

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА



Профессор кафедры госпитальной терапии №1 МГМСУ
Гороховская Г.Н

Бронхиальная астма (БА)

является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей

**Гетерогенность бронхиальной
астмы проявляется
различными фенотипами
заболевания**

Аллергическая БА

- наиболее легко распознаваемый фенотип
- часто начинается в детстве
- связан с наличием аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия) у пациента или родственников
- исследование индуцированной мокроты до лечения у больных с этим фенотипом часто выявляет эозинофильное воспаление дыхательных путей
- обычно хорошо отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами

Неаллергическая БА

- ⦿ некоторые взрослые имеют БА, не связанную с аллергией
- ⦿ профиль воспаления дыхательных путей у больных с данным фенотипом может быть эозинофильным, нейтрофильным, смешанным или малогранулоцитарным
- ⦿ эти пациенты могут не очень хорошо отвечать на терапию ИГКС.

БА с поздним дебютом

- ⦿ некоторые пациенты, особенно женщины, развивают астму впервые уже во взрослом возрасте
- ⦿ эти больные чаще не имеют аллергии и требуют более высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов или являются относительно рефрактерными к ГКС-терапии

БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей

- ◎ некоторые пациенты с длительным анамнезом БА развивают фиксированную обструкцию дыхательных путей, которая формируется, по-видимому, вследствие ремоделирования бронхиальной стенки.

БА у больных с ожирением

- ◎ некоторые пациенты с ожирением и БА имеют выраженные респираторные симптомы и незначительное эозинофильное воспаление

Эпидемиология

- Сегодня в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой
- Количество официально зарегистрированных больных бронхиальной астмой на территории Российской Федерации составляет 1 283 921 (2007г.) или 0,9%. Однако эти показатели не отражают истинного уровня распространенности данной патологии в России, так как статистическая оценка заболеваемости базируется на показателях, определенных на основе обращаемости населения за медицинской помощью.
- Эпидемиологическая оценка распространенности бронхиальной астмы, основанная на стандартизированных методах изучения по данным экспертов ВОЗ свидетельствует о более высоком уровне заболеваемости в различных регионах мира: от 1% до 18%. (Великобритания – 18%).

- Данные о распространенности бронхиальной астмы в России, полученные с использованием программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), на порядок отличаются от официальной статистики: эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что бронхиальной астмой страдают от 4% до 8% населения России; в детской популяции этот показатель повышается до 5-10%, во взрослой – находится в пределах 5%.
- Почти у половины больных бронхиальная астма начинается в детском возрасте и еще у 30% - в возрасте до 40 лет.

Факторы, влияющие на развитие и проявления бронхиальной астмы

факторы	описание
Внутренние факторы	<ul style="list-style-type: none">• Генетическая предрасположенность к атопии• Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности• Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков; в подростковом и взрослом – у женщин)• Ожирение

факторы	описание
Факторы окружающей среды	<ul style="list-style-type: none">• Аллергены Внутри помещения: клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, аллергены таракана, грибковые аллергены. Вне помещения: пыльца растений, грибковые аллергены.• Инфекционные агенты (преимущественно вирусные)• Профессиональные факторы• Аэрополлютанты Внешние: озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др. Внутри жилища: табачный дым (активное и пассивное курение).• Диета (повышенное потребление продуктов высокой степени обработки, увеличенное поступление омега-6 полиненасыщенной жирной кислоты и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей) и омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы)).

