не идентифицируют стабильные фенотипы, и клиническая польза этих классификаций не ясна.
- Диагноз БА у маленьких детей со свистящими хрипами в анамнезе более вероятен, если у них имеются:
 - свистящие хрипы или кашель, которые возникают при физических нагрузках, во время смеха или плача при отсутствии явной респираторной инфекции;
 - другие аллергические заболевания (экзема или аллергический ринит) в анамнезе или БА у ближайших родственников.
- Клиническое улучшение в течение 2–3 мес терапии, направленной на контроль заболевания, и ухудшение состояния после ее прекращения.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И СВИСТЯЩИЕ ХРИПЫ У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ

Бронхиальная астма является наиболее распространенным хроническим заболеванием детского возраста и ведущей причиной ухудшения состояния здоровья, связанного с хроническими заболеваниями в детском возрасте, что оценивается по пропускам занятий в школе, визитам в отделение неотложной помощи и госпитализациям [388]. Часто БА начинается в раннем детстве; почти у половины пациентов с БА первые проявления симптомов наблюдаются в детском возрасте [389]. У мальчиков отмечается более раннее начало БА, чем у девочек [390–392]. Атопия присутствует у большинства страдающих БА детей в возрасте старше 3 лет, и сенсibilизация к специфическим аллергенам является одним из наиболее важных факторов риска развития БА [393]. Однако в настоящее время ни одно вмешательство неспособно предотвратить развитие БА или изменить ее долгосрочное естественное течение.

Свистящие хрипы, вызванные вирусными заболеваниями

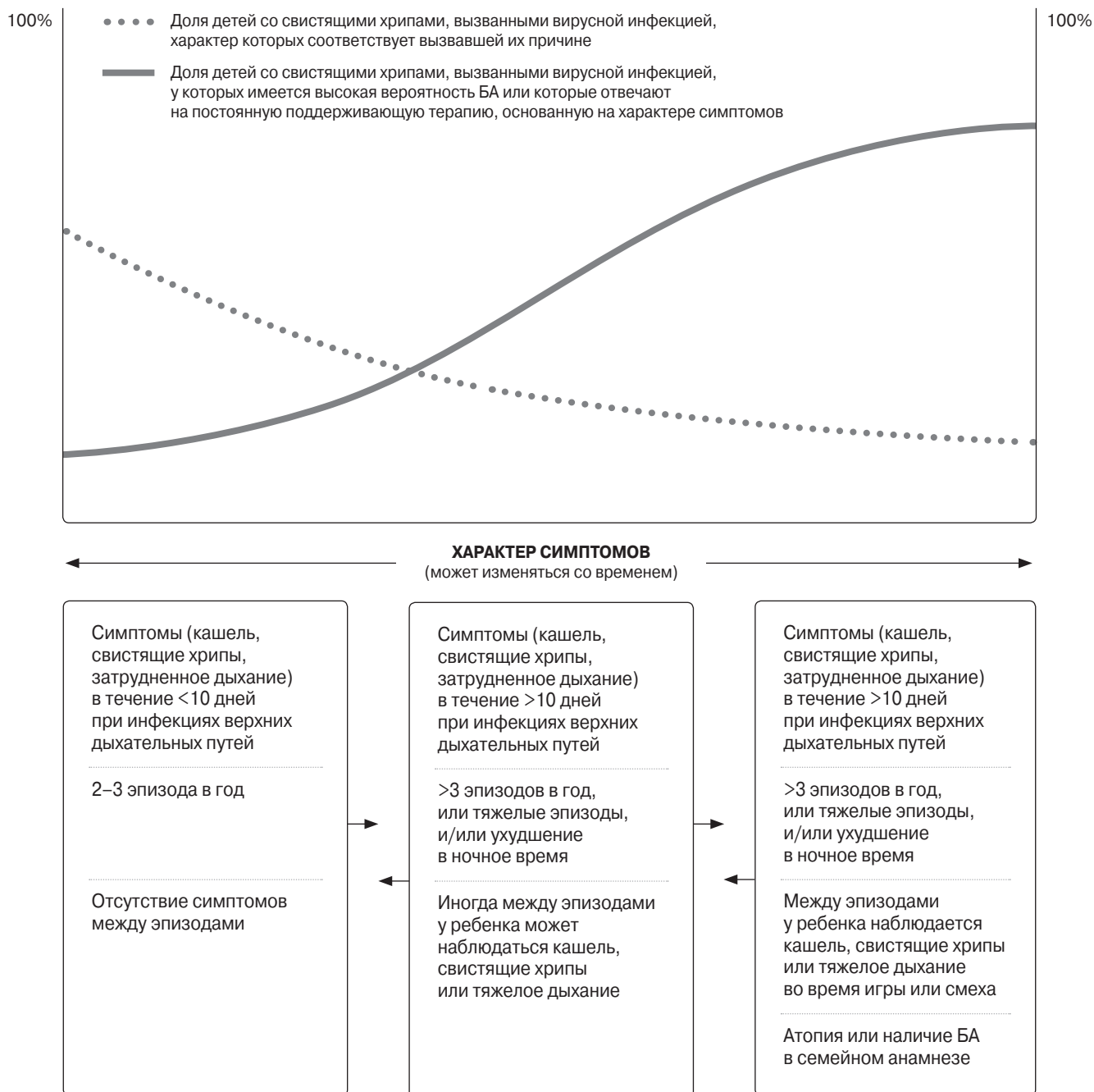
Рецидивирующие свистящие хрипы наблюдаются у многих детей в возрасте 5 лет и младше. Обычно они связаны с инфекциями верхних дыхательных путей (ИВДП), возникающими в этой возрастной группе примерно 6–8 раз в год [394]. Рецидивирующие свистящие хрипы в детском возрасте могут быть обусловлены некоторыми вирусными инфекциями (респираторно-синцитиальный вирус и риновирус). Однако свистящие хрипы в этой возрастной группе являются крайне гетерогенной патологией, и у детей этой возрастной группы их наличие не всегда свидетельствует о наличии БА. Свистящие хрипы у многих маленьких детей могут наблюдаться при вирусных инфекциях. В связи с этим сложно определить, когда свистящие хрипы при респираторной инфекции действительно являются начальным или рецидивирующим клиническим проявлением БА детского возраста [392, 395].

Фенотипы свистящих хрипов

В прошлом были предложены две основные классификации свистящих хрипов (так называемые «фенотипы свистящих хрипов»).

- *Классификация, основанная на симптомах* [396]: эта классификация основывалась на том, присутствуют ли у ребенка только *эпизодические свистящие хрипы* (свистящие хрипы в течение ограниченного периода, часто в связи с ИВДП, с отсутствием симптомов между эпизодами) или *свистящие хрипы, связанные с множественными провоцирующими факторами* (эпизодические свистящие хрипы с наличием симптомов между эпизодами, например во время сна или на фоне таких провоцирующих факторов, как физическая активность, смех или плач).
- *Классификация, основанная на временной тенденции*: эта система основывалась на анализе данных когортного исследования [392]. Она включала в себя *преходящие свистящие хрипы* (симптомы появляются и проходят в возрасте младше 3 лет); *стойкие свистящие хрипы* (симптомы появляются в возрасте младше

Рис. 6-1. Вероятность диагноза БА или ответа на терапию БА у детей 5 лет и младше



3 лет и продолжают после достижения 6 лет) и *свистящие хрипы с поздним началом* (симптомы возникают в возрасте старше 3 лет).

Однако проспективное распределение отдельных детей по этим фенотипам оказалось ненадежным в реальных клинических ситуациях, и клиническая польза этих систем остается предметом активного исследования [397, 398, 399, 400].

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

У детей в возрасте 5 лет и младше сложно с уверенностью установить диагноз БА, поскольку эпизодические симптомы со стороны органов дыхания, такие как свистящие хрипы и кашель, также распространены у детей без БА, особенно в возрасте 0–2 года [401, 402]. Кроме того, в этой возрастной группе невозможна рутинная оценка ограничения воздушного потока. Вероятностный подход, основанный на картине симптомов во время вирусных респираторных инфекций и в периоды между ними, может быть полезен при обсуждении

Таблица 6-1. Характеристики, позволяющие заподозрить БА у детей в возрасте 5 лет и младше

Признак	Характеристики, позволяющие заподозрить БА
Кашель	Рецидивирующий или стойкий непродуктивный кашель, который может обостряться в ночное время или сопровождаться свистящими хрипами или затруднением дыхания. Кашель возникает при физической нагрузке, смехе, плаче или воздействии табачного дыма в отсутствие явной респираторной инфекции
Свистящие хрипы	Рецидивирующие свистящие хрипы, в том числе возникающие во сне или при воздействии таких провоцирующих факторов, как физическая активность, смех, плач или воздействие табачного дыма или загрязненного воздуха
Затрудненное или тяжелое дыхание или одышка	Возникает при физической нагрузке, смехе или плаче
Снижение активности	Ребенок бегает, играет и смеется с меньшей интенсивностью, чем другие дети; быстрее устает при прогулке (просится на руки)
Личный или семейный анамнез	Другие аллергические заболевания (атопический дерматит или аллергический ринит) Бронхиальная астма у ближайших родственников
Пробное лечение низкими дозами ИГКС (рис. 6-2) и КДБА по потребности	Клиническое улучшение в течение 2–3 мес терапии, направленной на контроль заболевания, и ухудшение состояния после ее прекращения

с родителями/опекуном (рис. 6-1). Этот подход позволяет принимать решения в отношении того, назначать ли пробную терапию, направленную на контроль заболевания, в индивидуальном порядке. Важно принимать решения индивидуально у каждого ребенка, чтобы избежать избыточного или недостаточного лечения.

В представленной схеме показана основанная на характере симптомов вероятность диагноза БА [403, 404] или ответа на лечение БА [405, 406] у детей в возрасте 5 лет и младше, у которых имеется вызванный вирусом кашель, свистящие хрипы или затрудненное дыхание. У многих маленьких детей свистящие хрипы наблюдаются при вирусных инфекциях, и поэтому принять решение о том, когда следует назначать ребенку терапию, направленную на контроль заболевания, довольно сложно. Необходимо учитывать частоту и тяжесть эпизодов свистящих хрипов, а также временной характер симптомов (только при простуде, вызванной вирусом, или в результате реакции на другие провоцирующие факторы). Любая терапия, направленная на контроль заболевания, должна рассматриваться в качестве пробной терапии с запланированным последующим наблюдением через 2–3 мес с целью оценки ответа пациента. Изучение анамнеза также важно, так как у многих детей картина симптомов может изменяться со временем.

Таким образом, у маленьких детей диагностика БА основывается по большей части на картине симптомов в сочетании с тщательной клинической оценкой семейного анамнеза и результатов физикального обследования. Аллергические заболевания в семейном анамнезе либо наличие атопии или сенсibilизации к аллергенам являются дополнительными прогностическими факторами, так как ранняя сенсibilизация к аллергенам повышает вероятность того, что у ребенка со свистящими хрипами разовьется стойкая БА [393].

Симптомы, указывающие на наличие бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше

Как показано в табл. 6-1, диагностика БА у детей в возрасте 5 лет и младше часто может основываться на:

- характере симптомов (свистящие хрипы, кашель, одышка (обычно проявляющаяся в ограничении активности), а также развитие симптомов в ночное время или пробуждения);
- наличии факторов риска развития БА;
- ответе на терапию, направленную на контроль заболевания.

Свистящие хрипы

Свистящие хрипы – наиболее распространенный симптом, служащий проявлением БА у детей в возрасте 5 лет и младше. Характер развития свистящих хрипов может быть различным, но свистящие хрипы, которые возникают повторно, во время сна или на фоне таких провоцирующих факторов, как физическая активность, смех или плач, соответствуют диагнозу БА. Важно провести клиническое подтверждение симптомов, так как родители могут описывать любое шумное дыхание как «свистящие хрипы» [407]. В некоторых культурах отсутствует термин для обозначения свистящих хрипов.

Свистящие хрипы могут интерпретироваться по-разному в зависимости от следующих факторов.

- Кто наблюдал свистящие хрипы (например, родитель/опекун или врач).
- Когда о них сообщалось (например, ретроспективно или в реальном времени).
- Условия окружающей среды (например, развитые страны или страны с высокой распространенностью паразитов, поражающих легкие).
- Культурный контекст (например, относительная важность определенных симптомов может варьировать в зависимости от культуры, как и диагностика и лечение инфекций дыхательных путей в целом).

Кашель

Кашель, обусловленный БА, является непродуктивным, рецидивирующим и/или стойким и обычно сопровождается эпизодами свистящих хрипов и затруднением дыхания. Аллергический ринит может быть связан с кашлем при отсутствии БА. Кашель в ночное время (когда ребенок спит) или кашель, который наблюдается при физических упражнениях, смехе или плаче в отсутствие явной респираторной инфекции, подтверждает диагноз БА. Обычная простуда и другие респираторные заболевания также связаны с кашлем.

Одышка

Родители могут также использовать термины «затрудненное дыхание», «тяжелое дыхание» или «нехватка воздуха». Одышка, которая возникает при физических нагрузках и является рецидивирующей, повышает вероятность диагноза БА. У младенцев и новорожденных плач и смех являются эквивалентом физических нагрузок у детей старшего возраста.

Физическая активность и социальное поведение

Физическая активность является важной причиной возникновения симптомов БА у маленьких детей. Маленькие дети с плохо контролируемой БА часто воздерживаются от интенсивных игр или упражнений, чтобы избежать развития симптомов, но многие родители не подозревают о подобных изменениях в образе жизни их детей. Участие в игре является важным для нормального социального и физического развития ребенка. Поэтому при оценке потенциального диагноза БА у маленького ребенка важно провести тщательный анализ повседневной активности ребенка, включая желание ходить и играть. Родители могут сообщать о раздражительности, усталости и перепадах настроения у ребенка в случае, если БА плохо контролируется.

ТЕСТЫ, ПОМОГАЮЩИЕ В ДИАГНОСТИКЕ

Несмотря на отсутствие тестов, которые позволяют уверенно установить диагноз БА у детей в возрасте 5 лет и младше, представленные ниже тесты являются полезными дополнениями.

