

РЕЛВАР ЭЛЛИПТА ПРЕВОСХОДИТ ДРУГИЕ ИГКС/ДДБА В ДОСТИЖЕНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ КОНТРОЛЯ БА^{1*} И УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ^{1-2*}

* В отношении достижения контроля: в группе препарата Ревлар Эллипти 70% пациентов достигли контроль БА ($n=637/908$), в группе ИКС/ДБА двукратного применения 56% ($n=511/916$). ОШ: 19,95; 95% ДИ: 1,60; 2,38. В отношении улучшения качества жизни: 56% в группе препарата Ревлар Эллипти достигли значимого улучшения качества жизни ($n=669/1193$), в группе ИКС/ДБА двукратного применения 44% ($n=528/1209$). ОШ: 1,79; 95% ДИ: 1,51; 2,13; $p<0,001$

БА - бронхиальная астма, ИГКС/ДДБА - ингаляционный глюкокортикоид/длительно действующий β_2 -агонист

Прид, назначении препарата, покажите, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Для получения дополнительной информации и для сообщения о неожиданном явлении на препарат ТГК обращайтесь в АО «ЛакосМедЛайн Терпидин» по адресу: 131617, Россия, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 37А, корпус 4 либо по тел.: (495) 777-8900, факсу: (495) 777-8901, по электронной почте: EAEU-FCT@lakosmedline.ru. Не правильные рекомендации.



ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Владимирской области

Пульмонологический центр

Кафедра дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения ФДПО ФГБОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»

Бронхиальная астма

Методические рекомендации для врачей терапевтов, пульмонологов, врачей общей практики

Владимир
2019



Организация-разработчик:

АВТОРЫ: Смирнов М. В., заведующий пульмонологическим отделением ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», г Владимир, ассистент кафедры дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения ФДПО ФГБОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»

Рецензенты: Кирюхин А. В., начальник центра специализированной пульмонологической помощи, доцент кафедры дополнительного профессионального образования специалистов здравоохранения ФДПО ФГБОУВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», к м н.

Аннотация

В методических рекомендациях кратко изложены современные представления о факторах риска, клинике, диагностике и лечении бронхиальной астмы в соответствии с международными рекомендательными документами (Global Initiative for Asthma, GINA/ Глобальная инициатива по бронхиальной астме, пересмотр 2018 г.; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA/ Аллергический ринит и его влияние на астму, пересмотр 2016 г.) и федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы 2016 г. Освещены практические подходы к контролю над заболеванием с учетом его гетерогенности. Особое внимание уделено лечению тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы. Представлены зарегистрированные в России препараты для терапии заболевания, в т.ч. таргетной. Рассмотрены вопросы ведения и лечения беременных, страдающих бронхиальной астмой.

Методические рекомендации предназначены для участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики, а также пульмонологов и аллергологов.

Подписано к печати: 01.04.2019 г.

Дата выхода: 12.04.2019 г.

Формат: 60 × 90/16

Печать офсетная

Тираж: 600 экз.

Отпечатано: ООО «Альтернатива-Р»
г.Рязань, ул. Боголюбова, д. 109 (оф. 6)

Сокращения:

АЛР - антагонист лейкотриеновых рецепторов
АСИТ - аллерген-специфическая иммунотерапия
БА - бронхиальная астма
ГКС - глюкокортикоид
ДДБА - длительнодействующий β2-агонист
ДДХЛ - длительнодействующий холинолитик
ИГКС - ингаляционный глюкокортикоид
ИЛ5 – интерлейкин 5
КДБА - короткодействующий β2-агонист
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства
ОФВ1 - объем форсированного выдоха в первую секунду
ПСВ – пиковая скорость выдоха
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
IgE – иммуноглобулин Е

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой (БА) во всем мире страдают около 360 миллионов человек. В Российской Федерации по данным недавнего эпидемиологического исследования распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. Это серьезная глобальная проблема в области здравоохранения, затрагивающая все возрастные группы, причем распространенность БА во многих развивающихся странах увеличивается, стоимость лечения и ущерб для пациентов и общества возрастают. Это заболевание наносит значительный ущерб системе здравоохранения и обществу в целом за счет потери производительности труда и проявлений неблагополучия в семье (особенно когда это касается БА у детей).