Триггеры БА

Воспалительные факторы



Раздражители

колебания температуры

упражнения



Другие

медикаменты

пища

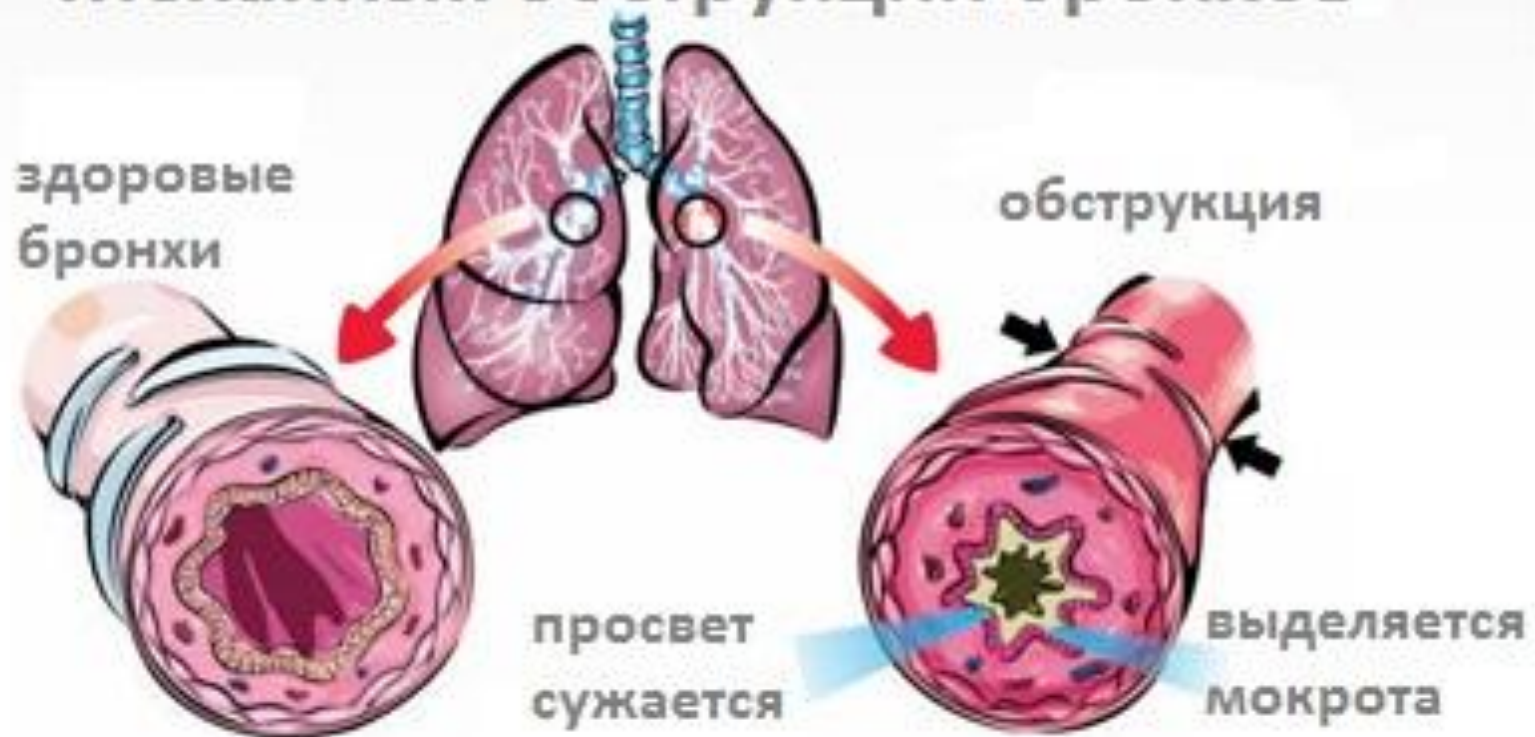
загрязнение



Ключевые положения механизмов развития бронхиальной астмы

- БА характеризуется наличием двух основных патогенетических составляющих – это **персистирующее хроническое воспаление в бронхах** и **бронхиальная гиперреактивность** к различным неспецифическим триггерам
- Хроническое воспаление дыхательных путей неизменно связано с повреждением и восстановлением бронхиального эпителия, что приводит к структурным и функциональным изменениям
- Основным функциональным нарушением при бронхиальной астме является развитие выраженной обструкции бронхов
- Обструкция бронхов обусловлена нарушением тонуса гладкой мускулатуры, а так же отеком бронхиальной стенки и секрецией слизи в просвет бронхов

Механизм обструкции бронхов



Бронхиальная гиперреактивность

- ⦿ Это выраженная реакция бронхов на различные химические, физические и фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц
- ⦿ Клиническое значение: несмотря на то, что наличие гиперреактивности далеко не всегда может свидетельствовать о бронхиальной астме, диагностическая значимость ее определения весьма высока, особенно в сомнительных, диагностически сложных случаях

**Классификация бронхиальной
астмы по степени тяжести
(на основании клинической картины до
начала терапии)**

СТУПЕНЬ 1: Интермиттирующая БА

- ◎ Симптомы реже 1 раза в неделю
- ◎ Короткие обострения
- ◎ Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц
- ◎ ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного
- ◎ Разброс ПСВ или ОФВ₁ $< 20\%$

СТУПЕНЬ 2: Легкая персистирующая БА

- ⦿ Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- ⦿ **Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон**
- ⦿ Ночные симптомы чаще двух раз в месяц
- ⦿ ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должного
- ⦿ Разброс ПСВ или ОФВ₁ 20—30%

СТУПЕНЬ 3: Персистирующая БА средней тяжести

- ⦿ Ежедневные симптомы
- ⦿ Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна
- ⦿ Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю
- ⦿ Ежедневное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия
- ⦿ ОФВ₁ или ПСВ 60—80% от должного
- ⦿ Разброс ПСВ или ОФВ₁ > 30%

СТУПЕНЬ 4:

Тяжелая персистирующая БА

- ⦿ Ежедневные симптомы
- ⦿ Частые обострения
- ⦿ Частые ночные симптомы
- ⦿ Ограничение физической активности
- ⦿ ОФВ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должного
- ⦿ Разброс ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$

**Как определить тяжесть
бронхиальной астмы, когда
пациент получает регулярную
контролирующую терапию?**

Легкая БА

- ◎ это астма, которая хорошо контролируется терапией 1-й и 2-й ступеней, т.е. только изолированным применением КДБА по потребности, или совместно с низкими дозами ИГКС или антилейкотриеновыми препаратами (АЛП), или кромонами (педиатрическая практика и особые показания).

Среднетяжелая БА

- ◎ это астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3, т.е. низкими дозами ИГКС/ДДБА.

Тяжелая БА

- ◎ это астма требующая терапии ступени 4 и 5, т.е. высоких доз ИГКС/ДДБА (4 ступень) и\или таргетной терапии (анти-IgE – терапия), и\или низкими дозами системных стероидов для того чтобы сохранить контроль (5 ступень), или астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию.

Понятие о контроле над БА

Современные цели терапии БА:

- ◎ Достижение и поддержание хорошего контроля симптомов астмы в течение длительного времени
- ◎ Минимизация рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии

Контроль уровня бронхиальной астмы (GINA, 2016)

А. Контроль симптомов астмы		Уровень контроля		
За последние 4-е недели у пациента отмечались:		Хорошо-контролируемая	Частично-контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы чаще, чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>	Ничего из перечисленного 0	1-2 из перечисленного 0	3-4 из перечисленного
Ночные пробуждения из-за бронхиальной астмы	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Потребность в препарате для купирования симптомов чаще, чем 2 раза в неделю	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение активности из-за бронхиальной астмы	ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/>			

В. Факторы риска для неблагоприятных исходов

- Оценивать факторы риска с момента постановки диагноза и периодически, особенно у пациентов с обострениями.
- Функция легких не учитывается при оценке контроля симптомов (но снижение ОФВ₁ учитывается как фактор риска обострений).
- Измерять функцию легких в начале терапии, затем спустя 3-6 месяцев лечения препаратами для длительного контроля с целью определения лучшего персонального ОФВ₁ пациента, и затем периодически для оценки риска.