Пробное лечение

Пробное лечение короткодействующим β_2 -агонистом (КДБА) по потребности и регулярное применение низких доз ИГКС в течение как минимум 2–3 мес может оказать некоторую помощь в диагностике БА (уровень доказательности D). Ответ следует оценивать на основании контроля симптомов (в дневное и ночное время), а также частоты эпизодов свистящих хрипов и обострений. Значительное клиническое улучшение при лечении и ухудшение состояния при прекращении лечения подтверждают диагноз БА. Из-за переменного характера БА у маленьких детей может потребоваться повторное пробное лечение, чтобы убедиться в правильности диагноза.

Тесты на атопию

Сенсибилизацию к аллергенам можно оценить с помощью кожной пробы или определения аллергенспецифического иммуноглобулина Е. Кожная проба для подтверждения атопии у младенцев считается менее надежной. Атопия присутствует у большинства детей с БА в возрасте старше 3 лет; однако отсутствие атопии не исключает диагноз БА.

Рентгенография органов грудной клетки

Если имеются сомнения в отношении диагноза БА у ребенка со свистящими хрипами или кашлем, то рентгенография органов грудной клетки может помочь исключить структурные аномалии (например, врожденную долевую эмфизему, сосудистое кольцо), хронические инфекции, такие как туберкулез, наличие инородного тела и другие диагнозы. В зависимости от рассматриваемой патологии могут применяться и другие методы визуализации.

Оценка показателей функции внешнего дыхания

Из-за неспособности большинства детей в возрасте 5 лет и младше выполнять воспроизводимые дыхательные маневры оценка показателей функции внешнего дыхания, проведение бронхиального провокационного теста и другие физиологические тесты не играют значимой роли при диагностике БА в этом возрасте. Однако к возрасту 4–5 лет дети часто способны выполнять воспроизводимую спирометрию под руководством опытного специалиста и с визуальными подсказками.

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе

Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FENO) у маленьких детей может быть измерена при обычном дыхании. Опубликованы нормальные стандартные значения для детей в возрасте 1–5 лет [408]. У детей дошкольного возраста повышенный уровень FENO, зарегистрированный более чем через 4 нед после любой ИВДП с рецидивирующим кашлем и свистящими хрипами, может прогнозировать возникновение в школьном возрасте БА, диагностированной врачом [409]. Тестирование уровня FENO не является широкодоступным.

Профили риска

Для использования в клинической практике было проанализировано большое количество инструментов для оценки профиля риска с целью выявления детей со свистящими хрипами в возрасте 5 лет и младше, имеющих высокий риск развития стойких симптомов БА [400]. Прогностический индекс развития БА (Asthma Predictive Index – API), основанный на исследовании Tucson Children’s Respiratory Study, предназначен для использования у детей с четырьмя и более эпизодами свистящих хрипов в год [410]. В одном из исследований было продемонстрировано, что у детей с положительным API риск развития БА в возрасте 6–13 лет в 4–10 раз больше, чем у детей с отрицательным API, а у 95% детей с отрицательным API не было БА [410]. Применимость и валидация API в других контекстах нуждаются в более серьезном исследовании.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Установление диагноза БА в этой возрастной группе пациентов является сложной задачей и имеет важные клинические последствия. Перед тем как подтвердить наличие БА, в этой возрастной группе особенно важно

Таблица 6-2. Распространенные дифференциальные диагнозы для БА у детей в возрасте 5 лет и младше

Патологическое состояние	Типичные проявления
Рецидивирующие вирусные инфекции дыхательных путей	В основном кашель, ринорея с заложенностью носа в течение < 10 дней; свистящие хрипы, обычно в легкой форме; отсутствие симптомов между инфекциями
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Кашель при кормлении; рецидивирующие инфекции дыхательных путей; легко вызываемая рвота, особенно после обильного кормления; неудовлетворительный ответ на лекарственные средства для лечения БА
Аспирация инородного тела	Эпизоды резкого, тяжелого кашля и/или стридора во время еды или игры; рецидивирующие инфекции дыхательных путей и кашель; очаговые изменения в легких
Трахеомалация	Шумное дыхание при плаче или еде или во время инфекций верхних дыхательных путей (шум на вдохе при экстраторакальной инфекции или на выдохе при интраторакальной инфекции); резкий кашель; втяжение межреберных промежутков при вдохе или при выдохе; симптомы часто присутствуют с рождения; неудовлетворительный ответ на лекарственные средства для лечения БА
Туберкулез	Стойкое шумное дыхание и кашель; лихорадка, не отвечающая на обычные антибиотики; увеличенные лимфатические узлы; неудовлетворительный ответ на бронхолитики или ИГКС; контакт с больными туберкулезом
Врожденное заболевание сердца	Шумы в сердце; цианоз при приеме пищи; отсутствие прибавки массы тела; тахикардия; тахипноэ или гепатомегалия; неудовлетворительный ответ на лекарственные средства для лечения БА
Муковисцидоз	Кашель, начавшийся вскоре после рождения; рецидивирующие инфекции дыхательных путей; отсутствие прибавки массы тела (мальабсорбция); рыхлый жирный обильный стул
Первичная цилиарная дискинезия	Кашель и рецидивирующие легкие инфекции дыхательных путей; хронические ушные инфекции и гнойные выделения из носа; неудовлетворительный ответ на лекарственные средства для лечения БА; примерно у 50% детей с этой патологией наблюдается зеркальное расположение органов
Сосудистое кольцо	Часто устойчивое шумное дыхание; неудовлетворительный ответ на лекарственные средства для лечения БА

Таблица 6-2 (окончание). Распространенные дифференциальные диагнозы для БА у детей в возрасте 5 лет и младше

Патологическое состояние	Типичные проявления
Бронхолегочная дисплазия	Ребенок рожден недоношенным; очень низкая масса тела при рождении; нуждается в длительной искусственной вентиляции легких или кислородной терапии; затруднения дыхания присутствуют с рождения
Иммунодефицит	Рецидивирующая лихорадка и инфекции (включая нереспираторные); отсутствие прибавки массы тела

рассмотреть и исключить альтернативные причины, которые могут приводить к появлению свистящих хрипов, кашля и дыхательной недостаточности (табл. 6-2) [401].

Ключевые показания для направления ребенка в возрасте 5 лет и младше на дальнейшие диагностические исследования

Любой из следующих признаков указывает на наличие альтернативного диагноза и на необходимость проведения дальнейшего обследования.

- Отсутствие прибавки массы тела.
- Проявление симптомов в первые месяцы жизни или в очень раннем возрасте (особенно в сочетании с отсутствием прибавки массы тела).
- Рвота, связанная с респираторными симптомами.
- Постоянные свистящие хрипы.
- Отсутствие ответа на лекарственные средства для контроля БА.
- Отсутствие связи симптомов со стандартными провоцирующими факторами, такими как вирусные ИВДП.
- Очаговые легочные или сердечно-сосудистые симптомы или синдром «барабанных палочек».
- Гипоксемия вне связи с вирусным заболеванием.

ЧАСТЬ В. ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Цели лечения БА у маленьких детей схожи с таковыми у взрослых пациентов:
 - Достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности.
 - Минимизация риска обострений БА, нарушений развития легких и возникновения побочных эффектов, связанных с лекарственными средствами.
- Эпизоды свистящих хрипов у маленьких детей изначально следует лечить ингаляционными короткодействующими β_2 -агонистами независимо от того, был ли установлен диагноз БА.
- Необходимо назначить пробное лечение препаратом для контроля заболевания, если характер симптомов указывает на наличие БА, а респираторные симптомы не поддаются контролю и/или возникают частые или тяжелые эпизоды свистящих хрипов.
- Прежде чем принимать решение о продолжении лечения, следует проанализировать ответ на него. Если ответа на терапию не наблюдается, рассмотрите вероятность альтернативного диагноза.
- Выбор ингаляционного устройства должен основываться на возрасте и способностях ребенка. Предпочтительным устройством является дозированный аэрозольный ингалятор под давлением со спейсером, с лицевой маской для детей младше 4 лет и мундштуком для большинства детей в возрасте 4–5 лет.
- Следует оценивать необходимость терапии БА как можно чаще, так как у многих маленьких детей рецидивируют схожие с БА симптомы.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Как и в других возрастных группах, цели лечения БА следующие.

- Достижение хорошего контроля симптомов и поддержание нормального уровня активности.

- Минимизация риска в будущем; это означает снижение риска возникновения приступов БА, поддержание показателей функции внешнего дыхания и развития легких на уровне, как можно более близком к норме, а также сведение к минимуму побочных эффектов лекарственных средств.

Поддержание нормального уровня активности особенно важно для маленьких детей, поскольку участие в игре имеет большое значение для их нормального социального и физического развития. Важно также учитывать цели родителей/опекунов, так как они могут отличаться от общепринятых медицинских целей.

Цели контроля БА достигаются при помощи сотрудничества между родителями/опекунами и командой врачей-профессионалов и осуществляются в рамках следующего цикла.

- *Оценка* (диагноз, контроль симптомов, факторы риска, техника ингаляции, соблюдение предписанного режима терапии, предпочтения пациента).
- *Коррекция лечения* (лекарственные средства, нефармакологические стратегии и воздействие на модифицируемые факторы риска).
- *Оценка ответа*, включая оценку эффективности лекарственных средств и наличия побочных эффектов.

Это осуществляется в сочетании со следующими мероприятиями.

- Обучение родителя/опекуна, а также ребенка (в зависимости от возраста ребенка).
- Обучение навыкам эффективного использования ингаляторов и стимулирование к хорошему соблюдению предписанного режима терапии.
- Мониторинг симптомов родителем/опекуном.
- Письменный план действий при БА.

ОЦЕНКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Что означает термин «контроль бронхиальной астмы»?

Контроль БА означает степень контроля проявлений БА на фоне лечения или без него [14, 48]. Он включает в себя два компонента (табл. 6-3): течение БА у ребенка в предыдущие 4 нед (контроль симптомов) и то, как БА может повлиять на состояние ребенка в будущем (риск в будущем). У маленьких детей, как и у пациентов старшего возраста, рекомендуется осуществлять мониторинг как контроля симптомов, так и рисков в будущем (уровень доказательности D). У маленьких детей оценка показателей функции внешнего дыхания для мониторинга контроля БА невозможна. Обоснование необходимости мониторинга обоих аспектов контроля БА представлено в главе 2 (раздел «Оценка риска неблагоприятных исходов в будущем»).

Оценка уровня контроля симптомов бронхиальной астмы

Определение удовлетворительного контроля симптомов у детей в возрасте 5 лет и младше является проблематичным. Медицинские работники почти полностью зависят от сведений, предоставляемых членами семьи и опекунами, которые могут не понимать, как часто ребенок испытывает симптомы БА или что симптомы со стороны органов дыхания представляют собой неконтролируемую БА. Объективных методов измерений

Таблица 6-3. Оценка контроля БА у детей в возрасте 5 лет и младше по GINA

А. Контроль симптомов		Уровень контроля симптомов БА		
В прошедшие 4 нед наблюдались ли у пациента		Хорошо контролируются	Частично контролируются	Не контролируются
• Симптомы БА в дневное время в течение более нескольких минут, более 1 раза в неделю?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ни одного пункта из перечисленных	1–2 пункта из перечисленных	3–4 пункта из перечисленных
• Любые ограничения физической активности, обусловленные БА (бегают/играет меньше, чем другие дети, легко устает при прогулке/во время игры)?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
• Потребность* в препарате неотложной помощи больше 1 раза в неделю?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
• Пробуждения или кашель по ночам, обусловленные БА?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

Таблица 6-3 (окончание). Оценка контроля БА у детей в возрасте 5 лет и младше по GINA

Б. Риск неблагоприятных исходов БА в будущем
<p><i>Факторы риска возникновения обострений БА в ближайшие несколько месяцев</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Неконтролируемые симптомы БА • Одно или более серьезных обострений за прошлый год • Начало обычного сезона обострений у ребенка (особенно осенью) • Воздействие следующих факторов: табачного дыма; загрязнения воздуха на улице или в помещении; аллергенов в помещении (например, клещи домашней пыли, тараканы, домашние животные, плесень), особенно в сочетании с вирусной инфекцией [411] • Значительные психологические или социально-экономические проблемы, касающиеся ребенка или семьи • Неудовлетворительная приверженность терапии препаратом для контроля заболевания или неправильная техника ингаляции
<p><i>Факторы риска фиксированного ограничения воздушного потока</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Тяжелая БА, несколько госпитализаций • Наличие бронхита в анамнезе
<p><i>Факторы риска побочных эффектов, связанных с применением лекарственных средств</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Системные: частые курсы ПГКС; высокие дозы ИГКС и/или сильнодействующие ИГКС • Местные: умеренные/высокие дозы ИГКС или сильнодействующие ИГКС; неправильная техника ингаляции; отсутствие защиты кожи или глаз при применении ИГКС с помощью небулайзера или спейсера с лицевой маской

* Исключая препараты неотложной помощи, принимаемые перед физической нагрузкой.

Примечание. Эта классификация контроля симптомов БА, разработанная GINA, соответствует «текущему контролю» в педиатрическом отчете GINA за 2009 г. [3]. Перед повышением интенсивности терапии следует убедиться, что симптомы вызваны БА и что у ребенка имеют место хорошая техника ингаляции и хорошая приверженность терапии.

для проведения оценки контроля симптомов у детей младше 4 лет валидировано не было, хотя для детей в возрасте 4–11 лет разработан тест контроля БА в детском возрасте [62].

В табл. 6-3 представлена рабочая схема для оценки контроля БА у детей в возрасте 5 лет и младше, основанная на текущем экспертном мнении. Она включает в себя оценку симптомов, уровня активности ребенка и необходимости терапии неотложной помощи, а также оценку факторов риска нежелательных исходов (уровень доказательности D).

Оценка риска неблагоприятных исходов в будущем

Изучение связи между контролем симптомов и риском неблагоприятных исходов в будущем, таких как обострения (см. табл. 6-3), у маленьких детей было недостаточным. Хотя обострения могут возникать у детей после нескольких месяцев кажущегося хорошим контролем симптомов, риск выше, если в текущий момент наблюдается неудовлетворительный контроль симптомов.