Во всем мире медицинские работники, занимающиеся лечением БА, сталкиваются с различными проблемами, обусловленными местными условиями, особенностями системы здравоохранения и доступностью ее ресурсов. В 1993 г Национальный институт сердца, легких и крови (США) совместно со Всемирной Организацией Здравоохранения создал рабочую группу, результатом деятельности которой явился Доклад «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы». Кроме того, была разработана программа «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global initiative for Asthma - GINA). Эта программа была создана с целью повышения уровня знаний о БА среди медицинских специалистов, администраторов здравоохранения, а также

общественности; кроме того, ее целью является улучшение качества профилактики и лечения путем скоординированных усилий разных стран. GINA разрабатывает научные доклады, посвященные БА; способствует распространению и внедрению рекомендаций, а также международному сотрудничеству в изучении БА. «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» была значительно пересмотрена в 2014 г. с целью обеспечения исчерпывающего интегрированного подхода к лечению заболевания, который может быть адаптирован к местным условиям и к отдельным пациентам. Последнее обновление GINA было выполнено в 2018 г. Многие национальные рекомендации, в том числе и рекомендации Российского респираторного общества, практически полностью базируются на принципах GINA.

Кодирование БА по Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.).

Бронхиальная астма (J45):

J45.0 – Астма с преобладанием аллергического компонента

J45.1 – Неаллергическая астма

J45.8 – Смешанная астма

J45.9 – Бронхиальная астма неуточненная

J46.0 – Астматический статус. Острая тяжелая астма

Определение бронхиальной астмы.

Бронхиальная астма 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.

В то же время следует подчеркнуть, что диагноз БА в первую очередь устанавливается на основе клинической картины. Важной особенностью является отсутствие стандартизованных характеристик симптомов, лабораторных или инструментальных исследований, которые помогли бы с точностью установить диагноз бронхиальной астмы.

Диагностика бронхиальной астмы.

Факторы риска развития астмы.

Внешние: 1. Аллергены: клещи домашней пыли, шерсть и эпидермис домашних животных, грибковые аллергены, пыльца растений. 2. Инфекционные агенты (преимущественно вирусные). 3. Профессиональные факторы. 4. Озон, диоксиды серы и азота, продукты сгорания дизельного топлива и др. 5. Табачный дым (активное и пассивное курение).

Внутренние: 1. Генетическая предрасположенность к атопии. 2. Генетическая предрасположенность к бронхиальной гиперреактивности (БГР). 3. Пол (в детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков, в подростковом и взрослом – у женщин). 4. Ожирение.

Жалобы и анамнез.

■ Клинические признаки, повышающие вероятность диагноза астмы:

- Более одного из симптомов: свистящие хрипы, одышка, кашель, заложенность в грудной клетке)
- Симптомы более выражены ночью или рано утром
- Симптомы варьируют с течением времени и по интенсивности
- Симптомы провоцируются вирусными инфекциями, физической нагрузкой, экспозицией аллергена, изменениями погоды, смехом, ирритантами (дым, сильные запахи)

■ Снижают вероятность диагноза астмы:

- Кашель в отсутствие других симптомов
- Хроническая продукция мокроты
- Одышка, сопровождающаяся головокружением или парестезиями
- Боль в грудной клетке
- Одышка при физической нагрузке с шумным вдохом (стридор)

Данные объективного обследования

■ Распространенные сухие свистящие хрипы в лёгких (обязательна аусcultация при форсированном выдохе).

Оценка функции легких. Спирометрия.

- Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1)
- Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)
- Пиковая скорость выдоха (ПСВ)
- Показатели гиперреактивности дыхательных путей

▪ Обратимость и вариабельность обструкции

- Обратимость - быстрое увеличение ОФВ1 (или ПСВ), выявляемое через несколько минут после ингаляции бронходилататора быстрого действия (например, 400 мкг сальбутамола) или более медленное улучшение функции легких, развивающееся через несколько дней или недель после назначения базисной терапии БА.
- Вариабельность - колебания выраженности симптомов и показателей функции легких в течение определенного времени (одних суток, нескольких дней, месяцев или в зависимости от сезона).

▪ Установление вариабельности симптомов и показателей функции легких является важным компонентом диагностики БА и оценки уровня контроля её течения.

Проба с бронхолитиком (через 10 – 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола)	Повышение ОФВ1 >12% и >200 мл (15% и 400 мл более достоверно)
Пробная базисная терапия (4 недели)	Повышение ОФВ1 >12% и >200 мл или ПСВ >20% (вне вирусных инфекций)
Проба с физической нагрузкой	Снижение ОФВ1 >10% и >200 мл
Провокационная проба	Снижение ОФВ1 ≥20% в тестах с гистамином или метахолином или ≥15% в тестах с стандартной гиперинфляцией, гипертоническим раствором или маннитолом
Вариабельность ПСВ (1 – 2 недели)	>10%
Вариабельность показателей на разных визитах (менее надёжно)	ОФВ1 >12% и >200 мл (вне вирусных инфекций)