Потенциально модифицируемые независимые факторы риска обострений БА:

- Неконтролируемые симптомы
- Чрезмерное использование короткодействующий бета-агонистов (>ингалятора 200 доз/месяц)
- Неадекватная терапия ИГКС: не назначались ИГКС; плохая приверженность; неправильная техника ингаляции
- Низкий ОФВ₁, особенно если <60% должного
- Существенные психологические или социально-экономические проблемы
- Контакт с триггерами: курение, аллергены
- Коморбидные состояния: ожирение, риносинуситы, подтвержденная пищевая аллергия
- Эозинофилия мокроты или крови
- Беременность

Другие важные независимые факторы риска обострений:

- Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА
- ≥ 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев

Наличие одного или более из этих факторов повышает риск обострений, даже если симптомы хорошо контролируются

Факторы риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей

- Отсутствие или недостаточная ИГКС терапия
- Экспозиция с: табачным дымом, вредными химическими, профессиональными агентами
- Низкий исходный ОФВ₁, хроническая гиперсекреция слизи, эозинофилия мокроты или крови

Факторы риска для развития нежелательных побочных эффектов лекарств

- Системные: частое применение системных ГКС; длительное применение высоких доз или применение сильнодействующих ИГКС; также применение Р450-ингибиторов
- Локальные: высокие дозы или сильнодействующие ИГКС, плохая техника ингаляции

При любом обострении необходимо рассмотрение поддерживающей терапии с целью оценки ее адекватности

По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА

Контроль уровня БА

- При оценке контроля астмы могут использоваться вопросники (АСТ-тест у детей от 12 лет и взрослых, вопросник по контролю над астмой (АСQ-5)).
- Наличие у пациента одного или более из неблагоприятных факторов повышает риск обострений даже если симптомы хорошо контролируются
- Необходимо увеличить объем терапии (переход на ступень вверх), если не контролируются симптомы и есть риски обострений и других неблагоприятных исходов, но вначале проверить правильность диагноза, технику ингаляции и приверженность
- В случае достижения частичного контроля над БА следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению, их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем контроля
- При сохранении контроля над БА в течение ≥ 3 месяцев и низком риске обострений, возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля.

Как различить неконтролируемую и тяжелую БА

Необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы прежде, чем будет рассмотрен диагноз тяжелой БА:

- ⦿ Плохая техника ингаляции (до 80% больных)
- ⦿ Низкая приверженность лечению (до 50% больных)
- ⦿ Неправильный диагноз БА
- ⦿ Сопутствующие заболевания и состояния
- ⦿ Продолжающийся контакт с триггером

Формулировка диагноза БА

- ◎ *Ds*: Бронхиальная астма аллергическая (полынь, береза), частично контролируемая, обострение. Аллергический ринит, конъюнктивит.
- ◎ *Ds*: Бронхиальная астма эндогенная, неконтролируемая, тяжелое обострение.
- ◎ *Ds*: Бронхиальная астма аспириновая, частично контролируемая.
- ◎ *Ds*: Астма-ХОБЛ синдром.

ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Диагноз является сугубо клиническим

устанавливается на основании:

- ⦿ жалоб и анамнестических данных пациента
- ⦿ клинико-функционального обследования с оценкой обратимости бронхиальной обструкции
- ⦿ специфического аллергологического обследования (кожные тесты с аллергенами и/или специфический IgE в сыворотке крови)
- ⦿ исключения других заболеваний

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия БА:

Наличие более одного из следующих симптомов: хрипы, удушье, чувство заложенности в грудной клетке и кашель, особенно в случаях:

- ⊙ ухудшения симптомов ночью и рано утром
- ⊙ возникновения симптомов при физической нагрузке, воздействии аллергенов и холодного воздуха
- ⊙ возникновения симптомов после приема аспирина или бета-блокаторов.
- ⊙ Наличие atopических заболеваний в анамнезе
- ⊙ Наличие астмы и/или atopических заболеваний у родственников
- ⊙ Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аускультации) грудной клетки
- ⊙ Низкие показатели пиковой скорости выдоха или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами
- ⊙ Эозинофилия периферической крови, необъяснимая другими причинами

Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия БА:

- ⊙ Выраженные головокружения, потемнение в глазах, парестезии;
- ⊙ Хронический продуктивный кашель при отсутствии свистящих хрипов или удушья;
- ⊙ Постоянные нормальные результаты обследования грудной клетки при наличии симптоматики;
- ⊙ Изменение голоса;
- ⊙ Возникновение симптомов исключительно на фоне простудных заболеваний;
- ⊙ Наличие существенной истории курения (более 20 пачек/лет);
- ⊙ Заболевания сердца;
- ⊙ Нормальные показатели пиковой скорости выдоха или спирометрии при наличии симптоматики (клинических проявлений)1.
- ⊙ Нормальная спирограмма/ спирометрия при отсутствии клинических проявлений не исключает диагноза «астма». Повторные исследования функции легких часто более информативны, чем единичное обследование.

Дифференциальный диагноз БА у взрослых

- Проводят со следующими заболеваниями и состояниями в зависимости от наличия или отсутствия бронхиальной обструкции, определяемой как $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ до применения бронхолитика.

Отсутствие бронхиальной обструкции:

- Синдром хронического кашля
- Гипервентиляционный синдром
- Синдром дисфункции голосовых связок
- ГЭРБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь)
- Риниты
- Заболевания сердца
- Легочный фиброз

Наличие бронхиальной обструкции:

- ⦿ ХОБЛ
- ⦿ Бронхоэктазы
- ⦿ Инородное тело
- ⦿ Облитерирующий бронхиолит
- ⦿ Стеноз крупных дыхательных путей
- ⦿ Рак легких
- ⦿ Саркоидоз

Алгоритм исследования пациента с подозрением на БА



Спирометрия и тесты на обратимость

- У взрослых и детей тесты на выявление обструкции, бронхиальной гиперреактивности и воспаления дыхательных путей могут подтверждать диагноз бронхиальной астмы. Однако нормальные показатели, особенно в момент, когда симптоматика отсутствует, не исключают диагноз астмы.
- У пациентов с показателями легочной функции в пределах нормы возможна внелегочная причина симптоматики, однако бронходилатационный тест может выявить скрытую обратимую бронхиальную обструкцию.
- **Спирометрия является предпочтительным начальным исследованием для оценки наличия и тяжести обструкции дыхательных путей**