Также следует избегать риска вреда в будущем, вызванного избыточными дозами ИГКС или системных ГКС. Его можно минимизировать путем назначения необходимой терапии в наименьшей дозе, которая обеспечивает надлежащий контроль симптомов и низкое количество обострений. Рост ребенка следует измерять и записывать по крайней мере 1 раз в год. Если ИГКС применяется с помощью лицевой маски или небулайзера, кожу на носу и вокруг рта следует очищать сразу после ингаляции, чтобы избежать местных побочных эффектов, таких как стероидная сыпь (покраснение и атрофия).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ И СНИЖЕНИЯ РИСКА

Выбор лекарственных средств для детей в возрасте 5 лет и младше

Хороший контроль БА может быть достигнут у большинства маленьких детей с помощью стратегии фармакологического вмешательства [412]. Она должна разрабатываться в сотрудничестве членов семьи/опекуна с врачом. Как и у детей более старшего возраста и у взрослых, у маленьких детей терапия лекарственными средствами обеспечивает только один компонент контроля БА; другие ключевые компоненты включают в себя образование, обучение навыкам обращения с ингалятором, приверженность терапии, нефармакологические стратегии, включающие контроль окружающей среды в тех случаях, когда это возможно, регулярный мониторинг и анализ состояния пациента (см. следующие разделы настоящей главы).

При назначении лечения для маленьких детей следует ответить на следующие общие и индивидуальные вопросы (см. табл. 3-2).

- Каков «предпочтительный» вариант лекарственной терапии на каждой ее ступени для контроля симптомов БА и минимизации риска в будущем? Решение этого вопроса основывается на данных по эффективности и

безопасности препарата, полученных в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, а также в наблюдательных исследованиях.

- Чем этот конкретный ребенок отличается от «среднестатистического» ребенка с БА в плане:
 - ответа на предшествующее лечение;
 - предпочтений родителей (цели, убеждения и опасения по поводу лекарственных средств);
 - практических вопросов (стоимость, техника ингаляции и приверженность терапии)?

Следующие рекомендации по лечению детей в возрасте 5 лет и младше основаны на доступной доказательной базе и на мнении экспертов. Доказательная база ограничена, так как в большинстве клинических исследований в данной возрастной группе не описывался характер симптомов у пациентов и в разных исследованиях использовались различные переменные и различные определения обострений.

Рекомендуется ступенчатый подход к лечению (см. рис. 6-2), основанный на характере симптомов, риске возникновения обострений и побочных эффектов, а также ответе на начальное лечение. В обычной ситуации лечение включает в себя долгосрочное ежедневное использование препаратов для контроля заболевания, позволяющих добиться хорошего контроля БА, а также препаратов неотложной помощи для купирования симптомов по потребности. Выбор ингалятора также является важным фактором (табл. 6-5).

Кому из детей следует назначать постоянную терапию, направленную на контроль заболевания?

Периодические или эпизодические свистящие хрипы любой степени тяжести могут представлять собой изолированный эпизод свистящего дыхания, вызванный вирусом, эпизод сезонной или вызванной аллергией БА или нераспознанной неконтролируемой БА. *Начальное* лечение свистящих хрипов идентично для всех этих случаев – КДБА каждые 4–6 ч по потребности в течение одного или более дней до исчезновения симптомов. Дальнейшее лечение собственно острых эпизодов свистящих хрипов описано ниже. Однако существует неопределенность в отношении использования других препаратов у таких детей, особенно в случаях, когда природа эпизода не ясна. В целом применяются следующие принципы.

- Если характер симптомов указывает на диагноз БА (см. табл. 6-1) и респираторные симптомы не поддаются контролю (см. табл. 6-3) и/или эпизоды свистящих хрипов возникают часто (например, три или более эпизодов за сезон), то следует начать регулярную терапию, направленную на контроль заболевания (см. рис. 6-2, ступень 2), и оценить ответ на нее (уровень доказательности D). Регулярная терапия, направленная на контроль заболевания, может также быть показана детям с менее частыми, но более тяжелыми эпизодами свистящих хрипов, вызванными вирусной инфекцией (уровень доказательности D).
- Если в отношении диагноза БА существуют сомнения, а ингаляционную терапию КДБА приходится проводить часто, например чаще чем каждые 6–8 нед, то следует рассмотреть возможность проведения пробной терапии, направленной на контроль заболевания, чтобы выяснить, связаны ли наблюдаемые симптомы с БА (уровень доказательности D).

Решение назначить терапию, направленную на контроль заболевания, а также выбор варианта терапии важно обсудить с родителями или опекунами ребенка. Их следует поставить в известность как об относительной пользе и риске терапии, так и о важности сохранения нормального уровня активности для физического и социального развития ребенка.

Ступени терапии для контроля симптомов бронхиальной астмы и минимизации риска в будущем у детей в возрасте 5 лет и младше

Терапия БА у маленьких детей основана на ступенчатом подходе (см. рис. 6-2), с корректировкой интенсивности лечения в сторону увеличения или уменьшения для достижения хорошего контроля симптомов и минимизации риска развития обострений и побочных эффектов, связанных с применением лекарственных средств, в будущем. Следует постоянно проводить повторную оценку потребности в терапии, направленной на контроль заболевания. Более подробная информация в отношении лекарственных средств для лечения БА у детей в возрасте 0–5 лет представлена в приложении к главе 5, часть С.

Необходимые мероприятия перед рассмотрением повышения интенсивности терапии, направленной на контроль заболевания

Если контроль симптомов плохой и/или обострения сохраняются в течение 3 мес, несмотря на проведение адекватной терапии, направленной на контроль заболевания, то *прежде чем рассматривать какое-либо повышение интенсивности терапии*, следует предпринять следующие шаги.

Рис. 6-2. Ступенчатый подход к долгосрочному лечению БА у детей в возрасте 5 лет и младше

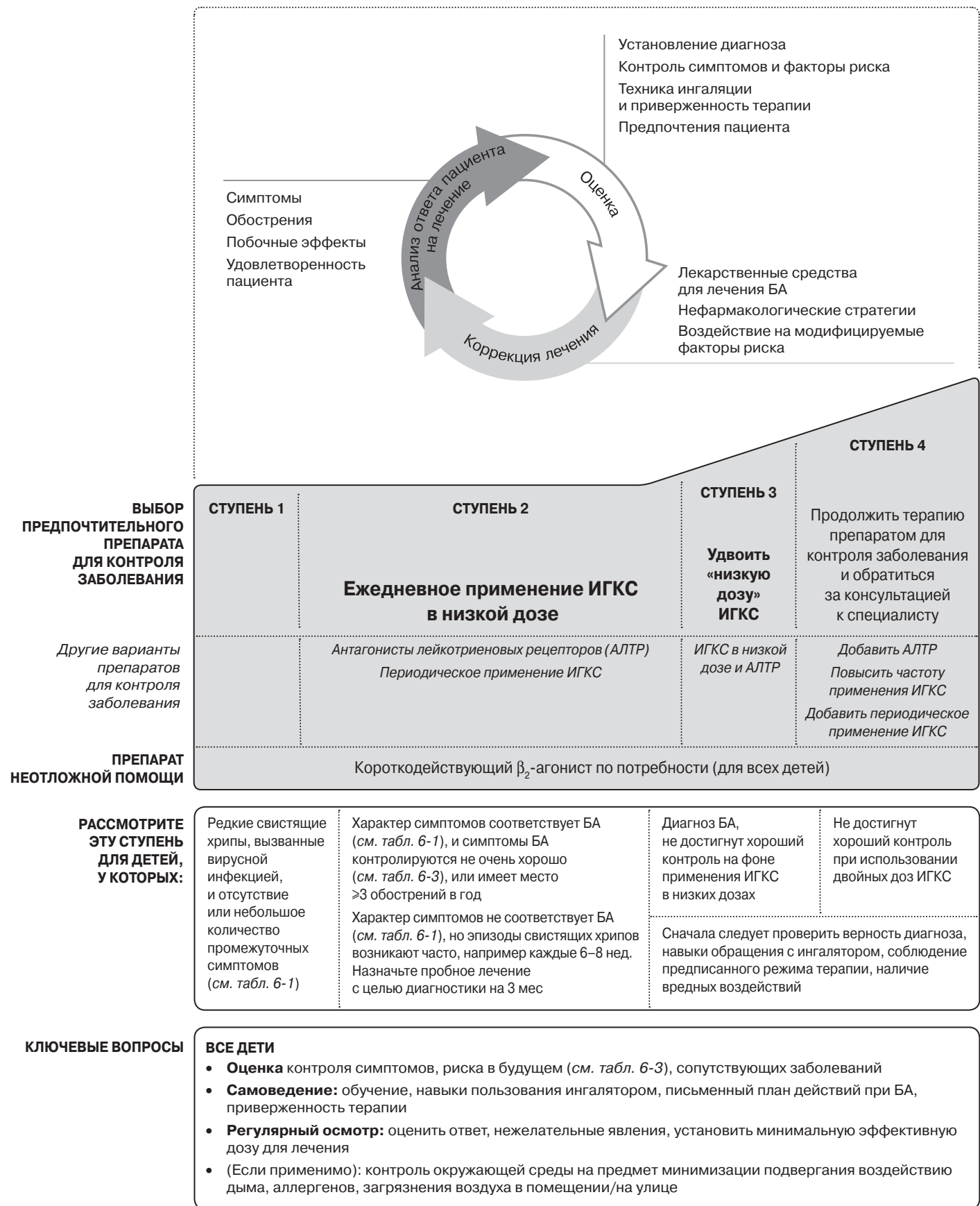


Таблица 6-4. Низкие ежедневные дозы ИГКС у детей в возрасте 5 лет и младше

Лекарственный препарат	Низкая ежедневная доза, мкг
Беклометазона дипропионат (ГФА)	100
Будесонид	
ДАИ под давлением + спейсер	200
небулайзер	500
Флутиказона пропионат (ГФА)	100
Циклесонид	160
Мометазона фураат	Исследование у пациентов в возрасте младше 4 лет не проводилось
Триамцинолона ацетонид	Исследование у пациентов этой возрастной группы не проводилось

Примечание. Эта таблица не является таблицей клинической эквивалентности. Низкой ежедневной дозой считается та доза, при применении которой не наблюдалось клинических нежелательных явлений в исследованиях, включавших в себя оценку безопасности. Обозначения: ГФА – гидрофторалкановый пропеллент.

- Необходимо убедиться, что симптомы обусловлены БА, а не сопутствующим или альтернативным заболеванием (см. табл. 6-2). При наличии сомнений в диагнозе необходимо обратиться за консультацией к специалисту.
- Следует проверить и скорректировать технику ингаляции.
- Необходимо подтвердить хорошую приверженность терапии в отношении назначенной дозы.
- Следует выяснить, имеются ли факторы риска, такие как воздействие аллергенов или табачного дыма (см. табл. 6-3).

СТУПЕНЬ 1: короткодействующий β_2 -агонист по потребности

Предпочтительный вариант: ингаляционный короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) по потребности

Всем детям со свистящими хрипами для купирования симптомов должна быть назначена терапия ингаляционным КДБА (уровень доказательности D), хотя эта терапия эффективна не у всех детей. Для выбора ингаляционного устройства см. табл. 6-5.

Другие варианты

Пероральная терапия бронхолитиками не рекомендуется из-за более медленного начала действия и более высокой частоты побочных эффектов в сравнении с ингаляционными КДБА (уровень доказательности D). Для детей с периодическими свистящими хрипами, вызванными вирусным заболеванием, при отсутствии симптомов в промежутке между заболеваниями, у которых ингаляции КДБА являются недостаточно эффективными, можно рассмотреть возможность периодической терапии ИГКС [305, 413, 414] (см. часть С «Лечение обострений бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше»), но в связи с риском побочных эффектов этот вариант следует рассматривать только в том случае, если врач убежден, что терапия будет применяться надлежащим образом.

СТУПЕНЬ 2: начальная терапия, направленная на контроль заболевания, с КДБА по потребности

Предпочтительный вариант: регулярное ежедневное применение ИГКС в низких дозах плюс КДБА по потребности

Регулярное ежедневное применение ИГКС в низких дозах (табл. 6-4) рекомендуется в качестве предпочтительной начальной терапии для контроля БА у детей в возрасте 5 лет и младше (уровень доказательности A) [415–417]. Это первоначальное лечение следует назначать на срок по крайней мере 3 мес для определения его эффективности в отношении достижения хорошего контроля симптомов БА.

Другие варианты

У маленьких детей с персистирующей БА регулярная терапия препаратами АЛТР в сравнении с плацебо умеренно снижает проявления симптомов и уменьшает потребность в ПГКС [418]. У маленьких детей с рецидивирующими свистящими хрипами, вызванными вирусной инфекцией, регулярное применение АЛТР в некоторых случаях улучшает исход БА в сравнении с приемом плацебо, но не уменьшает частоту госпитализаций, количество курсов преднизолона и число дней без проявлений симптомов (уровень доказательности A) [419]. Для детей дошкольного возраста с частыми свистящими хрипами, вызванными вирусными инфекциями, и с

преходящими симптомами БА можно рассмотреть вариант эпизодического приема ИГКС (приема по потребности) [420, 421], но сначала следует назначить пробную постоянную терапию ИГКС.

СТУПЕНЬ 3: дополнительный препарат для контроля заболевания с КДБА по потребности

Если через 3 мес начальной терапии ИГКС в низкой дозе не удастся достичь контроля симптомов или если обострения всё еще сохраняются, *перед тем как рассматривать любое повышение интенсивности терапии*, необходимо проверить следующее.

- Убедиться, что симптомы обусловлены БА, а не сопутствующим или альтернативным заболеванием (см. табл. 6-2).
- Проверить и скорректировать технику ингаляции.
- Подтвердить хорошую приверженность терапии в отношении назначенной дозы.
- Выяснить, имеются ли факторы риска, такие как воздействие аллергенов или табачного дыма (см. табл. 6-3).

Предпочтительный вариант: умеренная доза ИГКС (удвоить «низкую» ежедневную дозу)

Удвоение ежедневной низкой дозы ИГКС может быть наилучшим вариантом (уровень доказательности С). Ответ у пациента необходимо оценить через 3 мес.

Другие варианты

Можно рассмотреть такой вариант, как добавление АЛТР к низким дозам ИГКС, на основании данных, полученных у детей более старшего возраста (уровень доказательности D).