Наличие обструктивных нарушений подтверждается

- снижением ОФВ1
- снижением отношения ОФВ1/ФЖЕЛ (нормальное отношение ОФВ1/ФЖЕЛ у взрослых составляет более 0,75 – 0,80)

Вариабельность показателей ФВД

- Чем выше вариабельность и чем чаще она документирована, тем более вероятно наличие астмы
- Повышенный ответ на пробу с бронхолитиком (взрослые: повышение ОФВ1 >12 % и >200 мл (более достоверны 15 % и 400 мл)
- Повышенная вариабельность ПСВ (>10 % для взрослых) при измерении дважды в день в течение 1 – 2 недель (дневной разброс x 100/среднее значение за день)

- Значительное повышение ОФВ1 (>12 % и >200 мл) или ПСВ (>20 %) через 4 недели базисной терапии, при отсутствии вирусных инфекций
- Если результаты отрицательные, необходимо повторить исследование при появлении (усилении) симптомов или при отмене бронходилататоров

Рентгенологическое исследование грудной клетки.

Проводится при первичном обследовании пациента и установлении диагноза. Используется с целью дифференциальной диагностики.

Фенотипы бронхиальной астмы.

Аллергическая БА: часто начинается в детстве, ассоциируется с наличием аллергических заболеваний у пациента или его родственников (атопический дерматит, аллергический ринит, пищевая или лекарственная аллергия).

Профиль воспаления: эозинофильный.

Ответ на терапию ингаляционными кортикоステроидами (ИГКС) - хороший.

Неаллергическая БА: чаще развивается во взрослом возрасте.

Профиль воспаления: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный, малогранулоцитарный.

Ответ на терапию ИГКС - недостаточный: требуются более высокие дозы препаратов, возможна рефрактерность к терапии ИГКС.

Риск развития фиксированной обструкции дыхательных путей.

БА у больных с ожирением: характерны выраженные респираторные симптомы, позднее начало у пациентов без атопии или ранее начало у пациентов с атопией, трудно контролируется медикаментозной терапией.

Профиль воспаления: эозинофильный, умеренный.

Аспириновая БА: характеризуется непереносимостью больными нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Нередко отмечается триада симптомов - бронхиальная астма, полипозный риносинусит, непереносимость НПВС.

В основе патогенеза - снижение продукции мелатонина клетками, что ведет к подавлению активности циклооксигеназы-1, отмене ингибирующего влияния мелатонина на активность 5-липоксигеназы

Гормонозависимая БА: характеризуется тяжелым течением, требует постоянного приема системных глюкокортикоидов. Гормональная зависимость является следствием глюкокортикоидной недостаточности и/или кортикорезистентности.

Кашлевая БА: вариант БА, когда кашель является основным, а часто и единственным симптомом заболевания. Кашель чаще всего возникает в ночные часы, носит приступообразный характер, но не сопровождается ощущением удушья и дистантными хрипами. Возможно ощущение «дыхательного дискомфорта».

Астма физического усилия как самостоятельный вариант заболевания наблюдается в 3 – 5 % случаях заболевания, когда единственным фактором, вызывающим обструкцию бронхов, является субмаксимальная физическая нагрузка.

Тяжелая эозинофильная астма характеризуется отсутствием клинически значимых признаков аллергии, поздним началом, патологией верхних дыхательных путей (полипозная риносинусопатия), фиксированной бронхиальной обструкцией, эозинофилией в периферической крови и мокроте.

Перекрест астмы и ХОБЛ

Доля пациентов, имеющих диагноз как астмы, так и ХОБЛ, составляет 15 – 55 % в зависимости от пола и возраста.

Перекрест характеризуется частыми обострениями, низким качеством жизни, быстрыми темпами снижения функции лёгких, высокой летальностью, повышенным использованием ресурсов здравоохранения в сравнении с больными только астмой или ХОБЛ

ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Для назначения адекватной лекарственной терапии необходима правильная диагностика астмы. Симптомы БА могут появляться эпизодически, и их значимость может недооцениваться пациентами и врачами. Кроме того,

неспецифический характер симптомов может служить причиной постановки неправильного диагноза (например, бронхита со свистящими хрипами, ХОБЛ или одышки, связанной с пожилым возрастом).

Необходимо помнить, что диагноз БА является сугубо клиническим и 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) и исключения других заболеваний.

Важнейшим фактором диагностики является тщательный сбор анамнеза, который укажет на причины возникновения, продолжительность и разрешение симптомов, наличие аллергических реакций у пациента и его кровных родственников, причинно-следственные особенности возникновения признаков болезни и ее обострений.