Спирометрия является предпочтительным начальным исследованием для оценки наличия и тяжести обструкции дыхательных путей



Спирометрия и тесты на обратимость

- Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора коэффициент бронходилатации (КБД) составляет более 12%, а абсолютный прирост - более 200 мл.

$$\text{КБД} = \frac{\text{Показатель}_{\text{после}} (\text{мл}) - \text{Показатель}_{\text{исх}} (\text{мл})}{\text{Показатель}_{\text{исх}} (\text{мл})} \times 100\%$$

$$\text{Абсолютный прирост (мл)} = \text{Показатель}_{\text{после}} (\text{мл}) - \text{Показатель}_{\text{исх}} (\text{мл}),$$

где Показатель_{после} - значение спирометрического показателя после ингаляции бронходилататора, Показатель_{исх} - значение спирометрического показателя до ингаляции бронходилататора

Спирометрия и тесты на обратимость

- ⦿ Меньший прирост ОФВ₁ имеет меньшую дифференциально-диагностическую значимость, и решение о продолжении терапии должно основываться на результатах объективной оценки симптоматики
- ⦿ Пробное прекращение терапии может оказывать помощь в случае сомнений

Пациенты с отсутствием бронхиальной обструкции:

следует провести дополнительное исследование для выявления бронхиальной гиперреактивности и/или воспаления дыхательных путей.

Исследование бронхиальной гиперреактивности

- Тесты бронхиальной гиперреактивности не применяются широко в клинической практике
- Обычно выявление бронхиальной гиперреактивности основано на измерении ответа показателя ОФВ₁ в ответ на ингаляцию повышающихся концентраций **метахолина**
- Разновидность теста – двухминутный. Проводится с использованием компрессионного небулайзера. После измерения исходного ОФВ₁ пациент получает ингаляцию бронхоконтсрикторного агента в восходящих концентрациях. Ингаляция каждой концентрации проводится в течение двух минут при спокойном дыхании, затем вновь проводится измерение ОФВ₁ до того момента, пока этот показатель не снизится на 20 % или более от исходного уровня.

Исследование бронхиальной гиперреактивности

- Другие применяемые бронхоконстрикторные тесты – с непрямыми провокационными агентами (маннитол, тест с физической нагрузкой).
- Положительный ответ на эти стимулы (т.е. падение ОФВ₁ более, чем на 15%) – специфический индикатор бронхиальной астмы.

Мониторирование пиковой скорости выдоха

- ◎ **Пиковая скорость выдоха (ПВС)** - это наибольшая скорость, с которой воздух может проходить через дыхательные пути во время форсированного выдоха, при полностью надутых легких, т.е. после полного вдоха. Это измерение называется пикфлоуметрией.
- ◎ Регистрируется лучший показатель после 3 попыток выполнения форсированного маневра с паузой, не превышающей 2 сек после вдоха. Маневр выполняется сидя или стоя. Больше количество измерений выполняется в том случае, если разница между двумя максимальными показателями ПСВ превышает 40 л/мин.
- ◎ **Вариабельность ПСВ** лучше всего рассчитывается как разница между максимальным и минимальным показателем в процентах по отношению к среднему или максимальному суточному показателю ПСВ.

Пикфлоуметр



Мониторирование пиковой скорости выдоха

- Верхняя граница нормальных значений для вариабельности в % от максимального показателя составляет около 20% при использовании 4 и более измерений в течение суток. Однако она может быть ниже при использовании двукратных измерений.
- Частая регистрация ПСВ на рабочем месте и вне работы важна при подозрении на наличие профессиональной астмы у пациента. В настоящее время существуют компьютерные программы по анализу измерений ПСВ на рабочем месте и вне его, для автоматического расчета эффектов профессионального воздействия.
- Показатели ПСВ должны интерпретироваться с осторожностью с учетом клинической ситуации. Исследование ПСВ более применимо для мониторингования пациентов с уже установленным диагнозом астмы, чем для первичной постановки диагноза

Примеры графиков пикфлоуметрии



Лекарственные препараты для лечения БА

Селективные β_2 -агонисты

название	противопоказания	побочные действия
Сальбутамол (вентолин, сальбен)		
Фенотерол (беротек Н)		
Сальметерол		
Формотерол (форадил, оксис)		

<ul style="list-style-type: none">• Эффект через 4-5 мин• Макс эффект к 40-60 мин• Продолжительность действия 4-5 ч	<ul style="list-style-type: none">• Тиреотоксикоз• пороки сердца• тахиаритмии	<ul style="list-style-type: none">• Тремор рук• Возбуждение• Головная боль
<ul style="list-style-type: none">• Эффект через 3-4 мин• Макс эффект к 45 мин• Продолжительность действия 4-5 ч	<ul style="list-style-type: none">• выраженная тахикардия• острая коронарная патология• декомпенсированный сахарный диабет	<ul style="list-style-type: none">• Компенсаторное увеличение ЧСС• Нарушения ритма сердца• Артериальная гипертензия
<ul style="list-style-type: none">• Эффект через 30-40 мин• Продолжается 12 ч	<ul style="list-style-type: none">• Повышенная чувствительность	
<ul style="list-style-type: none">• Эффект через 1-3 мин• Продолжается 12 ч		

Холинолитические средства

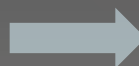
препараты		противопоказания	побочные эффекты
Ипратропия бромид (атровент)	<ul style="list-style-type: none">• Действие через 3-5 мин• Продолжается 5-6 ч	<ul style="list-style-type: none">• Закрытоугольная глаукома• Нарушение мочеиспускания	Сухость во рту
Тиотропия бромид (спирива)	<ul style="list-style-type: none">• Капсула с порошком для ингаляций по 18 мкг через ХандиХалер• Начало действия через 30 мин после применения• Продолжительность действия не менее 24 ч		