СТУПЕНЬ 4: продолжение терапии, направленной на контроль заболевания, и направление на консультацию к специалисту

Предпочтительный вариант: следует направить ребенка на консультацию к специалисту и дальнейшее обследование (уровень доказательности D)

Если удвоение начальной дозы ИГКС не обеспечивает достижения и поддержания хорошего контроля БА, необходимо тщательно оценить технику ингаляции и приверженность терапии лекарственным средством, так как с указанными факторами чаще всего отмечаются проблемы в этой возрастной группе. Кроме того, нужно оценить и решить вопрос контроля факторов окружающей среды, если они являются значимыми, и пересмотреть диагноз БА. Ребенок должен быть направлен на консультацию к специалисту, если контроль симптомов останется плохим, и/или обострение сохраняется, или наблюдаются либо подозреваются побочные эффекты, связанные с лечением.

Другие варианты

Наилучший метод лечения для данной популяции не установлен. Если диагноз БА был подтвержден, то необходимо рассмотреть следующие варианты, предпочтительно совместно с консультацией специалиста.

- Дальнейшее повышение дозы ИГКС (возможно, в сочетании с более частым применением препарата) в течение нескольких недель, пока не произойдет улучшение контроля БА (уровень доказательности D).
- Добавление АЛТР, теофиллина или ПГКС в низких дозах (только в течение нескольких недель) до тех пор, пока не будет достигнуто улучшение контроля БА (уровень доказательности D).
- Добавление периодического приема ИГКС к регулярному ежедневному применению ИГКС, если обострения представляют основную проблему (уровень доказательности D).

Необходимость в дополнительной терапии, направленной на контроль заболевания, следует повторно оценивать на каждом визите и применять эту терапию в течение как можно более короткого периода, принимая во внимание связанные с ней потенциальные риски и пользу. Цели лечения и вероятность их достижения следует пересмотреть и обсудить с семьей ребенка/опекуном; возможно, придется смириться с устойчивыми симптомами БА определенной степени, чтобы избежать применения избыточных и вредных доз лекарственных средств.

Для этой возрастной группы имеется недостаточно данных по эффективности и безопасности ингаляционных препаратов с комбинацией ИГКС/ДДБА, чтобы рекомендовать их использование.

ОЦЕНКА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ И ЕЕ КОРРЕКТИРОВКА

Во время каждого визита необходимо оценивать контроль симптомов БА и факторы риска (см. табл. 6-3), а также побочные эффекты. Рост ребенка следует измерять каждый год или чаще. У значительной доли детей

Таблица 6-5. Выбор ингаляционного устройства для детей в возрасте 5 лет и младше

Возраст, годы	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
0–3	Дозированный ингалятор под давлением плюс специальный спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–5	Дозированный ингалятор под давлением плюс специальный спейсер с мундштуком	Дозированный ингалятор под давлением плюс специальный спейсер с лицевой маской или небулайзер с мундштуком или лицевой маской

в возрасте 5 лет и младше сходные с БА симптомы разрешаются [422–424], в связи с чем необходимость в постоянной терапии, направленной на контроль заболевания, следует оценивать регулярно (например, каждые 3–6 мес) (уровень доказательности D). Если терапия была прекращена, то следует запланировать визит последующего наблюдения через 3–6 нед, чтобы проверить, не отмечалось ли повторение симптомов, возможно, потребуется возобновление терапии (уровень доказательности D).

В данной возрастной группе могут наблюдаться значительные сезонные вариации симптомов и обострений. Для детей с сезонными симптомами, у которых планируется прекратить ежедневную долгосрочную терапию препаратами для контроля заболевания (например, через 4 нед после завершения сезона), родителю/опекуну следует предоставить письменный план действий при БА, в котором описываются специфические признаки обострения БА, лекарственные средства, которые следует принимать для их лечения, а также сведения о том, когда и каким образом необходимо обращаться за медицинской помощью.

ВЫБОР ИНГАЛЯЦИОННОГО УСТРОЙСТВА

Ингаляционная терапия – краеугольный камень в лечении БА у детей в возрасте 5 лет и младше. Дозированный аэрозольный ингалятор под давлением (ДАИД) с клапанным спейсером (с лицевой маской или без нее, в зависимости от возраста ребенка) является предпочтительной системой доставки препарата [425] (см. табл. 6-5) (уровень доказательности A). Эта рекомендация основана на исследованиях β_2 -агонистов. Спейсер должен иметь документированную эффективность для маленьких детей. Доза за один прием может значительно варьировать в зависимости от спейсера, поэтому необходимо учитывать эту информацию при переходе с одного спейсера на другой.

Единственной возможной техникой ингаляции у маленьких детей является обычное дыхание. Оптимальное количество дыхательных движений, необходимых для опустошения спейсерного устройства, зависит от дыхательного объема ребенка, а также от объема «мертвого» пространства и рабочего объема спейсера. Обычно достаточно 5–10 дыхательных движений для ингаляции препарата после активации устройства. Способ применения спейсера может в значительной мере влиять на количество доставленного препарата.

- Объем спейсера может оказывать комплексное влияние на количество препарата, доступного для ингаляции, в зависимости от назначенного препарата и применяемого ДАИ. У маленьких детей могут использоваться спейсеры любых объемов, но теоретически спейсерное устройство с меньшим объемом (<350 мл) имеет преимущество у совсем маленьких детей.
- Для проведения одной ингаляции следует однократно активировать ДАИД, встряхивая ингалятор между дозами. Многократные впрыски доз в спейсер перед ингаляцией могут значительно уменьшить количество вдыхаемого препарата.
- Задержка между впрыскиванием препарата в спейсер и ингаляцией может уменьшить количество доступного лекарственного средства. Этот показатель варьирует в зависимости от спейсера, но чтобы пациент получил максимальный объем препарата, ингаляцию следует начинать как можно скорее после впрыска. Если ребенку помогают делать ингаляцию врач или родители/опекун, то они должны активировать ДАИД, только когда ребенок готов и спейсер находится у него во рту.
- Если используется лицевая маска, то она должна быть плотно надета на нос и рот ребенка, чтобы избежать потери препарата.
- Следует убедиться, что клапан двигается, когда ребенок дышит через спейсер.
- На некоторых пластиковых спейсерах может накапливаться статический заряд, который притягивает частицы препарата и уменьшает попадание препарата в легкие. Этот заряд можно снизить путем очистки спейсера моющим средством (без промывания) с последующим высушиванием устройства на воздухе, но со временем он может накапливаться снова. Спейсеры, изготовленные из антистатических материалов или металла, менее подвержены этой проблеме. Если пациент или врач имеет при себе новый plástico-

вый спейсер для неотложной помощи, то его следует регулярно промывать моющим средством (например, ежемесячно) для уменьшения статического заряда.

Небулайзеры – единственная реальная альтернативная система доставки препарата, применяются у той меньшей части детей, которых нельзя научить эффективному использованию спейсерного устройства. Если небулайзер используется для доставки ИГКС, то его следует применять с мундштуком, чтобы избежать попадания лекарственного средства в глаза.

ОБУЧЕНИЕ САМОВЕДЕНИЮ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ РОДИТЕЛЕЙ/ОПЕКУНОВ МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ

Обучение самоведению БА должно быть проведено членам семьи и опекунам детей в возрасте 5 лет и младше, у которых наблюдаются свистящие хрипы, когда есть подозрение, что этот симптом обусловлен БА. Образовательная программа должна включать в себя:

- базовые пояснения о БА и факторах, которые оказывают на нее влияние;
- обучение правильной технике ингаляции;
- информацию о важности соблюдения ребенком предписанного режима терапии;
- письменный план действий при БА.

Решающее значение для успешной образовательной программы по контролю БА имеет сотрудничество между родителями/опекунами и медицинскими работниками, с высоким уровнем понимания задач лечения ребенка и интенсивным последующим наблюдением (уровень доказательности D) [15].

Письменный план действий при бронхиальной астме

Письменный план действий при БА должен быть предоставлен членам семьи/опекунам всех детей с БА, включая детей в возрасте 5 лет и младше (уровень доказательности D). Было продемонстрировано, что планы действий, разработанные в рамках сотрудничества между лицом, проводившим инструктаж по лечению БА, медицинским работником и семьей, приносят пользу у детей старшего возраста [426], однако их применение активно не изучалось у детей в возрасте 5 лет и младше. Письменный план действий при БА должен включать в себя:

- описание того, как родитель или опекун может понять, когда контроль симптомов ухудшается;
- лекарственные средства, которые следует применять;
- сведения о том, когда и как нужно обращаться за медицинской помощью, включая номера телефонов служб, по которым следует обращаться в чрезвычайных ситуациях (например, кабинет врача общей практики, отделения неотложной помощи и больницы, служба скорой помощи и круглосуточные аптеки). Подробная информация по лечению, которое можно провести в домашних условиях, представлена в части С «Лечение обострений бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше».

ЧАСТЬ С. ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 5 ЛЕТ И МЛАДШЕ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Ранние признаки обострений у маленьких детей могут включать в себя более выраженные симптомы; усиление кашля, особенно в ночное время; сонливость или сниженную переносимость физических нагрузок; нарушение повседневной деятельности, включая кормление; а также неудовлетворительный ответ на препарат неотложной помощи.
- Следует предоставить письменный план действий при БА родителям/опекунам маленьких детей с БА, чтобы они могли распознать серьезный приступ, начать лечение и не пропустить момент, когда требуется срочная госпитализация.
 - Начальная терапия в домашних условиях осуществляется с использованием ингаляционного короткодействующего β_2 -агониста (КДБА) с оценкой состояния через 1 ч или раньше.
 - Родители/опекуны должны обращаться за неотложной медицинской помощью, если у ребенка наблюдается острое ухудшение состояния, сонливость, отсутствие реакции на начальную терапию бронхолитиками или если общее состояние ребенка ухудшается, особенно у детей в возрасте младше 1 года.

- За медицинской помощью следует обратиться в тот же день, если ингаляции КДБА требуются чаще чем каждые 3 ч или в течение периода, превышающего 24 ч.
- В пользу начала применения ПГКС по инициативе родителей имеются только слабые доказательства.
- Действия в отношении детей, доставленных к врачу общей практики или в отделение неотложной помощи с обострением БА.
 - Оценить тяжесть обострения, начав терапию КДБА (2–6 ингаляций каждые 20 мин в течение первого часа) и кислородом (для поддержания сатурации на уровне 94–98%).
 - Рекомендуются немедленная госпитализация, если у пациента отсутствует ответ на ингаляционные КДБА в течение 1–2 ч; если ребенок не может говорить или пить или если у него отмечается втяжение межреберных промежутков либо цианоз; если ресурсы для оказания помощи в домашних условиях являются недостаточными; если сатурация составляет <92% при дыхании атмосферным воздухом.
 - Назначить пероральный преднизолон в дозе 1–2 мг/кг/сут на период до 5 дней до максимальной дозы 20 мг/сут у детей в возрасте от 0 до 2 лет и 30 мг/сут у детей в возрасте от 3 до 5 лет.
- У детей, которые перенесли обострение БА, отмечается повышенный риск обострений в будущем. Следует организовать последующее наблюдение в течение 1 нед после обострения, чтобы спланировать текущее лечение БА.

ДИАГНОСТИКА ОБОСТРЕНИЙ

Приступы или обострения БА у детей в возрасте 5 лет и младше определяются как острое или подострое ухудшение контроля симптомов, достаточное для того, чтобы вызвать ухудшение состояния или представлять риск для здоровья, и требующее обращения к врачу или терапии системными ГКС. Иногда их называют «эпизодами».

Ранние симптомы обострения могут включать в себя любой из перечисленных признаков.

- Острое или подострое повышение интенсивности свистящих хрипов и одышки.
- Усиление кашля, особенно когда ребенок спит.
- Сонливость или сниженная переносимость физических нагрузок.
- Нарушение повседневной деятельности, включая кормление.
- Неудовлетворительный ответ на препарат неотложной помощи.

В исследовании у детей в возрасте 2–5 лет сочетание усиленного кашля и свистящих хрипов в дневное время и применения β_2 -агонистов в ночное время являлось сильным прогностическим фактором угрозы обострения (возникло 1 день спустя) на групповом уровне. Эта комбинация позволила предсказать примерно 70% обострений с низкой частотой ложноположительных результатов – 14%. Напротив, ни один симптом по отдельности не предсказывал угрозу обострения БА [427].

Симптомы со стороны верхних дыхательных путей часто предшествуют обострению БА, что указывает на важную роль вирусных ИВДП в стимуляции обострений у многих, хотя и не у всех детей с БА.

НАЧАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Начальное лечение включает в себя план действий, позволяющий членам семьи или опекунам ребенка распознать обострение БА и начать лечение, распознать, когда состояние тяжелое, определить, когда требуется срочное лечение в условиях стационара, и предоставляющий рекомендации по последующему наблюдению (уровень доказательности D). План действий должен содержать специфическую информацию о медицинских препаратах и дозах, а также о том, когда и как обращаться за медицинской помощью.

Необходимость срочного оказания медицинской помощи

Родители/опекуны должны знать, что следует обратиться за срочной медицинской помощью, если:

- у ребенка наблюдается острое ухудшение состояния;
- симптомы у ребенка не разрешаются быстро при ингаляции бронхолитика;
- период улучшения состояния после ингаляции КДБА становится всё более коротким;
- ребенку в возрасте младше 1 года требуется многократная ингаляция КДБА в течение нескольких часов.

Таблица 6-6. Первоначальная оценка обострения БА у детей 5 лет и младше

Симптомы	Легкие	Тяжелые*
Нарушение сознания	Отсутствует	Возбуждение, спутанность сознания или сонливость
Оксиметрия при поступлении (SaO ₂)**	>95%	<92%
Речь***	Предложения	Слова
Частота пульса	<100 уд/мин	>200 уд/мин (0–3 года) >180 уд/мин (4–5 лет)
Центральный цианоз	Отсутствует	Скорее всего присутствует
Интенсивность свистящих хрипов	Переменная	Дыхательные шумы могут не прослушиваться

* Любой из этих признаков указывает на тяжелое обострение БА.

** Перед терапией кислородом или бронхолитиком.

*** Следует учитывать нормальные показатели развития ребенка.

Обозначения: SaO₂ – сатурация артериальной крови.