Таблица 4. Вопросы, которые следует рассмотреть при подозрении на БА

- Бывают ли у пациента эпизоды свистящих хрипов, в том числе повторяющиеся?
- Беспокоит ли пациента кашель по ночам?
- Отмечаются ли у пациента свистящие хрипы и кашель после физической нагрузки?
- Бывают ли у пациента эпизоды свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или кашля после контакта с аэроаллергенами или аэрополлюантами?
- Отмечает ли пациент, что простуда у него «спускается в грудную клетку» или продолжается более 10 дней?
- Уменьшается ли выраженность симптомов после применения соответствующих противоастматических препаратов?

Клиническая диагностика.

Симптомы. Диагноз БА часто можно предположить на основании таких симптомов, как эпизоды одышки, свистящих хрипов, кашля и заложенности в грудной клетке. Существенное значение для постановки диагноза имеет появление симптомов после контакта с аллергеном, сезонная вариабельность симптомов и наличие семейного анамнеза БА или атопии. При сочетании БА с ринитом симптомы БА могут эпизодически появляться только в определенное время года или присутствовать постоянно (персистирующая БА) с сезонными ухудшениями. Указанные симптомы имеют ряд особенностей, указывающих на высокую вероятность БА. Например: вариабельность; развитие при контакте с неспецифическими ирритантами: дымом, газами, резкими запахами или после физической нагрузки; ухудшение вочные часы и уменьшение в ответ на соответствующую терапию БА. У некоторых сенсибилизованных пациентов сезонное увеличение уровня аллергенов в воздухе вызывает развитие обострений астмы. К таким аллергенам относятся пыльца *Alternaria*, бересклет, травы и амброзии.

Первичное обследование:

Диагностика астмы основана на обнаружении характерных черт, симптомов и признаков при отсутствии альтернативного объяснения их возникновения. Главным является получение точной клинической картины, которая основывается на выявлении вариабельных респираторных симптомов в анамнезе. Типичные симптомы – свистящие хрипы, одышка, ощущение заложенности в груди и кашель:

- ✓ у пациентов с БА обычно наблюдается более одного из указанных симптомов;
- ✓ симптомы вариабельны по времени и интенсивности;
- ✓ часто симптомы появляются или ухудшаются ночью либо при пробуждении;
- ✓ часто симптомы провоцируются физическими упражнениями, смехом, аллергенами, холодным воздухом;
- ✓ часто симптомы появляются или ухудшаются на фоне вирусных инфекций.

Клинические признаки, повышающие вероятность наличия астмы:

- 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 атопических заболеваний в анамнезе;
- Наличие астмы и/или атопических заболеваний у родственников;
- Распространенные сухие свистящие хрипы при выслушивании (аусcultации) грудной клетки;
- Низкие показатели пиковой скорости выдоха или объема форсированного выдоха за 1 секунду (ретроспективно или в серии исследований), необъяснимые другими причинами;
- Эозинофilia периферической крови, необъяснимая другими причинами.

Клинические признаки, уменьшающие вероятность наличия астмы:

- 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 сердечно – сосудистой системы;
- Нормальные показатели пиковой скорости выдоха или спирометрии при наличии симптоматики (клинических проявлений).

Необходимо отметить, что нормальная спирограмма/ спирометрия при отсутствии клинических проявлений не исключает диагноза «астма». Повторные исследования функции легких часто более информативны, чем единичное обследование.

Доказательства вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе:

- ✓ По крайней мере 1 раз в процессе диагностики при низком ОФВ₁ необходимо подтвердить, что отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ снижено (в норме индекс составляет более 0.75 - 0.80 у взрослых) Крайне важным является правильная техника выполнения спирометрии. Рекомендуется использовать спирометрию в соответствии с методическими рекомендациями Российского Респираторного общества, а также рекомендациями ATS/ERS 2005 года.
- ✓ Необходимо подтвердить, что вариабельность функции легких больше, чем у здоровых людей, например:
 - обратимость бронхиальной обструкции - увеличение ОФВ₁ более чем на 12% и 200 мл после ингаляции бронхолитика;
 - средняя ежедневная суточная вариабельность ПСВ >10%;
 - ОФВ₁ увеличивается более чем на 12% и 200 мл от исходного значения через 4 недели противовоспалительного лечения (при отсутствии респираторной инфекции).
- ✓ Чем больше вариабельность или чем дольше наблюдается избыточная вариабельность, тем более уверенно устанавливают диагноз БА (термином «вариабельность» обозначают колебания выраженности симптомов и показателей функции легких в течение определенного времени. Вариабельность может отмечаться в течение суток, нескольких дней, месяцев или носить сезонный характер).
- ✓ Обратимость бронхообструкции может исчезать во время тяжелых обострений или вирусных инфекций. Если обратимость бронхообструкции

не наблюдается при первоначальном обследовании, то следующий этап зависит от того, насколько срочно необходимо начать лечение.