Комбинированные препараты

название	противопоказания	побочные эффекты
Беродуал фенотерол + ипратропия бромид	Первый триместр беременности	• Тремор • Учащенное сердцебиение • Сухость во рту
Серетид® мультидиск сальметерол + флутиказон	• 1 доза порошка для ингаляций содержит 50мкг сальметерола и 50-100-250-500 мкг флутиказона • Назначается 2 раза в сутки	

- ПЛЮСЫ:**
- Есть счетчик доз
 - Активируется вдохом



Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)

препараты

противопоказания

побочные эффекты

Флутиказон фликсотид

- Единственный ИГКС, прошедший клинические испытания у беременных
- (25-50-125-250 мкг в 1 дозе)

- Повышение чувствительности к препарату
- Активная форма туберкулеза легких
- Грибковые, вирусные, бактериальные инфекции органов дыхания
- Беременность

- Раздражение слизистых оболочек глотки, полости рта, носа
- Бронхоспазм
- Кандидоз

Будесонид пульмикорт

- Период полувыведения 8 часов
- Назначается 2 раза/сутки
- Единственный зарегистрированный ИГКС для небулайзерной терапии
- (250-500 мкг в небуле)



Метилксантины

препараты

противопоказания

побочные действия

Эуфиллин

- Действие начинается сразу
- Длится 6-7 ч

- Сердечная недостаточность
- Выраженные нарушения функции печени и почек
- Эпилепсия

- Снижение АД
- Сердцебиение
- Нарушения ритма сердца
- Кардиалгия
- Тошнота
- Рвота
- Диарея
- Головная боль
- Головокружение
- Тремор
- Судороги



Кромоны

препараты

побочные действия

Кромогликат натрия
Недокромил натрия

Редко вызывают кашель



Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

- ⦿ Основным принципом лечения является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска
- ⦿ Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии бронхиальной астмы
- ⦿ Если лечение неэффективно или ответ на него недостаточен, проверьте технику ингаляции, соблюдение назначений, уточните диагноз и оцените сопутствующие заболевания; только после соблюдения этих условий следует повышать объем терапии (переход на ступень вверх).

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

Все препараты для медикаментозного
лечения бронхиальной астмы делятся на
два вида:

препараты неотложной помощи

и

препараты базисной (постоянной) терапии

Препараты неотложной помощи

1. быстродействующие β_2 -агонисты (действие наступает через 1-2 мин)	сальбутамол фенотерол тербуталин
2. ингаляционные антихолинергические препараты (действие наступает через 30-60 мин)	ипратропиум бромид
3. комбинированные препараты ингаляционных β_2 -агонистов и ипратропия бромида	Беродуал Н (фенотерол + ипратропия бромид)
4. теофиллин короткого действия	

Препараты базисной терапии

(обладающие противовоспалительным эффектом)

1. Ингаляционные кортикостероиды	бекламетазон дипропионат будесонид флутиказон пропионат
2. Системные кортикостероиды	преднизолон
3. Длительно действующие β_2 -агонисты в комбинации с ингаляционными кортикостероидами	Фостер (формотерол + бекламетазон) Симбикорт [®] Турбухалер [®] (формотерол + будесонид) Серетид [®] (салметерол + флутизакон)
4. Мембраностабилизирующие препараты	кромогликат недокромил натрия
5. Пролонгированные теофиллины	
6. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов	зофирлукаст монтелукаст
7. Антитела к IgE	омализумаб (Ксолар [®])

Ингаляционные глюкокортикостероиды практически не уступают по своей клинической эффективности системным кортикостероидам и обладают значительно меньшим риском развития побочных эффектов

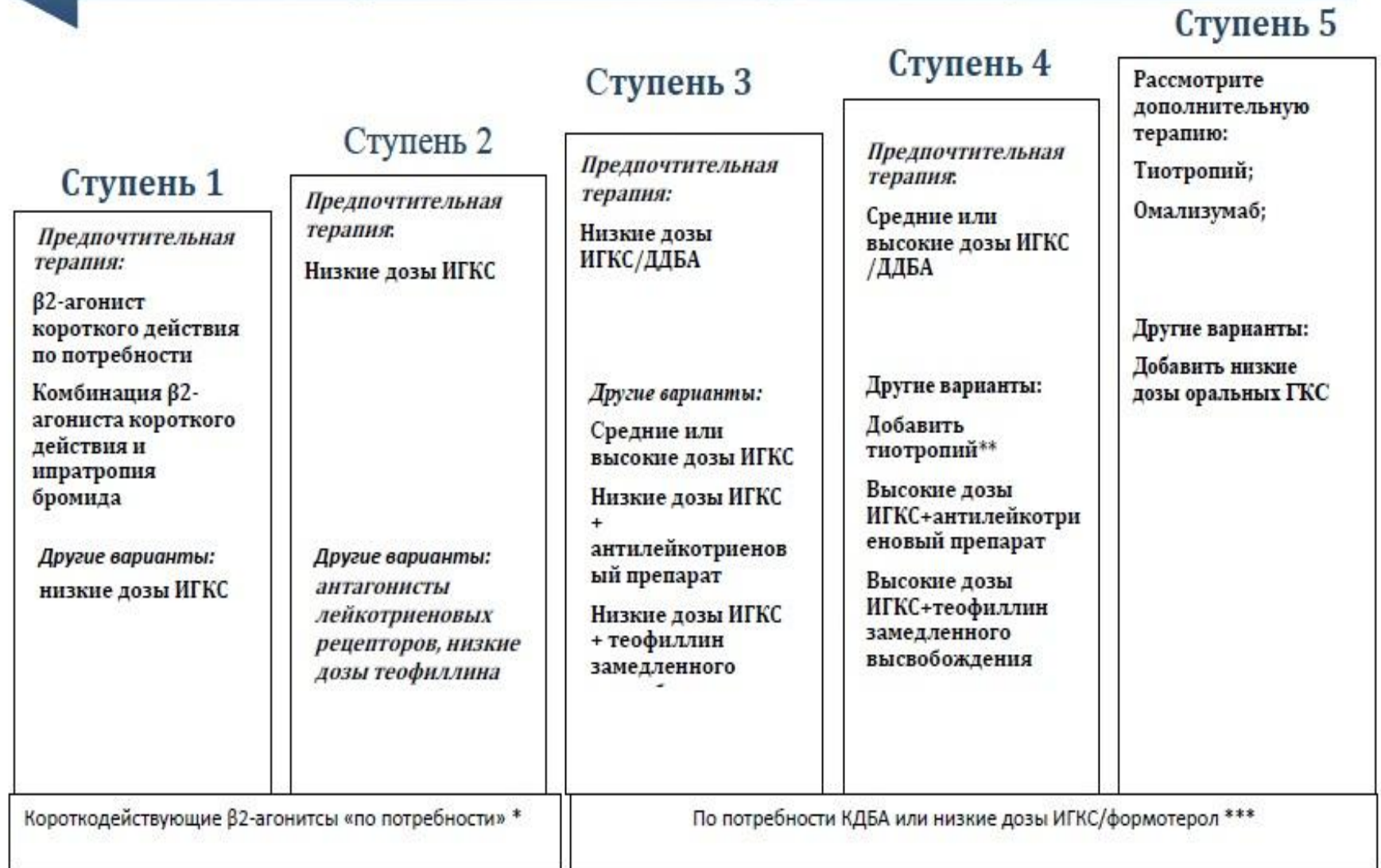
Системные нежелательные эффекты (могут проявиться при использовании высоких дозах и длительно)	Местные нежелательные эффекты (связанные с ингаляционным путем введения)
Угнетение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы	Кандидоз полости рта
Влияние на костную ткань	Дисфункция и осиплость голоса
Замедление скорости роста у детей	Раздражение слизистой, кашель
	Парадоксальный бронхоспазм