Начальное лечение в домашних условиях

Ингаляционный КДБА, применяемый с использованием маски или спейсера, и оценка ответа на лечение

Родитель/опекун должен начать терапию с двух ингаляций КДБА (200 мкг сальбутамола или его эквивалента), используя одну дозу за один раз, через спейсер с лицевой маской или без нее (уровень доказательности D). Процедуру следует повторить еще 2 раза с интервалом 20 мин, если потребуется. Ребенок должен находиться под наблюдением членов семьи/опекуна, и если наблюдается улучшение состояния, то следует сохранять атмосферу спокойствия и поддержки в течение 1 ч или более. Необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью, если отмечаются любые из описанных выше признаков; или в тот же день, если для купирования симптомов требуется более 6 ингаляций КДБА в течение первых 2 ч, или если состояние ребенка не улучшилось через 24 ч.

Применение пероральных или ингаляционных ГКС по инициативе членов семьи/опекуна

Несмотря на то что в некоторых регионах мира практикуется подход, когда терапия ПГКС начинается по инициативе членов семьи/опекунов, доказательная база в отношении его пользы при лечении обострений БА у детей в домашних условиях является слабой [428–432]. В некоторых исследованиях использовались ИГКС в высоких дозах (1600 мкг/сут, предпочтительно разделенные на 4 дозы в течение дня) на период до 10 дней с началом терапии при первых признаках ИВДП или обострения [305, 413, 414, 433, 434, 421]. Однако в связи с высокой вероятностью возникновения побочных эффектов, особенно если терапия продолжается необоснованно долго или используется часто, члены семьи ребенка должны применять ПГКС или высокие дозы ИГКС только в тех случаях, когда медицинский работник убежден, что лекарственные средства будут применяться соответствующим образом и ребенок будет находиться под пристальным наблюдением на предмет развития побочных эффектов.

ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СИСТЕМЕ ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ ИЛИ В СТАЦИОНАРЕ

Оценка степени тяжести обострения

Одновременно с началом терапии следует провести краткую оценку анамнеза и физикальное обследование (табл. 6-6). Наличие любых факторов риска тяжелых обострений, представленных в табл. 6-6, является указанием на необходимость неотложной помощи и немедленной госпитализации (уровень доказательности D). Сатурация по данным пульсоксиметрии <92% на момент осмотра (до терапии кислородом или бронхолитиками) ассоциирована с большой частотой осложнений и высокой вероятностью госпитализации; сатурация 92–95% также связана с более высоким риском [319]. Возбуждение, сонливость и спутанность сознания являются признаками церебральной гипоксемии. Отсутствие дыхательных шумов при аускультации указывает на минимальную вентиляцию, недостаточную для возникновения и выявления свистящих хрипов.

Для оценки тяжести обострений БА у детей было разработано несколько клинических шкал, таких как PRAM (Preschool Respiratory Assessment Measure – Респираторная шкала для детей дошкольного возраста) и PASS (Pediatric Asthma Severity Score – Шкала тяжести БА у пациентов детского возраста) [435].

Показания для немедленной госпитализации

Дети с признаками серьезного обострения, которое не разрешается в течение 1–2 ч, несмотря на многократные ингаляции КДБА с использованием ПГКС или без него, должны быть госпитализированы для на-

Таблица 6-7. Показания для немедленной госпитализации у детей в возрасте 5 лет и младше

Немедленная госпитализация показана, если у ребенка с БА в возрасте 5 лет и младше наблюдаются ЛЮБЫЕ из следующих симптомов
<ul style="list-style-type: none"> • При начальной или последующей оценке <ul style="list-style-type: none"> ◦ Ребенок не может разговаривать или пить ◦ Цианоз ◦ Втяжение межреберных промежутков ◦ Сатурация <92% при дыхании атмосферным воздухом ◦ Отсутствие дыхательных шумов при аускультации • Отсутствие ответа на начальную терапию бронхолитиками <ul style="list-style-type: none"> ◦ Отсутствие ответа на 6 ингаляций КДБА (2 отдельные ингаляции, повторяются 3 раза) в течение 1–2 ч ◦ Стойкое тахипноэ*, несмотря на три ингаляции КДБА, даже если у ребенка наблюдаются клинические признаки улучшения • Социальная среда, не позволяющая проводить лечение обострения БА, или неспособность родителя/опекуна осуществлять лечение обострения БА в домашних условиях

* Нормальная частота дыхания: <60 в 1 мин у детей от 0 до 2 мес; <50 в 1 мин у детей от 2 до 12 мес; <40 в 1 мин у детей от 1 до 5 лет.

блюдения и дальнейшего лечения (уровень доказательности D). Другие показания включают в себя остановку дыхания или ее угрозу, отсутствие возможности наблюдения дома или в кабинете врача и возобновление тяжелого обострения в течение 48 ч (особенно если пациенту уже была проведена терапия ПГКС). Кроме того, следует обратиться за медицинской помощью на раннем этапе для детей в возрасте младше 2 лет, так как повышается риск обезвоживания и дыхательной недостаточности (табл. 6-7).

Неотложная терапия и начальная лекарственная терапия

Кислород

Следует провести немедленную коррекцию гипоксемии с помощью подачи кислорода через лицевую маску, поддерживая сатурацию на уровне 94–98% (уровень доказательности A). Чтобы избежать гипоксемии при изменениях терапии, у детей с острым ухудшением состояния следует начать немедленную терапию кислородом и КДБА (2,5 мг сальбутамола или его эквивалента, разведенные в 3 мл стерильного физиологического раствора), вводимыми через небулайзер с кислородом в качестве рабочего газа (если это возможно). Эти мероприятия не следует откладывать, и их можно начинать до того, как будет завершена полная оценка.

Терапия бронхолитиками

Изначальную дозу КДБА можно ввести с помощью ДАИ со спейсером и маской или мундштуком, или с помощью небулайзера с воздухом в качестве рабочего газа, или, если сатурация является низкой, с помощью небулайзера с кислородом в качестве рабочего газа (как описано выше). У большинства детей использование ДАИ со спейсером предпочтительно, так как для доставки бронхолитика такой ингалятор более эффективен, чем небулайзер [425, 436] (уровень доказательности A). Первоначальная доза КДБА составляет две ингаляции сальбутамола (100 мкг на ингаляцию) или его эквивалента, за исключением случаев тяжелого обострения БА, когда следует сделать шесть ингаляций. При применении небулайзера рекомендуется использовать раствор сальбутамола в дозе 2,5 мг. Частота введения доз зависит от ответа на терапию через 1–2 ч (см. ниже).

У детей с умеренными и тяжелыми обострениями и неудовлетворительным ответом на начальное лечение КДБА к терапии может быть добавлен ипратропия бромид в виде двух доз по 80 мкг (или 250 мкг при применении через небулайзер) каждые 20 мин только в течение 1 ч [437].

Магния сульфат

Роль магния сульфата для детей в возрасте 5 лет и младше еще не установлена, поскольку в этой возрастной группе проведено мало исследований. Небулизированный изотонический магния сульфат может рассматриваться как дополнение к стандартной терапии небулизированным сальбутамолом и ипратропием в первый час лечения у детей в возрасте старше 2 лет с обострением БА (например, сатурация <92%, см. табл. 6-6), особенно у тех, у которых продолжительность симптомов составляет <6 ч [438]. Также применялся внутривенный магния сульфат в разовой дозе 40–50 мг/кг (максимум 2 г) путем медленной инфузии (20–60 мин).

Оценка ответа на терапию и дополнительная терапия бронхолитиками

Дети с тяжелым обострением БА должны находиться под наблюдением в течение по крайней мере 1 ч после начала терапии. В этот период можно планировать дальнейшую терапию.

Таблица 6-8. Начальное лечение обострений БА у детей в возрасте 5 лет и младше

Терапия	Доза и способ введения
Кислородная терапия	24% кислород вводится с помощью лицевой маски (обычно 1 л/мин) для обеспечения сатурации 94–98%
Короткодействующий β_2 -агонист	2–6 ингаляций сальбутамола с помощью спейсера или 2,5 мг сальбутамола с помощью небулайзера каждые 20 мин в течение первого часа*, затем повторно оценить тяжесть состояния. Если симптомы сохраняются или возникают снова, следует назначить дополнительно 2–3 ингаляции в час. Следует госпитализировать пациента, если требуется более 10 ингаляций за 3–4 ч
Системные ГКС	Дать начальную дозу перорального преднизолона (1–2 мг/кг до максимальной дозы 20 мг для детей младше 2 лет; 30 мг для детей 2–5 лет) ИЛИ внутривенный метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг каждые 6 ч в 1-й день
Дополнительные возможности в первый час лечения	
Ипратропия бромид	У детей с умеренными и тяжелыми обострениями 2 ингаляции ипратропия бромида по 80 мкг (или 250 мкг при применении небулайзера) каждые 20 мин в течение только 1 ч
Магния сульфат	Рассмотреть возможность введения 3 доз изотонического магния сульфата (150 мг) через небулайзер в первый час лечения для детей в возрасте ≥ 2 лет с тяжелыми обострениями (см. табл. 6-6)

* Если проведение ингаляций невозможно, то следует внутривенно болюсно ввести тербуталин в дозе 2 мкг/кг в течение 5 мин с последующей непрерывной инфузией в дозе 5 мкг/кг/ч [439] (уровень доказательности C). Ребенок должен находиться под пристальным наблюдением, и дозу следует корректировать, ориентируясь на клиническое улучшение и побочные эффекты. Информация по дополнительной и текущей терапии, включая терапию, направленную на контроль заболевания, приведена ниже.

- Если симптомы сохраняются после первоначального применения бронхолитика: еще 2–6 дозы сальбутамола (в зависимости от тяжести симптомов) могут быть введены через 20 мин после первой дозы и повторяться с 20-минутными интервалами в течение 1 ч. При отсутствии ответа в течение 1 ч или более раннем ухудшении состояния требуются срочная госпитализация и назначение короткого курса ПГКС (уровень доказательности D).
- Если симптомы улучшились в течение 1 ч, но возобновляются через 3–4 ч: дозы бронхолитиков ребенку можно вводить более часто (2–3 дозы каждый час), а также необходимо использовать ПГКС. Ребенку, возможно, будет необходимо оставаться в отделении неотложной помощи, или, если ребенок находится дома, то он должен быть под наблюдением членов семьи/опекуна и должна быть доступна неотложная медицинская помощь. Дети, у которых нет ответа на введение 10 доз ингаляционных КДБА в течение 3–4 ч, должны быть госпитализированы (уровень доказательности D).
- Если симптомы быстро разрешаются после начальной ингаляции бронхолитика и не рецидивируют в течение 1–2 ч: дальнейшая терапия может не потребоваться. Дальнейшую терапию КДБА можно проводить каждые 3–4 ч (вплоть до общей дозы 10 ингаляций за 24 ч), и если симптомы сохраняются дольше 1 дня, показаны другие типы лечения, включая ИГКС или пероральные ГКС (уровень доказательности D), как изложено в табл. 6-8.

Дополнительная терапия

Если для лечения обострения требуется терапия в дополнение к используемому КДБА, варианты, доступные для детей в этой возрастной группе, включают в себя ИГКС, краткий курс ПГКС и/или АЛТР. Однако клиническая польза этих вмешательств, особенно в отношении таких конечных точек, как госпитализация и долгосрочный исход, невысока.

Продолжение терапии, направленной на контроль заболевания (если она назначена)

Дети, которым была назначена поддерживающая терапия ИГКС, АЛТР или их комбинацией, должны продолжать получать назначенную им дозу препарата при обострении и после него (уровень доказательности D).

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Детям, ранее не получавшим ИГКС, можно назначить начальную дозу ИГКС, в 2 раза превышающую низкую ежедневную дозу, указанную в табл. 6-4, и продолжать ее прием в течение нескольких недель или месяцев (уровень доказательности D). В некоторых исследованиях использовались высокие дозы ИГКС (1600 мкг/сут, предпочтительно разделенные на 4 дозы в течение дня и применявшиеся в течение 5–10 дней), так как это может снизить потребность в приеме ПГКС [305, 413, 414, 433, 434]. Однако следует учитывать возможность раз-

вития побочных эффектов при применении высоких доз ИГКС, и ребенок должен находиться под пристальным наблюдением. В небольшом исследовании с участием детей более старшего возраста у пациентов, которые уже получали ИГКС, удвоение дозы не было эффективным [303]; исследования с участием детей в возрасте 5 лет и младше отсутствуют. Этот подход следует применять индивидуально и всегда осуществлять регулярное последующее наблюдение (уровень доказательности D).

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

В одном из исследований было выявлено, что у детей в возрасте от 2 до 5 лет с периодическими свистящими хрипами, вызванными вирусной инфекцией, краткий курс пероральных АЛТР (в течение 7–20 дней, начатый при появлении признаков ИВДП или при первых симптомах БА) уменьшает выраженность симптомов, снижает использование ресурсов здравоохранения и сокращает время перерыва в работе в связи с уходом за ребенком у родителей/опекунов [440]. Напротив, в другом исследовании не было выявлено значительного влияния курса АЛТР на число дней без обострений (первичная конечная точка), использование ПГКС, использование ресурсов здравоохранения, качество жизни или количество госпитализаций у детей как с положительным API (прогностический индекс развития БА), так и без него. Однако выраженность ограничения активности и беспокойства, связанного с симптомами, значительно снизилась, особенно у детей с положительным API [441].

Пероральные глюкокортикостероиды

В настоящее время детям с тяжелыми обострениями рекомендуется терапия ПГКС, эквивалентная дозе преднизолона 1–2 мг/кг/сут, с максимальной дозой 20 мг/сут для детей в возрасте младше 2 лет и 30 мг/сут для детей в возрасте 2–5 лет (уровень доказательности A) [442], несмотря на то что в некоторых исследованиях не было продемонстрировано какой-либо пользы от более раннего применения этих препаратов (например, родителями) в период увеличения выраженности свистящих хрипов (уровень доказательности D) [428–431, 443, 444]. Достаточным для большинства детей является 3–5-дневный курс, который может быть резко преран (уровень доказательности D).

Вне зависимости от того, какое лечение получает пациент (ГКС или АЛТР), необходимо тщательно контролировать тяжесть симптомов. Чем раньше будет начата терапия относительно времени начала симптомов, тем больше вероятность того, что последующее обострение будет менее тяжелым или его удастся предотвратить.

Выписка и последующее наблюдение после обострения

На момент выписки состояние ребенка должно быть стабильным (например, он не должен находиться в постели и должен быть способен принимать пищу и пить без проблем).