Существуют различные способы оценки степени бронхиальной обструкции, но из них только два используются повсеместно у пациентов в возрасте старше 5 лет: спирометрия – определение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и пикфлоуметрия – измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ). Должные показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ и ПСВ были получены в результате популяционных исследований; их значения зависят от возраста, пола и роста пациентов.

Спирометрия является методом выбора для оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции. ОФВ₁ и ФЖЕЛ измеряют с использованием спирометра при форсированном выдохе

Особые условия

Обострения. Прehодящее усиление выраженности симптомов астмы может развиваться в результате воздействия триггеров: аллергенов, вирусов, поллютантов, физической нагрузки, изменений погоды и др. Более длительное ухудшение обычно отмечается вследствие вирусных инфекций верхних дыхательных путей (особенно риновирусной инфекцией и респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией), а также воздействием аллергенов. Результатом этого является повышение активности воспалительного процесса в нижних отделах респираторного тракта, который может персистировать в течение нескольких дней или недель.

Ночная бронхиальная астма. Механизмы, принимающие участие в ухудшении симптомов астмы в ночное время, изучены не до конца. Однако эти ухудшения могут быть опосредованы циркадными колебаниями уровня

циркулирующих гормонов в крови (адреналин, кортизол и мелатонин) и нейрогенными механизмами (изменение тонуса холинергической нервной системы). Имеются сообщения о том, что в ночное время отмечается нарастание воспаления дыхательных путей, которое является отражением снижения эндогенных противовоспалительных механизмов.

У пациентов с симптоматикой «ночной» бронхиальной астмы необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Соблюдает ли пациент рекомендованный ему режим приёма препарата? Препараты с 24-часовым профилем действия необходимо принимать в одно и тоже время.
2. Контролируется ли у пациента носовое дыхание в течение ночи? В норме, при дыхании через нос воздух очищается, согревается и увлажняется. При дыхании через рот в течение ночи слизистая высыхает, переохлаждается, что провоцирует ночные приступы бронхообструкции. Носовое дыхание также позволяет снизить количество аллергенов, поступающих в нижние дыхательные пути.
3. Исключена ли рефлюксная болезнь? Заброс кислого содержимого желудка может провоцироваться положением пациента во время сна и приводить к приступам кашля и бронхообструкции.
4. Исключён ли синдром апноэ во сне? Храп и апноэ вызывают сухость слизистых и их механическое (в результате вибрации) повреждение, что в свою очередь увеличивает гиперреактивность бронхов. Также пациенты могут просыпаться от удышья в момент апноэ и расценивать эти симптомы как проявления бронхиальной астмы. Необходимо отметить, что эпизоды гипервентиляции, следующие за эпизодами гипопноэ и апноэ также

приводят к охлаждению и высыханию слизистой и провоцируют бронхоспазм.

5. Исключен ли синдром ожирения-гиповентиляции? Дыхательная недостаточность у данной категории пациентов нарастаёт вочные часы и пациенты могут предъявлять жалобы на нарастающую одышку в ночное время.
6. Оценить степень тревоги/депрессии. Наличие хронического заболевания часто сопровождается снижением качества жизни пациентов и проявляется в том числе клинически-значимой тревогой и депрессией. Указанные расстройства вызывают нарушения сна, в том числе могут быть причиной инсомнии с эпизодами тревожных/кошмарных сновидений, вызывающих пробуждения с ощущением удышья.

Необратимая бронхиальная обструкция. У некоторых больных тяжелой астмой наблюдается прогрессирующее ограничение воздушного потока, которое не полностью обратимо под воздействием проводимой противоастматической терапии. Вероятно, это может быть обусловлено структурными изменениями (ремоделированием) бронхов при астме.

Перименструальная астма. Ухудшение астмы в предменструальный период может встречаться примерно у 20% лиц женского пола. Чаще перименструальная астма выявляется у женщин более старшего возраста, с повышенным индексом массы тела (ИМТ), длительным анамнезом бронхиальной астмы, нередко – с непереносимостью аспирина. Этому состоянию могут сопутствовать различные нарушения менструального цикла: дисменорея, гиперполименорея, олигоменорея. В качестве меры, улучшающей контроль астмы, эффективным может быть применение antagonистов рецепторов лейкотриена, а также, по согласованию с гинекологом, назначение оральных контрацептивов.

Бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению. У определенной части больных развивается БА, трудно поддающаяся лечению. Причины, по которым у некоторых пациентов развивается данное состояние, не установлены. Наиболее часто это связано с невыполнением врачебных назначений, неудовлетворительной техникой выполнения ингаляции через устройство доставки, психологическими и психиатрическими нарушениями. Однако в некоторых случаях значение имеют и генетические факторы. У многих больных астма, трудно поддающаяся лечению, отмечалась с самого начала терапии, а не развивалась из легких форм. У таких пациентов в результате тяжелой бронхиальной обструкции наблюдалась гиперинфляция и образование «воздушных ловушек». Несмотря на сходство с другими формами астмы, при этом варианте заболевания выявлялись увеличение числа нейтрофилов, поражения бронхов мелкого калибра и более выраженные структурные изменения.

Курение и бронхиальная астма. Курение затрудняет достижение контроля над БА, сопровождается повышенной частотой обострений и госпитализаций, ускоренным снижением функции легких и повышением риска летального исхода. У курящих пациентов БА воспаление имеет преимущественно нейтрофильный характер, такие пациенты хуже отвечают на терапию ГКС.

Бронхиальная астма и сердечно-сосудистая патология. Одышка характерна для пациентов с бронхиальной астмой и для пациентов с сердечной недостаточностью. Наличие у пациентов сердечной недостаточности влияет на функцию дыхания сложным образом, увеличивая работу дыхания. Дифференцировать превалирующий патофизиологический механизм сложно, часто требуется оценить эффект от назначенной терапии (диуретики эффективны при сердечной недостаточности, бронхолитики и глюкокортикоиды при бронхиальной обструкции), но более значимым является определение предсердного натрийуретического пептида. Назначение кардиоселективных бета-блокаторов не противопоказано у пациентов с умеренной бронхообструкцией.

Назначение бета-агонистов для купирования бронхообструктивного синдрома может вызывать тахикардию и усиление сердечной недостаточности и даже приводить к фатальному исходу, поэтому требуется тщательно титровать дозу. Препараты для лечения артериальной гипертензии (например блокаторы Сα каналов) могут вызывать отёк слизистой носа и провоцировать ночные симптомы у пациентов с астмой и сопутствующим сонным апноэ.

Факторы риска неблагоприятных исходов бронхиальной астмы

Факторы риска обострений
▪ Неконтролируемое течение астмы
▪ Высокая потребность в короткодействующих бронхолитиках (более 200 доз в месяц)
▪ Неадекватное применение ингаляционных глюкокортикоидов (не назначены, низкая приверженность терапии, ошибки в технике ингаляций)
▪ Низкий уровень ОФВ1, особенно его значение ниже 60 % от должного уровня
▪ Выраженная реакция на бронхолитик
▪ Психологические и социально-экономические проблемы
▪ Курение, контакт с аллергенами (в случае сенсибилизации)
▪ Сопутствующие заболевания: ожирение, хронический риносинусит, подтверждённая пищевая аллергия
▪ Эозинофилия в крови или в мокроте
▪ Повышение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе у взрослых пациентов с аллергической астмой, получающих ингаляционные глюкокортикоиды
▪ Беременность
▪ Интубация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу астмы в анамнезе
▪ Одно и более тяжёлых обострений астмы за последние 12 месяцев
Факторы риска развития необратимой обструкции дыхательных путей
▪ Преждевременные роды, низкий вес при рождении, отсутствие терапии ИГКС, курение, профессиональные вредности, гиперсекреция мокроты, высокая эозинофилия крови
Факторы риска побочных эффектов терапии
▪ Системные - частое применение пероральных глюкокортикоидов, высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов, ингибиторы Р450
▪ Местные - высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов, ошибки в технике ингаляций

Оценка течения бронхиальной астмы.

1. Два компонента оценки контроля астмы
■ Оценка контроля симптомов в течение последних 4-х недель
■ Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза, включая снижение функции лёгких
2. Вопросы терапии
■ Проверка техники ингаляции и приверженности к терапии
■ Наличие побочных эффектов
■ Составление для пациента письменного плана по контролю заболевания
■ Уточнение отношения пациента к заболеванию и желаемых целей
3. Сопутствующие заболевания, которые могут усиливать выраженность симптомов и ухудшать качество жизни
■ Риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, синдром обструктивного апноэ сна, депрессия, тревога

Оценка контроля астмы.