Следует соблюдать осторожность при лечении длительно действующими β 2-агонистами пациентов с нарушением ритма сердца и проводимости, а также с удлинением интервала QT ($QT_c > 440$ сек)

Рис. 2. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

Увеличивайте объем терапии до улучшения контроля

Уменьшайте объем терапии до минимального, поддерживающего контроль



Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

- ⦿ Регулярное назначение β_2 -агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами
- ⦿ Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия применяются в качестве неотложной облегчающей терапии у всех пациентов с симптомами астмы на всех ступенях терапии

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы

- Обучение пациента и контроль над факторами окружающей среды являются важными составляющими эффективной терапии.
- При принятии решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, должны быть приняты во внимание тяжесть астмы, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента.
- Снижение дозы ингаляционных стероидов должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно от 25% до 50%.

Ступень 2:

- **Предпочтительный выбор:** регулярное применение низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов плюс β_2 агонисты короткого действия по потребности
- Лечение низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов редуцирует симптомы бронхиальной астмы, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов из-за бронхиальной астмы
- Начальная доза ингаляционных стероидов выбирается согласно тяжести заболевания
- У взрослых стартовая доза, как правило, эквивалентна дозе беклометазона дипропионата 400 мкг в день, у детей эквивалентна БДП 200 мкг в день.
- По достижении и поддержании контроля бронхиальной астмы, по крайней мере на протяжении 3-х месяцев, дозы ингаляционных стероидов титруются до самой низкой дозы, при которой сохраняется эффективный контроль астмы
- Ингаляционные стероиды первоначально назначаются два раза в день, за исключением некоторых современных стероидов, назначаемых однократно в день

Ступень 3:

- **Предпочтительный выбор:** комбинация низких доз ингаляционного глюкокортикостероида/ β_2 агониста длительного действия как поддерживающая терапия плюс β_2 -агонисты короткого действия по потребности ИЛИ комбинация низких доз ингаляционного глюкокортикостероида/формотерол (будесонид или беклометазон) в качестве поддерживающей терапии и для купирования симптомов по потребности (в режиме единого ингалятора)
- Добавление ДДБА к той же самой дозе ИГКС обеспечивает дополнительное улучшение симптомов и легочной функции с редукцией риска обострений, по сравнению с увеличением дозы ИГКС
- Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, гарантируют применение β_2 -агониста длительного действия только вместе с ингаляционным глюкокортикостероидом и могут улучшать комплаентность

Ступень 4:

- **Предпочтительный выбор:** комбинация низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов/формотерол в качестве единого ингалятора ИЛИ комбинация средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов/ β_2 агониста длительного действия плюс β_2 агониста короткого действия по потребности.
- Монотерапия ингаляционных глюкокортикостероидов (в высоких дозах) служит показанием к назначению тиотропия (Респимат)
- Если контроль остается недостаточным на дозе 800 мкг бекламетазона пропионата в день (взрослые и подростки) и 400 мкг в день (дети от 5 до 12 лет) ингаляционных стероидов в комбинации с длительно действующим β_2 -агонистом, рассматриваются следующие варианты :
 - повышение дозы ингаляционных стероидов до максимальных + ДДБА
 - добавление антилейкотриеновых препаратов
 - добавление теофиллина замедленного высвобождения
 - добавление омализумаба с 6 лет
- Прежде чем перейти к 5 ступени, направить пациентов с неадекватно контролируемой астмой, особенно детей, в отделение специализированной помощи для обследования.

Степень 5:

- ⊙ **Дополнительная терапия к максимальной дозе ингаляционных глюкокортикостероидов ≥ 1000 мкг в эквиваленте бекламетазона:**
 - Тиотропий
 - Омализумаб
 - Минимально возможная доза пероральных стероидов**

Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у взрослых и подростков старше 12 лет (по GINA 2016 г.)

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазон ДАИ неэкстремелкодисперсный	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазон ДАИ экстремелкодисперсный	100-200	>200-400	>400
Будесонид ДАИ, ДПИ	200-400	>400-800	>800
Флутиказона пропионат ДАИ, ДПИ	100-250	>250-500	>500
Флутиказона фуруат , ДПИ	100	NA	200
Мометазон ДПИ	110-220	>220-440	>440
Циклесонид ДАИ	80-160	>160-320	>320

Примечание: эти лекарственные эквиваленты являются приблизительными и зависят от других факторов, таких как ингаляционная техника.