Дети, у которых недавно наблюдались обострения БА, находятся в группе высокого риска возникновения эпизодов в будущем и нуждаются в последующем наблюдении. Целью является достижение полного выздоровления, установление причины обострения и, если необходимо, обеспечение соответствующей поддерживающей терапии и приверженности лечению (уровень доказательности D).

Перед выпиской ребенка из отделения неотложной помощи или стационара члены семьи/опекуны должны получить следующие рекомендации и информацию (все пункты соответствуют уровню доказательности D).

- Инструкции по распознаванию признаков рецидива и ухудшения течения БА. Следует установить факторы, которые способствовали обострению, и в будущем использовать стратегию избегания этих факторов.
- Индивидуальный письменный план действий, включающий подробную информацию по доступной службе неотложной помощи.
- Тщательная оценка техники ингаляции.
- Дальнейшие рекомендации по лечению, поясняющие, что:
 - КДБА должны применяться по потребности, но при этом следует регистрировать ежедневную потребность в препаратах, чтобы обеспечить ее снижение со временем до уровня, применявшегося до обострения;
 - при необходимости следует начать применение ИГКС (в дозе, в 2 раза превышающей низкую начальную дозу, приведенную в табл. 6-4, в течение первого месяца после выписки, с последующей коррекцией по потребности) или продолжить их применение у пациентов, которые ранее получали препарат для контроля заболевания.
- Необходимо иметь достаточное количество КДБА и, если требуется, ПГКС, ИГКС или АЛТР, необходимое для завершения курса лечения.
- Необходимо запланировать визит последующего наблюдения в течение 2–7 дней и еще один в течение 1–2 мес, в зависимости от клинического, социального и практического контекста обострения.

Глава 7.

**Первичная
профилактика
бронхиальной астмы**

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Развитие и персистенция БА определяются взаимодействием генов и окружающей среды. У детей существует «окно неблагоприятных возможностей» в период внутриутробного развития и в раннем возрасте, но количество интервенционных исследований в этой области ограничено.
- Для интервенционных стратегий, включающих избегание воздействия аллергенов:
 - стратегии, направленные на отдельный аллерген, были неэффективными;
 - многокомпонентные стратегии могут быть эффективными, но наиболее существенные компоненты не идентифицированы.
- Существующие рекомендации, основанные на высококачественной доказательной базе или консенсусе экспертов, включают:
 - избегание воздействия табачного дыма в окружающей среде в течение беременности и первого года жизни ребенка;
 - поощрение родов через естественные пути;
 - поощрение грудного вскармливания в связи с его общей пользой для здоровья (не обязательно для профилактики БА);
 - избегание по возможности использования парацетамола (ацетаминофена) и антибиотиков широкого спектра действия в первый год жизни.

ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма обычно считается гетерогенным заболеванием, возникновение и персистенция которого обусловлены генно-средовыми взаимодействиями. Наиболее важные из этих взаимодействий могут наблюдаться в раннем возрасте и даже в период внутриутробного развития. Имеется консенсус экспертов по поводу того, что существует «окно неблагоприятных возможностей» в течение беременности и в первые месяцы жизни, когда факторы окружающей среды могут повлиять на развитие БА. Многие факторы окружающей среды, как биологические, так и социологические, могут играть важную роль в развитии БА. Данные в поддержку роли факторов риска окружающей среды сфокусированы на таких факторах, как питание, аллергены (ингаляционные и пищевые), поллютанты (особенно табачный дым), микроорганизмы и психосоциальные факторы. Дополнительная информация о факторах, способствующих развитию БА, включая профессиональную БА, приведена в приложении к главе 2.

«Первичная профилактика» – это предупреждение возникновения заболевания. В настоящем разделе приведены сведения о первичной профилактике у детей. Информация о стратегиях предупреждения профессиональной БА приведена в части D главы 3 (раздел «Лечение бронхиальной астмы в особых популяциях или в особых условиях») и в обзорных статьях [28].

ПРОФИЛАКТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Питание

Грудное вскармливание

Несмотря на большое количество исследований, в которых сообщается о благоприятном воздействии грудного вскармливания на профилактику БА, результаты являются противоречивыми, и при консультировании семей следует проявлять осторожность в отношении утверждения, что грудное вскармливание предотвращает БА [445]. Грудное вскармливание уменьшает количество эпизодов свистящих хрипов в ранний период жизни; тем не менее это не предупреждает развитие хронической БА (уровень доказательности D). Независимо от воздействия на развитие БА грудное вскармливание следует поощрять в связи с другими его преимуществами (уровень доказательности A).

Витамин D

Витамин D может поступать с пищей, пищевыми добавками или вырабатываться под воздействием солнечных лучей. Систематический обзор когортных исследований, исследований типа случай–контроль и перекрестных исследований позволил установить, что прием матерью витаминов D и E сопровождался более низким риском развития обструктивных заболеваний легких у детей [446].

Отсроченное начало приема твердой пищи

Начиная с 1990-х годов многие национальные педиатрические учреждения и общества рекомендуют откладывать начало приема твердой пищи, особенно у детей с высоким риском развития аллергии. Действующие руководства не рекомендуют строгий отказ от таких продуктов [253], но для окончательного решения этого вопроса необходимо проведение проспективных исследований с тщательным контролем.

Пробиотики

Метаанализ продемонстрировал недостаточный уровень доказательности, для того чтобы рекомендовать прием пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний (БА, ринит, экзема или пищевая аллергия) [447].

Ингаляционные аллергены

Для возникновения и/или развития БА сенсibilизация к ингаляционным воздушным аллергенам помещения в целом является более существенной, чем сенсibilизация к внешним аллергенам. Существует прямая связь между воздействием аллергенов клещей домашней пыли и сенсibilизацией к этим аллергенам [448, 449], связь с аллергенами животных более сложная. В некоторых исследованиях было обнаружено, что воздействие аллергенов домашних животных связано с повышенным риском сенсibilизации к таким аллергенам [450, 451], а также развития БА и возникновения свистящих хрипов [452, 453]. Напротив, в некоторых исследованиях наблюдалось *снижение* риска развития аллергии при воздействии аллергенов домашних животных [454, 455]. При анализе данных более 22 000 детей школьного возраста из 11 возрастных групп в Европе не было выявлено связи между наличием домашних животных в доме в раннем возрасте ребенка и более высокой или низкой частотой развития БА у детей [456]. В целом имеется недостаточно сведений для того, чтобы рекомендовать какие-либо меры по снижению или увеличению подверженности детей в пренатальном периоде или раннем возрасте воздействию обычных аллергенов, включая аллергены домашних животных, для профилактики аллергий и БА.

В проведенных в Великобритании когортных исследованиях были получены некоторые данные, требующие осмысления. По данным метаанализа, при изучении вмешательств, направленных на уменьшение воздействия одного аллергена, не было выявлено существенного их влияния на развитие БА, однако при проведении комплексных противоаллергенных мероприятий, как, например, в исследованиях Isle of Wight study [457], Canadian Asthma Primary Prevention Study [458] и Prevention of Asthma in Children study [459], отмечалось снижение риска БА у детей младше 5 лет [460]. В двух исследованиях при проведении комплексных противоаллергенных мероприятий у детей старше 5 лет наблюдался существенный защитный эффект как до, так и после 5 лет [457, 461]. В Isle of Wight study был продемонстрирован продолжительный благоприятный эффект контроля воздействия аллергенов на раннем этапе жизни, вплоть до 18 лет [462]; тем не менее, какой именно компонент мероприятий был важен и каков специфический механизм изменений, остается неизвестным.

Поллютанты

Курение матери во время беременности является наиболее прямым путем пренатального внешнего воздействия табачного дыма [463]. По данным метаанализа, курение во время беременности оказывает сильное воздействие на детей в раннем возрасте, тогда как курение матери после родов оказывает существенное воздействие только на развитие БА у детей в более старшем возрасте [464].

Воздействие поллютантов окружающей среды, например при местожительстве возле крупной автодороги, связано с повышением риска развития БА [465], хотя в одном исследовании утверждается, что этот фактор может иметь значение только для детей, которые одновременно подвергаются воздействию табачного дыма во время беременности матери и в младенческом возрасте [466].

Воздействие микроорганизмов

«Гипотеза гигиены» и недавно выдвинутые «гипотеза микрофлоры» и «гипотеза биологического разнообразия» [467] предполагают, что взаимодействие человека с микрофлорой может быть полезным в плане профилактики БА. Например, у детей, которые выросли на фермах, где есть скотный двор, и употребляли некипяченое молоко, риск развития БА ниже в сравнении с другими детьми [468]. Риск развития БА также ниже у детей, у которых в спальнях имеет место высокий уровень продуцируемого бактериями липополисахаридного эндотоксина [469, 470]. Аналогичным образом, у детей, в доме с которыми живут две или более собаки или кошки, менее вероятно возникновение аллергии, чем у детей, у которых нет собак или кошек [455]. Воздействие на младенца вагинальной микрофлоры матери во время родов также может быть благоприятным; наибольшему

Таблица 7-1. Рекомендации по первичной профилактике БА у детей 5 лет и младше

На вопросы родителей о том, как снизить риск развития БА у их детей, можно предоставить следующие рекомендации

- Дети не должны подвергаться воздействию табачного дыма во время беременности или после родов
- Следует делать выбор в пользу родов через естественные пути, если это возможно
- Рекомендуется грудное вскармливание, которое оказывает благоприятный эффект не только в плане профилактики аллергии и БА, но и в целом
- Следует избегать применения антибиотиков широкого спектра в первый год жизни

риску развития БА подвержены дети, рожденные путем кесарева сечения, в сравнении с детьми, рожденными естественным путем [471]. Способ родов может стать причиной различий в микрофлоре кишечника у младенцев [472].

Лекарственные средства

Прием антибиотиков во время беременности, в младенческом и раннем детском возрасте был связан с развитием БА в более поздние периоды жизни [473–475], хотя не во всех исследованиях эта связь наблюдалась [476]. Прием анальгетиков, парацетамола (ацетаминофена) может быть ассоциирован с развитием БА как у детей, так и у взрослых [477], а их частое применение беременными женщинами сопровождалось развитием БА у их детей [478].

Психосоциальные факторы

Социальная среда, в которой находится ребенок, также может способствовать развитию БА и влиять на степень ее тяжести. Стресс матери, который сохраняется от рождения до младшего школьного возраста ребенка, имеет связь с повышением риска развития БА у детей [473].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В ответ на вопросы родителей о том, как снизить риск развития БА у их детей, можно дать обобщенные рекомендации, представленные в табл. 7-1, которые основаны на результатах когортных и наблюдательных исследований.

Существует заинтересованность в изучении других стратегий профилактики БА на основании известных закономерностей. Например, инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом, ассоциируется с последующим развитием рецидивирующих свистящих хрипов, а профилактическое лечение недоношенных детей моноклональным антителом паливизумабом в виде инъекций 1 раз в месяц (для профилактики инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом) ассоциируется со снижением частоты возникновения рецидивирующих свистящих хрипов в первый год жизни [479].

Вероятно, наиболее важно обеспечить благоприятную поддерживающую обстановку, способствующую снижению стресса и помогающую семьям сделать подходящий для них выбор.

Глава 8.

Внедрение стратегий лечения бронхиальной астмы в системы здравоохранения

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для того чтобы усовершенствовать лечение БА и улучшить исход заболевания у пациентов, необходимо не только разрабатывать, но и распространять и внедрять на национальном и местном уровне рекомендации, основанные на доказательствах, а также интегрировать их в клиническую практику.
- Рекомендации по внедрению стратегий лечения БА основываются на большом количестве успешных программ во всем мире.
- Для внедрения требуется основанная на доказательствах стратегия, в которой участвуют профессиональные группы и заинтересованные лица и которая должна учитывать местные культурные и социально-экономические условия.
- Следует оценивать соотношение стоимость–эффективность таких программ, чтобы принимать решения об их продолжении или модификации.
- Адаптация к местным условиям и внедрение стратегий лечения БА проводятся с помощью разработанных для этого инструментов.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с экспоненциальным ростом публикаций медицинских исследований необходим синтез научных данных с практикой, для того чтобы ориентировать организаторов и работников здравоохранения на предоставление медицинской помощи соответственно доказательной медицине. Если лечение БА проводится в соответствии с рекомендациями, основанными на доказательствах, то исход заболевания улучшается [123, 480, 481]. «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» представляет собой базовый документ для медицинских работников для обоснования основных целей лечения БА и действий, позволяющих добиться этих целей в полном объеме, а также для оказания помощи в достижении стандартов качества в лечении БА.