1. Для быстрой оценки степени контроля астмы достаточно оценить симптомы заболевания за последние 4 недели:

Симптомы		Уровень контроля симптомов астмы		
Отмечал ли пациент за последние 4 недели:		Хороший контроль	Частичный контроль	Нет контроля
Симптомы астмы в дневное время более, чем 2 раза в неделю?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ни одного признака	1 – 2 признака	3 – 4 признака
Любыеочные пробуждения из-за астмы?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Применение препарата для облегчения симптомов более, чем 2 раза в неделю*?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Любое ограничение физической активности из-за астмы?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

*за исключением профилактического применения перед нагрузками

2. Более чувствительная оценка контроля астмы достигается при применении Asthma Control Test (ACT) и Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5).

Asthma Control Test (ACT): необходимо ответить на 5 вопросов и подсчитать сумму полученных баллов (указанны в скобках).					
20 – 25 баллов: контролируемая астма					
16 – 19 баллов: частично контролируемая астма					
5 – 15 баллов: неконтролируемая астма					
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?					Баллы
Все время (1) Очень часто (2) Иногда (3) Редко (4) Никогда (5)					
2. Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затрудненное дыхание?					
Чаще, чем один раз в день (1) Раз в день (2) 3-6 раз в неделю (3) 1-2 раза в неделю (4) Ни разу (5)					
3. Как часто за последние 4 недели вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
4 ночи в неделю или чаще (1) 2-3 ночи в неделю (2) Раз в неделю (3) 1-2 раза (4) Ни разу (5)					
4. Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор?					
3 раза в день или чаще (1) 1-2 раза в день (2) 2-3 раза в неделю (3) 1 раз в неделю (4) Ни разу (5)					
5. Как бы вы оценили, насколько вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?					
Совсем не удавалось (1) Плохо (2) В некоторой степени (3) Хорошо (4) Полностью удавалось (5)					

Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5): необходимо ответить на 5 вопросов и подсчитать сумму полученных баллов (указана в верху столбцов).

Вопросы	Баллы						
	0	1	2	3	4	5	6
1. В среднем, как часто за последнюю неделю Вы просыпались ночью из-за астмы?	Никогда	Очень редко	Редко	Несколько раз	Много раз	Очень много раз	Не мог (не могла) спать из-за астмы
2. В среднем, насколько сильно были симптомы астмы в течение последней недели, когда Вы просыпались утром?	Симптомов не было	Очень слабые симптомы	Слабые симптомы	Умеренные симптомы	Довольно сильные симптомы	Сильные симптомы	Очень сильные симптомы
3. В целом, насколько Вы были ограничены из-за астмы в своих профессиональных занятиях в течение последней недели?	Совсем не ограничен (-а)	Чуть-чуть ограничен (-а)	Немного ограничен (-а)	Умеренно ограничен (-а)	Очень ограничен (-а)	Чрезвычайно ограничен (-а)	Полностью ограничен (-а)
4. В целом, была ли у Вас одышка из-за астмы в течение последней недели?	Одышки не было	Очень небольшая	Небольшая	Умеренная	Довольно сильная	Сильная	Очень сильная
5. В целом, какую часть времени в течение последней недели у Вас были хрипы в груди?	Никогда	Очень редко	Редко	Иногда	Значительную часть времени	Подавляющую часть времени	Всё время

Оценка результата заполнения Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5)

Полученное значение ACQ-5	Вероятность обострения в течение ближайшего года	Степень контроля над заболеванием
<0,5	13 %	У Вашего пациента хороший контроль астмы и низкий риск обострений. Рекомендуйте ему продолжать назначенную терапию и обратиться к Вам, если ситуация изменится
0,5 - 0,75	18 %	
0,75 - 1	24 %	У Вашего пациента частичный контроль астмы. Существует риск развития обострений. Необходимо внести изменения в план лечения пациента
1 - 1,25	23 %	
1,25 - 1,5	25 %	
≥1,5	36 %	Астма контролируется недостаточно эффективно. У пациента высокий риск развития обострений. Необходимо срочно внести изменения в терапию астмы для улучшения контроля

Медикаментозная терапия бронхиальной астмы.

Основным принципом лечения БА является ступенчатый подход –

увеличение объема терапии при отсутствии контроля и/или при наличии факторов риска обострений

и снижение объема терапии после достижении стабильного контроля при условии отсутствия факторов риска обострений.