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

* - Флутиказона фуруат зарегистрирован в РФ в виде фиксированной комбинации флутиказона фуруат/вилантерол, ДПИ

Другие виды терапии

- ⦿ При отсутствии контроля с применением полного объема стандартной терапии может быть рассмотрена возможность применения омализумаба (Ксолар) – **моноклональных антител против IgE.**



Аллерген-специфическая иммуноterapia

- ⦿ может быть терапией выбора у детей старше 5 лет, подростков и взрослых, если аллергия играет ведущую роль, например, бронхиальная астма с аллергическим риноконъюнктивитом
- ⦿ В настоящее время существует два метода аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ): **подкожная и сублингвальная**

Вакцинация

- ⦿ Респираторные вирусные инфекции, в частности, грипп может приводить к острым тяжелым обострениям астмы
- ⦿ Пациентам с средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астмой целесообразно проводить противогриппозную вакцинацию каждый год
- ⦿ Однако, пациенты должны быть предупреждены, что вакцинация не уменьшает частоту и тяжесть обострений бронхиальной астмы

Обострения бронхиальной астмы

- Обострения представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии
- Для обострения бронхиальной астмы характерно снижение пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁)
- Обострения могут развиваться как у пациентов с уже известным диагнозом астмы, так и быть первым проявлением бронхиальной астмы
- Обострения бронхиальной астмы могут развиваться у любого пациента, независимо от тяжести заболевания, но они считаются частым клиническим проявлением у пациентов с трудно контролируемой бронхиальной астмой
- Скорость развития обострения бронхиальной астмы может значительно варьировать у разных пациентов – от нескольких минут или часов до 10-14 дней, равно как и время разрешения обострения – от 5 до 14 дней

Причины обострения БА

- К обострению БА могут привести различные триггеры, индуцирующие воспаление дыхательных путей или провоцирующие острый бронхоспазм
- К основным триггерам относятся бытовые и внешние аллергены, аэрополлютанты, инфекции респираторного тракта (в основном, вирусы, чаще всего – риновирусы), физическая нагрузка, метеорологические факторы, лекарства, пищевые продукты, эмоциональные реакции и др
- Другими факторами, которые способны привести к обострению БА, являются бактериальный синусит, ринит, гастроэзофагеальный рефлюкс, беременность и недостаточная терапия

К факторам риска развития обострений относятся:

- симптомы неконтролируемой бронхиальной астмы
- не назначены ингаляционные глюкокортикостероиды, плохая приверженность терапии
- чрезмерное использование коротко действующих β_2 -агонистов
- низкий ОФВ₁, особенно <60 % от должного
- значительные психологические или социально-экономические проблемы, психиатрические заболевания
- курение, воздействие аллергена при сенсибилизации
- сопутствующие заболевания: ожирение, риносинусит, подтвержденная пищевая аллергия
- эозинофилия мокроты или крови
- беременность
- эпизоды интубации или интенсивной терапии из-за обострения бронхиальной астмы
- > 1 тяжелого обострения за последние 12 месяцев

Диагностические критерии тяжести обострения БА

Клинические признаки:

- ⦿ Дыхательный дистресс (включая нехватку воздуха для завершения предложения на одном дыхании)
- ⦿ тахипноэ
- ⦿ отсутствие дыхательных шумов ("немое легкое")
- ⦿ цианоз или снижение уровня сознания

ПСВ или ОФВ₁

- ⦿ Показатели ПСВ или ОФВ₁ являются полезными и ценными показателями состояния функции легких
- ⦿ ПСВ, выраженная в % от предыдущего лучшего результата, показанного пациентом, является наиболее полезным клиническим показателем

Пульсоксиметрия

- ⦿ Насыщение кислородом (SpO_2), измеряемое путем проведения пульсоксиметрии, определяет необходимость и адекватность оксигенотерапии, а также необходимость в исследовании газов артериальной крови
- ⦿ Пациентам, у которых показатель $SpO_2 \leq 92\%$ или присутствуют другие признаки астмы, угрожающей жизни, необходимо провести анализ крови на газы артериальной крови

Уровень тяжести обострений БА

Умеренно тяжелое обострение астмы

Один из следующих критериев:

- ⦿ Усиление симптомов
- ⦿ ПСВ 50-75% от лучшего или расчетного результата
- ⦿ Повышение частоты использования препаратов скорой помощи $\geq 50\%$ или дополнительное их применение в форме небулайзера
- ⦿ Ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов бронхиальной астмы и требующие применения препаратов скорой помощи

Тяжелое обострение астмы

Один из следующих критериев:

- ⊙ ПСВ 33-50% от лучших значений
- ⊙ Частота дыхания > 25 мин
- ⊙ Пульс > 110 мин
- ⊙ Невозможность произнести фразу на одном выдохе

Жизнеугрожающая астма

Один из следующих критериев:

- ПСВ < 33% от лучших значений
- SpO₂ < 92%
- PaO₂ < 60 мм рт.ст.
- Нормокапния (PaCO₂ 35-45 мм рт.ст.)
- "Немое" легкое
- Цианоз
- Слабые дыхательные усилия
- Брадикардия
- Гипотензия
- Утомление
- Оглушение или кома

Астма, близкая к фатальной

- ⦿ Гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт.ст.) и/или
- ⦿ Потребность в проведении механической вентиляции легких

Под **астматическим статусом** понимают эпизод острой дыхательной недостаточности (ОДН) вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям "жизнеугрожающая астма" и "астма, близкая к фатальной".