Недавний переход на строгие методы разработки клинических рекомендаций, таких как GRADE [2], и использование методик ADAPTE [482] и других аналогичных подходов к адаптации этих рекомендаций к местным условиям на уровне стран и регионов способствовали снижению необъективности при разработке программ

Рис. 8-1. Подход к внедрению «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы»

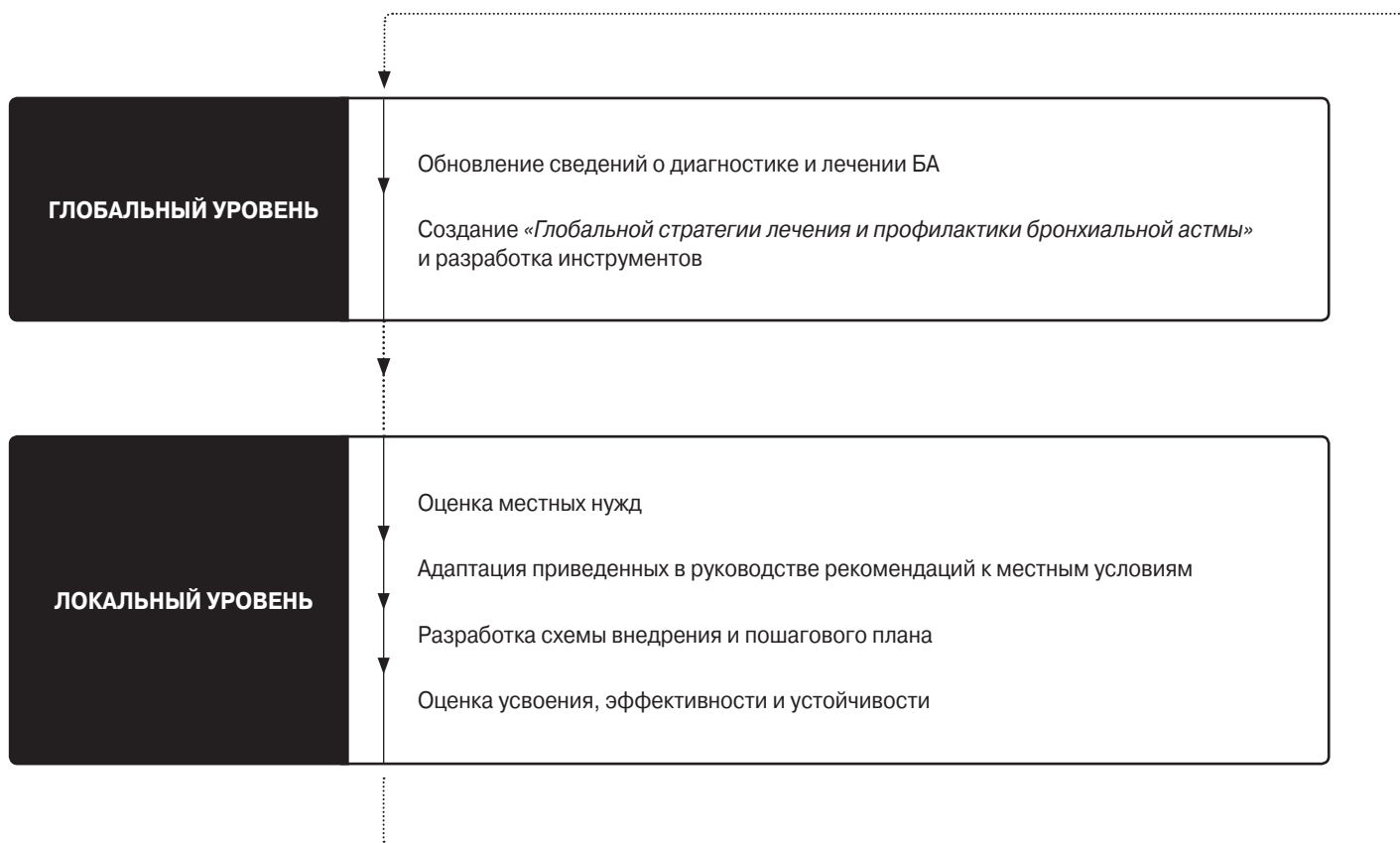


Таблица 8-1. Важнейшие элементы, необходимые для внедрения стратегии в области здравоохранения

Этапы по внедрению стратегии по борьбе с БА в систему здравоохранения
<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание междисциплинарной рабочей группы 2. Оценка текущего статуса оказания помощи при БА, ее недостатки и существующие нужды 3. Выбор материала для внедрения, согласование основных целей, идентификация ключевых рекомендаций для диагностики и лечения и адаптация их к местным условиям или среде 4. Выявление факторов, препятствующих и способствующих внедрению 5. Выбор схемы внедрения и ее стратегические компоненты 6. Разработка пошагового плана внедрения <ul style="list-style-type: none"> ○ Выбор целевых популяций и исходов, поддающихся оценке ○ Выявление местных ресурсов, способствующих внедрению ○ Создание временного графика ○ Распределение задач между членами рабочей группы ○ Оценка исходов 7. Постоянная оценка прогресса и результатов, чтобы определить, нуждается ли стратегия в модификации

Таблица 8-2. Примеры барьеров для внедрения доказательных рекомендаций

Сотрудники системы здравоохранения	Пациенты
Недостаточное знание рекомендаций Отсутствие согласия с рекомендациями или ожидания того, что они окажутся эффективными Сопротивление переменам Внешние барьеры (организационные, политика в области здравоохранения, финансовые ограничения) Отсутствие времени и ресурсов Медико-правовые проблемы	Низкая медицинская грамотность Недостаточное понимание БА и способов ее лечения Отсутствие согласия с рекомендациями Культурные и экономические барьеры Влияние других пациентов Отношения, убеждения, предпочтения, страхи и заблуждения

лечения БА во всем мире. Адаптация клинических рекомендаций к местным условиям с помощью методики GRADE является дорогостоящей и зачастую требует квалификации, недоступной на местном уровне. Кроме того, для поддержания должного уровня рекомендаций требуется их регулярный пересмотр, включающий в себя оценку доступности лекарственных средств и внедрение новых доказательных данных, что является сложной задачей [483]. Более того, в целом количество доказательств высокого качества, на которых основывается большое количество узловых пунктов решений в подробных клинических рекомендациях, ограничено, особенно в развивающихся странах.

АДАПТАЦИЯ И ВНЕДРЕНИЕ ПРАКТИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Внедрение стратегий лечения БА может проводиться на национальном, региональном и местном уровнях [484]. Оптимальным является внедрение с помощью междисциплинарной группы с большим количеством участников и использованием благоприятных с точки зрения стоимости–эффективности методов передачи знаний [484–486]. Каждая инициатива по внедрению должна учитывать характер местной системы здравоохранения и ее ресурсы (например, человеческие ресурсы, инфраструктуру, доступные препараты) (рис. 8-1). Более того, цели и стратегии внедрения будут изменяться в разных странах и в пределах страны в зависимости от особенностей экономики, культуры, а также физической и социальной среды. Следует отдавать приоритет стратегии вмешательств со значимым влиянием.

Перед тем как практические клинические рекомендации смогут быть внедрены в местную клиническую практику и станут стандартом лечения, должны быть сделаны специальные шаги, особенно в условиях недостаточности ресурсов. Отдельные этапы представлены в табл. 8-1, а подробное описание процессов для каждого этапа приведено в приложении к главе 7 GINA, которое размещено на сайте www.ginasthma.org.

ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ И СПОСОБСТВУЮЩИЕ ВНЕДРЕНИЮ

Было описано много факторов, препятствующих и способствующих процедуре внедрения [486–489]. Одни барьеры для внедрения основанных на доказательствах принципов лечения БА связаны с системой оказания

помощи, другие – с поведением пациента (табл. 8-2 и см. примеры в приложении к главе 7, табл. 7-1). В частности, на внедрение рекомендаций могут влиять культурные и экономические барьеры.

ОЦЕНКА ПРОЦЕССА ВНЕДРЕНИЯ

Важной частью процесса внедрения является определение способов оценки эффективности программы и любых улучшений качества медицинской помощи (см. приложение к главе 7, табл. А7-3). Кокрановская группа по клинической практике и организации медицинской помощи (Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group, ЕРОС) представила предложения по поводу того, как оценивать эффективность вмешательств [490].

Оценка включает в себя изучение традиционных эпидемиологических параметров, таких как распространенность заболевания и смертность, а также специфическую проверку процесса и исхода в различных секторах системы здравоохранения. Каждая страна должна определить свой минимальный набор данных для проверки медицинских исходов.

КАК GINA МОЖЕТ ПОМОЧЬ ПРОЦЕССУ ВНЕДРЕНИЯ?

GINA помогает процессу адаптации и внедрения рекомендаций, представленных в отчете *«Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы»*, через работу Комитета по распространению и внедрению рекомендаций GINA. Отчет GINA представляет собой ежегодно обновляемое краткое изложение основанных на доказательствах сведений по диагностике, лечению и профилактике БА, которое может использоваться при составлении и адаптации местных рекомендаций. В тех случаях, когда доказательная база является недостаточной, в отчете GINA указаны подходы для рассмотрения спорных факторов. Доступный в интернете набор инструментов для внедрения содержит шаблон и руководство по адаптации и внедрению этих рекомендаций на местном уровне, а также материалы и рекомендации, основанные на успешных примерах разработки практических клинических рекомендаций по лечению БА и их внедрения в различных условиях.

Образовательные материалы и инструменты, основанные на отчете *«Глобальная стратегия по лечению и профилактике бронхиальной астмы»*, представлены в нескольких формах и размещены на сайте GINA (www.ginasthma.org).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. National Heart Lung and Blood Institute N. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHBLI/WHO workshop. 1995:NIH Publication no. 95-3659.
2. Schunemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605-14.
3. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Jr., et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1-17.
4. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
5. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
7. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
8. Levy ML, Quanjer PH, Booker R, et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J* 2009;18:130-47.
9. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in *Lancet* 1999;353:758]. *Lancet* 1999;353:364-9.
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
11. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
13. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
14. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
15. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:193-9.
16. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
17. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
18. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
19. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
20. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:209-14.
21. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. [Erratum in *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1298]. *J Pediatr* 2013;162:813-8.e1.
22. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39:912-8.
23. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. *Prim Care Respir J* 2006;15:228-36.
24. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
25. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
26. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. *Med J Aust* 2010;192:265-71.
27. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.

28. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. [Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. Eur Respir J 2012;39:529-45.
29. Tarlo SM, Malo JL. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. Proc Am Thorac Soc 2009;6:339-49.
30. Levy ML, Nicholson PJ. Occupational asthma case finding: a role for primary care. Br J Gen Pract 2004;54:731-3.
31. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. Allergy 2008;63:387-403.
32. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. Clin Chest Med 2011;32:93-110, ix.
33. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, et al. Underdiagnosed asthma in South Australia. Thorax 2003;58:846-50.
34. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:435-52.
35. Januzzi JL, Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005;95:948-54.
36. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Available from www.goldcopd.org. 2014.
37. Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. Chest 2011;140:1055-63.
38. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. Respir Res 2011;12:127.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. CMAJ 2008;179:1121-31.
40. Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, van Schayck CP. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. Fam Pract 2008;25:86-91.
41. Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? Fam Pract 1999;16:112-6.
42. Montnemery P, Hansson L, Lanke J, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. Fam Pract 2002;19:365-8.
43. Boulet LP. Asthma and obesity. Clin Exp Allergy 2013;43:8-21.
44. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. Respir Med 2013;107:1356-64.
45. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006;15:20-34.
46. English RG, Bachmann MO, Bateman ED, et al. Diagnostic accuracy of an integrated respiratory guideline in identifying patients with respiratory symptoms requiring screening for pulmonary tuberculosis: a cross-sectional study. BMC Pulm Med 2006;6:22.
47. Ait-Khaled N, Enarson DA, Chiang C-Y, Marks G, Bissell K. Management of asthma: a guide to the essentials of good clinical practice. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008.
48. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008;32:545-54.
49. Aroni R, Goeman D, Stewart K, et al. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? J Asthma 2004;41:729-37.
50. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;118:1226-33.
51. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 2011;127:167-72.
52. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. Chest 2012;141:66-72.
53. Pinnock H, Burton C, Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. Prim Care Respir J 2012;21:288-94.
54. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, Colman N. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. Can Respir J 2007;14:105-9.
55. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. Eur Respir J 2010;36:269-76.
56. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Prim Care Respir J 2009;18:41-9.
57. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999;14:902-7.
58. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med 2005;99:553-8.

59. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, The GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100:616-21.
60. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
61. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, Hanlon J, Watson ME, Jhingran P. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:719-23 e1.
62. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
63. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36:1410-6.
64. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics* 2011;127:e737-47.
65. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:833-9 e9.
66. Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:983-8.
67. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index - an outcome measure for use in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:694-701.
68. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:895-902. e1-4.
69. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
70. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
71. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
72. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:61-7.
73. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
74. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002;57:1034-9.
75. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.
76. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
77. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
78. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. *Chest* 2001;119:1011-7.
79. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:820-7.
80. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
81. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.
82. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
83. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
84. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
85. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
86. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids in lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:798-803.

87. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. *Respir Med* 2006;100:1318-36.
88. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. 2004;126:213-9.
89. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26.
90. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.
91. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
92. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
93. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-15.
94. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54:103-7.
95. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
96. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J* 2005;26:36-44.
97. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:647-55.
98. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;126:1875-82.
99. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:490-6.
100. Rosi E, Stendardi L, Binazzi B, Scano G. Perception of airway obstruction and airway inflammation in asthma: a review. *Lung* 2006;184:251-8.
101. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16:226-35.
102. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Arch Dis Child* 1999;80:414-20.
103. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
104. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-4.
105. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005;438:667-70.
106. Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:425-33.
107. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
108. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest* 2002;121:329-33.
109. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Prim Care Respir J* 2012;21:94-100.
110. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
111. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
112. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17.
113. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001117.
114. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9.

115. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
116. Cabana MD, Shish KK, Evans D, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
117. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16:333-48.
118. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ* 2002;325:697-700.
119. Clark NM, Cabana MD, Nan B, et al. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:49-57.
120. Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, Celedon JC. Health literacy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:935-42.
121. Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, et al. Parental numeracy and asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Chest* 2013;144:92-8.
122. Poureslami I, Nimmon L, Doyle-Waters M, et al. Effectiveness of educational interventions on asthma self-management in Punjabi and Chinese asthma patients: a randomized controlled trial. *J Asthma* 2012;49:542-51.
123. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
124. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:104-9.
125. Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, et al. [Cost-effectiveness of an intervention based on the Global Initiative for Asthma (GINA) recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial]. *Med Clin (Barc)* 2005;124:201-6.
126. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
127. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:344-50.
128. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-9.
129. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8.
130. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
131. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for ASThma Treatment ALgorithm studies. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2009;39:478-90.
132. Roche N, Reddel HK, Agusti A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med* 2013;1:e29-e30.
133. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013;1:639-52.
134. Drazen JM. Asthma: the paradox of heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1200-1.
135. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
136. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
137. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
138. Anonymous. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
139. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
140. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med* 2004;98:898-905.
141. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
142. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008418.
143. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002738.

144. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
145. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD002314.
146. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
147. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
148. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database System Rev* 2009:CD005307.
149. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96:432-8.
150. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
151. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:235-42.
152. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57.
153. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003558.
154. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004108.
155. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005535.
156. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD007313.
157. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
158. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
159. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
160. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007949.
161. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1221-7.
162. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD005533.
163. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
164. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003137.
165. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
166. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
167. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
168. Malo JL, Cartier A, Ghezzi H, Trudeau C, Morris J, Jennings B. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. *Respir Med* 1995;89:537-43.
169. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:288-98.
170. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319:87-90.
171. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.

172. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
173. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
174. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
175. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.
176. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1515-26.
177. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
178. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999;54 Suppl 49:68-73.
179. Mintz M, Gilsenan AW, Bui CL, et al. Assessment of asthma control in primary care. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2523-31.
180. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:386-93.
181. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:915-24.
182. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-92.
183. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
184. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
185. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406-12.
186. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326:1115.
187. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med* 2012;172:1365-75.
188. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9:528-34.
189. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100:785-94.
190. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-74; discussion 74-5.
191. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1537-8.
192. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006;100:1479-94.
193. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013;50:302-9.
194. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD009296.
195. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011;105:1815-22.
196. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, van Herwaarden CL, Seydel ER. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. *Patient Educ Couns* 1997;32:S87-95.
197. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785-95.
198. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17.
199. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:325-31.
200. Poureslami IM, Rootman I, Balka E, Devarakonda R, Hatch J, FitzGerald JM. A systematic review of asthma and health literacy: a cultural-ethnic perspective in Canada. *MedGenMed* 2007;9:40.

201. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:97-107.
202. Zeni MB. Systematic review of health literacy in Cochrane database studies on paediatric asthma educational interventions: searching beyond rigorous design. *Int J Evid Based Healthc* 2012;10:3-8.
203. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. *Prim Care Respir J* 2011;20:315-23, 17 p following 23.
204. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:811-6.
205. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010;10:1.
206. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009;124:1513-21.
207. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:225-31, 31 e1-4.
208. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. *Intern Med J* 2012;42:e136-44.
209. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U, Lange P, Harving H, Plaschke PP. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? *J Asthma* 2006;43:701-4.
210. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322:583-5.
211. Clark NM, Shah S, Dodge JA, Thomas LJ, Andridge RR, Little RJ. An evaluation of asthma interventions for preteen students. *J Sch Health* 2010;80:80-7.
212. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001005.
213. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998;35:83-8.
214. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. *Am J Public Health* 1994;84:119-21.
215. Partridge MR, Caress AL, Brown C, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008;63:778-83.
216. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001290.
217. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004107.
218. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007717.
219. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32:S21-33.
220. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
221. Holt S, Masoli M, Beasley R. The use of the self-management plan system of care in adult asthma. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2004;13:19-27.
222. Roberts NJ, Evans G, Blenkhorn P, Partridge MR. Development of an electronic pictorial asthma action plan and its use in primary care. *Patient Educ Couns* 2010;80:141-6.
223. Ring N, Malcolm C, Wyke S, et al. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2007;16:271-83.
224. Halterman JS, Fisher S, Conn KM, et al. Improved preventive care for asthma: a randomized trial of clinician prompting in pediatric offices. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1018-25.
225. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906.
226. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101:2240-7.
227. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648-57.
228. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
229. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.

230. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
231. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.
232. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). *Allergy* 2013;68:425-39.
233. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, Poirier P. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. *Respir Med* 2012;106:651-60.
234. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:508-15 e1-2.
235. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011;171:620-9.
236. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99.
237. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1091-7.
238. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1-5.
239. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-81.
240. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1125-30.
241. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respir Med* 2005;99:1249-57.
242. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med* 2013;75:305-10.
243. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
244. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. *Respir Med* 2012;106:802-10.
245. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
246. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
247. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806. e13.
248. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1049-62.
249. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62 Suppl 84:1-41.
250. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol* 2012;50:1-12.
251. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1350-60.
252. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:693-707.
253. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
254. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
255. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. *Lancet* 2007;369:1130-9.
256. Michaud P-A, Suris JC, Viner R. The adolescent with a chronic condition : epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: WHO; 2007.
257. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. *Allergy* 2008;63:492-505.
258. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:63-80.

259. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-45.
260. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:150-4.
261. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005;95:234-8.
262. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.
263. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Ryan K, George J. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. *J Asthma* 2012;49:474-9.
264. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:34-46.
265. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:681-7.
266. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.
267. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:406-14.
268. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, on behalf of the ADMIT Working Group. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Prim Care Respir J* 2010;19:10-20.
269. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-95.
270. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i57-65.
271. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. *AANA Journal* 2006;74:133-9.
272. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
273. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.
274. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:51-6.
275. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:970-5.
276. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
277. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
278. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
279. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2006;97:105-9.
280. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.
281. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111:547-59.
282. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:11-9.
283. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:693-705.
284. Chipps BE, Zeiger RS, Borish L, et al. Key findings and clinical implications from The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:332-42 e10.
285. Foster JM, Lavoie KL, Boulet L-P. Treatment adherence and psychosocial factors in severe asthma. In: Chung KF, Bel EH, Wenzel SE, eds. *Difficult-to-Treat Severe Asthma*. Sheffield, UK: European Respiratory Society Journals Ltd; 2011:28-49.
286. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention to improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med* 2011;105:1308-15.
287. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149-60.
288. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.

289. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters HE. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
290. Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, Harrison BD. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007;44:219-41.
291. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. *Respir Care* 2007;52:1013-20.
292. Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, Meltzer EO, Murphy KR, Doherty DE. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:47-53.
293. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, Jenkins CR, Reddel HK. "Exasperations" of asthma. A qualitative study of patient language about worsening asthma. *Med J Aust* 2006;184:451-4.
294. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005;12:265-70.
295. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7:1602-9.
296. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-74.
297. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63-7.
298. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:889-93.
299. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:247-52.
300. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007524.
301. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-6.
302. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-5.
303. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998;79:12-7.
304. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28:182-99.
305. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360:339-53.
306. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. 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;180:598-602.
307. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
308. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
309. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. *Chest* 2002;121:1036-41.
310. Pierart F, Wildhaber JH, Vrancken I, Devadason SG, Le Souef PN. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673-8.
311. Chien JW, Ciufo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.
312. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312-7.
313. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* 2011;66:937-41.
314. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39:794-7.
315. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. *Respir Med* 2002;96:950-4.
316. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125:1081-102.

317. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68:11-3.
318. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1321-30.
319. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23:1236-41.
320. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249:2043-6.
321. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, Austin JH. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. *Chest* 1991;100:14-6.
322. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. *Pediatr Emerg Care* 1998;14:181-4.
323. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000;3:686-700.
324. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002;122:160-5.
325. Camargo CA, Jr., Spooner CH, Rowe BH. Continuous versus intermittent beta-agonists in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001115.
326. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J* 1999;13:290-4.
327. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD010179.
328. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
329. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD000195.
330. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002308.
331. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260:527-9.
332. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1:181-4.
333. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000;136:298-303.
334. Krishnan JA, Riekert KA, McCoy JV, et al. Corticosteroid use after hospital discharge among high-risk adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1281-5.
335. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122:624-8.
336. Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, Fisher J, Giraldo P. Two days of dexamethasone versus 5 days of prednisone in the treatment of acute asthma: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2011;58:200-4.
337. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341:324-7.
338. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987;147:2201-3.
339. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, Camargo CA, Jr., Rowe BH. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002316.
340. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-6.
341. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1329-34.
342. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
343. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
344. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172:96.
345. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:432-7.

346. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Gray A, Benger J, Coats T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:293-300.
347. Powell C, Dwan K, Milan SJ, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003898.
348. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia* 2007;62:34-42.
349. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126:1480-9.
350. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011;66:7-11.
351. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:139-47.
352. Peters JI, Shelledy DC, Jones AP, Jr., Lawson RW, Davis CP, LeGrand TS. A randomized, placebo-controlled study to evaluate the role of salmeterol in the in-hospital management of asthma. *Chest* 2000;118:313-20.
353. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilisers. *BMJ* 1996;312:79-82.
354. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996;47:161-8.
355. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004360.
356. Kelly A-M, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respir Med* 2004;98:777-81.
357. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, Linden C, Manno MM. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *J Intensive Care Med* 2003;18:275-85.
358. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. *Can Respir J* 1996;3:322-7.
359. Pollack CV, Jr., Pollack ES, Baren JM, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:934-40.
360. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Can Respir J* 2010;17:25-30.
361. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *Am J Med* 2002;113:371-8.
362. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112:1534-8.
363. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:195-203.
364. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. *Respir Med* 2008;102:1473-82.
365. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126:59-65.
366. van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, Isonaka S, Halbert RJ. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. *Prim Care Respir J* 2004;13:218-21.
367. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. *J Allergy* 2011;2011:861926.
368. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, Del Colle EA, Aroni R, Thien F. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. *Prim Care Respir J* 2012;21:167-73.
369. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
370. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-9.
371. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 2008;63:761-7.
372. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J* 2012;42:83-8.
373. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6:197-219.
374. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013;41:1252-6.

375. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:331-7.
376. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J Asthma* 2011;48:279-85.
377. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, Saynajakangas O, Keistinen T. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. *Clin Respir J* 2013;7:342-6.
378. Weatherall M, Travers J, Shirlcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. *Eur Respir J* 2009;34:812-8.
379. McDonald VM, Simpson JL, Higgins I, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011;40:42-9.
380. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB. The proportional Venn diagram of obstructive lung disease: two approximations from the United States and the United Kingdom. *Chest* 2003;124:474-81.
381. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:627-34.
382. Wardlaw AJ, Silverman M, Siva R, Pavord ID, Green R. Multi-dimensional phenotyping: towards a new taxonomy for airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1254-62.
383. Halbert RJ, Isonaka S. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: integrating diagnostic guidelines for managing chronic respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15:13-9.
384. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73:285-95.
385. Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286-90.
386. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006;73:296-305.
387. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370.
388. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
389. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010;103:98-106.
390. Bisgaard H, Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:723-8.
391. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, Brooke AM, Silverman M. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1738-46.
392. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
393. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008;372:1100-6.
394. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51-9.
395. Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:903-10 e1-7.
396. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
397. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
398. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008;31:974-81.
399. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souef PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr* 2010;99:56-60.
400. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:325-31.
401. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007;251:20, 2-5.
402. Pedersen S. Preschool asthma - not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007;16:4-6.
403. Cano Garcinuno A, Mora Gandarillas I, Group SS. Early patterns of wheezing in asthmatic and nonasthmatic children. *Eur Respir J* 2013;42:1020-8.
404. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, et al. Wheeze phenotypes in young children have different courses during the preschool period. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:256-61.e1.

405. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82, 82.e1-5.
406. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:540-6.
407. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1-17, ix.
408. Van Der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, Van Der Pol P, Merkus PJ. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:291-5.
409. Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. *Allergy* 2013;68:531-8.
410. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
411. Murray CS, Poletti G, Keadze T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82.
412. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113:e87-94.
413. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
414. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990;65:407-10.
415. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
416. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1500-6.
417. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1043-50.
418. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108:E48.
419. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:315-22.
420. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64:1463-71.
421. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365:1990-2001.
422. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1070-6.
423. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. *Acta Paediatr* 1992;81:40-5.
424. Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood - what happens then? *Acta Paediatr* 2006;95:471-8.
425. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
426. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:157-63.
427. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, Bisgaard H. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:626-30.
428. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1988;81:624-9.
429. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996;155:512-6.
430. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pediatrics* 1995;96:224-9.
431. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-8.
432. Vuillermier P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005311.
433. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child* 1993;68:85-7.

434. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr* 1999;88:42-7.
435. Gouin S, Robidas I, Gravel J, Guimont C, Chalut D, Amre D. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. *Acad Emerg Med* 2010;17:598-603.
436. Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, Harnruthakorn C, Sritippayawan S, Samransamruajkit R. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs. jet nebulizer in young children with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:466-72.
437. Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD000060.
438. Powell C, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, et al. Magnesium sulphate in acute severe asthma in children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:301-8.
439. Fuglsang G, Pedersen S, Borgstrom L. Dose-response relationships of intravenously administered terbutaline in children with asthma. *J Pediatr* 1989;114:315-20.
440. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:323-9.
441. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-35 e8.
442. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2001:CD002178.
443. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38.
444. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. *Arch Dis Child* 1986;61:15-9.
445. Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:146-51.
446. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.e1-30.
447. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6471.
448. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144-9.
449. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:782-8.e9.
450. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, NAC Manchester Asthma Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
451. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1047-52.
452. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
453. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2008;63:857-64.
454. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: good or bad? *Current Allergy & Asthma Reports* 2007;7:375-82.
455. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288:963-72.
456. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One* 2012;7:e43214.
457. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58:489-93.
458. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:650-6.
459. Schonberger HJAM, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. *Eur Respir J* 2005;25:660-70.
460. van Schayck OCP, Maas T, Kaper J, Knottnerus AJA, Sheikh A. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1323-8.
461. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49-55.

462. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Nove A, Arshad SH. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. *Thorax* 2012;67:1046-51.
463. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, Roman J, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through 7 nicotinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:695-702.
464. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.
465. Gasana J, Dillikar D, Mendy A, Forno E, Ramos Vieira E. Motor vehicle air pollution and asthma in children: a meta-analysis. *Environ Res* 2012;117:36-45.
466. Sonnenschein-van der Voort AMM, de Kluizenaar Y, Jaddoe VWV, et al. Air pollution, fetal and infant tobacco smoke exposure, and wheezing in preschool children: a population-based prospective birth cohort. *Environmental Health* 2012;11:91.
467. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Org J* 2013;6:3.
468. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
469. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.
470. Karvonen AM, Hyvarinen A, Gehring U, et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1246-56.
471. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
472. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013;185:385-94.
473. Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, Hayglass KT, Becker AB, Macneil B. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:142-7.
474. Marra F, Marra CA, Richardson K, et al. Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma. *Pediatrics* 2009;123:1003-10.
475. Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bonnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr* 2013;162:832-8.e3.
476. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, Weiss ST, Finkelstein JA. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1011-6.
477. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136:1316-23.
478. Evers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:482-9.
479. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.
480. Burgers J, Eccles M. Clinical guidelines as a tool for implementing change in patient care. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2005.
481. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
482. ADAPTE Framework. Available from <http://www.adapte.org>. 2012.
483. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
484. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012;39:1220-9.
485. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ* 1997;157:408-16.
486. Harrison MB, Legare F, Graham ID, Fervers B. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. *CMAJ* 2010;182:E78-84.
487. Partridge MR. Translating research into practice: how are guidelines implemented? *Eur Respir J Suppl* 2003;39:23s-9s.
488. Baiardini I, Braido F, Bonini M, Compalati E, Canonica GW. Why do doctors and patients not follow guidelines? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:228-33.
489. Boulet LP, Becker A, Bowie D, et al. Implementing practice guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. *Can Respir J* 2006;13 Suppl A:5-47.
490. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group (EPoC). Available at <http://epoc.cochrane.org>. 2013.

Справочное медицинское издание

**Глобальная стратегия лечения и профилактики
бронхиальной астмы**

Пересмотр 2014 г.

Перевод с английского под редакцией А.С. Белевского

РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО

Отпечатано в России