Лечение обострений бронхиальной астмы

- ◎ От степени тяжести обострения будет зависеть объем терапии
- ◎ Во время лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности ПСВ, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и показатели пульсоксиметрии

- ⦿ Пациентов с тяжелым обострением следует немедленно направлять на прием к лечащему врачу или в ближайшую больницу
- ⦿ Основные мероприятия по лечению обострений включают (в порядке их назначения и в зависимости от тяжести обострений) повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение системных ГКС, кислородотерапию
- ⦿ **Целями лечения** являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов

Ведение пациентов с обострением БА на догоспитальном этапе

- ⦿ нетяжелые обострения, для которых характерны снижение ПСВ на 25-50%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, обычно можно лечить в амбулаторных условиях
- ⦿ если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика уже после первых нескольких ингаляций, необходимость обращения в отделение интенсивной терапии отсутствует
- ⦿ следует провести обучение пациента и пересмотреть поддерживающую терапию

Бронхолитики

- При легком и среднетяжелом обострениях оптимальным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции является многократное применение ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия (от 2 до 4 ингаляций каждые 20 мин в течение первого часа)
- **легкие обострения** купируются 2–4 дозами β_2 -агонистов с помощью ДАИ каждые 3–4 ч;
- **обострения средней тяжести** потребуют 6–10 доз каждые 1–2 ч.
- Использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата сопровождается снижением частоты госпитализаций и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ₁

Системные ГКС

- ⦿ Системные ГКС следует использовать при лечении всех обострений, кроме самых легких
- ⦿ Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами
- ⦿ Адекватными дозами сГКС являются: преднизолон (или эквивалент) 40-50 мг/сут 1 р/с
- ⦿ Длительность терапии 5-7 дней
- ⦿ Нет необходимости в постепенном снижении дозы сГКС в течение нескольких дней

Ведение пациентов с обострением БА на госпитальном этапе

- ◎ Тяжелые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям, лечение которых должно проводиться в стационарах с возможностью перевода пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Кислородотерапия

- Задачей кислородотерапии при обострении БА является поддержание SpO_2 в пределах 93-95%

Ингаляционные β_2 -агонисты

- При использовании небулайзера обычно используют однократные дозы сальбутамола 2.5 мг на 1 ингаляцию
- **При тяжелом обострении часто используют следующую схему терапии:**
- в 1-й час терапии проводится 3 ингаляции по 2.5 мг каждые 20 минут,
- затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4-5 часов.
- Однократная доза сальбутамола при использовании ДАИ со спейсером обычно составляет 400 мг, кратность введения может значительно варьировать, как правило, такая же, как при использовании небулайзера.

Ингаляционные антихолинергические препараты

Не являются препаратами первой линии

- Небулайзерная терапия комбинацией β_2 -агониста и антихолинергического средства (ипратропия бромида) может обеспечивать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем применение препаратов по отдельности (в случае повышения вагусного тонуса дыхательных путей)
- При обострении БА рекомендовано использование ипратропиума при помощи небулайзера в дозе 500 мкг каждые 4-6 часов, возможно и более частое использование (каждые 2-4 часа).

Системные ГКС

- Внутривенный и пероральный пути введения ГКС одинаково эффективны
- Адекватными дозами сГКС являются: преднизолон (или эквивалент) 40-50 мг/сут 1 р/с в течение 5-7 дней
- Нет необходимости в постепенном снижении дозы сГКС в течение нескольких дней
- Эффект системных глюкокортикостероидов наступает спустя 6-12 часов от начала лечения, поэтому рекомендовано раннее их назначение.

Ингаляционные ГКС

- ⦿ В нескольких клинических исследованиях показано, что эффективность ингаляционных ГКС, назначаемых при помощи аэрозольных ингаляторов и спейсера или небулайзера, не уступает системным ГКС, и даже может их превосходить по безопасности и скорости наступления положительных эффектов
- ⦿ Результаты клинических исследований свидетельствуют о более быстром действии ГКС при их ингаляционном назначении (в течение 3-х часов)

Адреналин

- ⦿ этот препарат не является стандартным средством для лечения обострения БА
- ⦿ однако, подкожное или внутримышечное введение адреналина может потребоваться при неотложном лечении анафилаксии или ангионевротического отека

Абсолютные показания к ИВЛ при астматическом статусе

- ⊙ Остановка дыхания
- ⊙ Нарушение сознания (сопор, кома)
- ⊙ Нестабильная гемодинамика ($A_{Dc} < 70$ мм рт.ст., ЧСС < 50 мин⁻¹ или > 160 мин⁻¹)
- ⊙ Общее утомление, «истощение» больного
- ⊙ Утомление дыхательных мышц
- ⊙ Рефрактерная гипоксемия ($P_{aO_2} < 60$ мм рт.ст. при $F_iO_2 > 60\%$)

Критерии выписки пациентов из стационара

- ⦿ Пациентов, у которых показатели функции легких после лечения $\geq 60\%$ от должных значений, можно выписать.
- ⦿ Пациентов, у которых показатели функции легких после лечения находятся в интервале 40–60% от должных значений, можно выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации.

Лекарственная терапия у беременных

- Используйте короткодействующие β_2 -агонисты или их комбинацию с ипратропия бромидом по обычным показаниям во время беременности
- Используйте пролонгированные β_2 -агонисты по обычным показаниям
- Назначайте ИГКС по обычным показаниям
- Используйте оральные и в/в теофиллины по обычным показаниям

Лекарственная терапия у беременных

- Используйте стероидные таблетированные препараты по обычным показаниям, если есть признаки тяжелой астмы. Пероральные глюкокортикостероиды не должны быть исключены из-за беременности.
- Прием антагонистов лейкотриенов может продолжаться у беременных женщин, которые достигли значительного улучшения контроля на этих препаратах до беременности и не могут достичь его на других препаратах

Обострение астмы у беременных

- ⦿ Назначайте терапию обострения астмы так же, как у небеременных, включая системные стероиды и сульфат магния
- ⦿ Тяжелое обострение астмы у беременных требует неотложных мероприятий и должно лечиться в стационаре и наблюдение за состоянием плода
- ⦿ Назначьте высокие дозы кислорода немедленно для поддержания сатурации 94-98%
- ⦿ Для женщин с плохим контролем астмы необходим контакт между пульмонологом и акушером

Терапия кормящих

- ◎ Рекомендуйте женщинам грудное вскармливание
- ◎ Используйте базисную противоастматическую терапию как обычно

*БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!*