- Назначьте базисную терапию как можно раньше:
 - С целью улучшения прогноза заболевания начальную поддерживающую терапию следует назначать как можно раньше после постановки диагноза астмы
- Показанием для регулярного применения ингаляционного глюкокортикоидоида (ИГКС) является любое из ниже перечисленного:
 - Частота симптомов астмы чаще двух раз в месяц
 - Ночные пробуждения из-за симптомов астмы чаще одного раза в месяц
 - При наличии любых симптомов астмы наряду с факторами риска обострений
- Рассмотрите необходимость перехода к следующей ступени базисной терапии:
 - Симптомы астмы в течение большей части дней в неделю
 - Ночные пробуждения один и более раз в неделю, в особенности при наличии факторов риска обострений
- Если диагноз астмы ставится в период обострения:
 - Следует назначить короткий курс системного (перорального) глюкокортикоидоида и начать регулярную базисную терапию высокими дозами ИГКС или средними дозами комбинации ингаляционного глюкокортикоидоида и длительнодействующего β₂-агониста (ИГКС/ДДБА)

Первоначальный выбор базисной терапии астмы

Клиническая картина до назначения лечения	Поддерживающая терапия (уровни достоверности доказательств)
Симптомы или потребность в короткодействующем β ₂ -агонисте (КДБА) менее, чем 2 раза в месяц; нет ночных пробуждений; нет факторов риска обострений	Не показана (D)*
Редкие симптомы, но хотя бы один фактор риска обострений	Низкие дозы ИГКС (D)
Симптомы или потребность в КДБА от 2 раз в месяц до 2 раз в неделю, либо ночные симптомы раз в месяц и более	Низкие дозы ИГКС (B)
Симптомы астмы чаще, чем 2 раза в неделю	Низкие дозы ИГКС (A) Антилейкотриеновые препараты
Симптомы астмы в течение большинства дней или ночные пробуждения раз в неделю и чаще, особенно при наличии факторов риска	Средние/высокие дозы ИГКС (A) или низкие дозы ИГКС/ДДБА (A)
Признаки тяжелой неконтролируемой астмы или обострение	Короткий курс пероральных стероидов и начало базисной терапии высокими дозами ИГКС (A) или средними дозами ИГКС/ДДБА (D)

*Вместе с тем, получены данные, что даже у пациентов с нечастыми симптомами назначение низких доз ИГКС позволяет снизить риск тяжелых обострений БА.

Ступенчатый подход к базисной терапии бронхиальной астмы					
	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Предпочтительная контролирующая терапия	Низкие дозы ИГКС		Низкие дозы ИГКС/ДДБА	Средние/высокие дозы ИГКС/ДДБА	Рассмотреть дополнительные методы лечения, в т.ч. тиотропий, анти-ИgE терапию, анти-ИЛ5 терапию
Возможная контролирующая терапия	Низкие дозы ИГКС?		АЛТР Низкие дозы теофиллина	Высокие дозы ИГКС+АЛТР (или +теофиллин)	Добавить низкие дозы пероральных глюкокортикоидов
Снятие симптомов			КДБА по потребности		КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС/формотерол

ИГКС: ингаляционный глюкокортикоид
 АЛТР: антиагонист лейкотриеновых рецепторов
 КДБА: короткодействующие β₂-агонисты
 ДДБА: длительнодействующие β₂-агонисты
 IgE: иммуноглобулин Е
 ИЛ5: интерлейкин 5

Определение степени тяжести бронхиальной астмы.

Тяжесть БА оценивается ретроспективно, исходя из объема терапии, необходимого для достижения и поддержания контролируемого течения заболевания. Она может быть оценена лишь после того, как пациент получает лечение в течение нескольких месяцев. Тяжесть БА не является статичной характеристики и может меняться при коррекции объема поддерживающей терапии.

Как определить тяжесть БА:

Легкая БА - это астма, которая хорошо контролируется в пределах 1-й и 2-й степеней терапии, т.е. применением только КДБА по потребности, или применением КДБА по потребности совместно с низкими дозами ИГКС (или АЛР).

Среднетяжелая БА - это астма, которая хорошо контролируется в пределах 3-й ступени терапии, т.е. низкими дозами ИГКС/ДДБА.

Тяжелая БА - это астма, требующая для сохранения контроля терапии в пределах степеней 4 и 5, т.е. высоких доз ИГКС/ДДБА и/или таргетной терапии (анти-IgE, анти-ИЛ5 - терапия) и/или низких доз системных стероидов,

или астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию.

Термины «тяжёлая астма» и «неконтролируемая астма» - **неравнозначны!** Благодаря адекватной терапии течение тяжёлой астмы может быть хорошо контролируемым. Напротив, необоснованная отмена базисного лечения сопровождается утратой контроля при любой степени тяжести астмы, включая лёгкую.

Ингаляционные В₂ агонисты.

Препарат	Разовая доза (дозированный ингалятор), мкг	Разовая доза (небулайзер), мг	Пик действия мин	Длительность действия, часы
Сальбутамол (Вентолин)	100	2,5-5,0	30 - 60	4-6
Саламол Эко	100	1-2	30	4-6
Фенотерол (Беротек)	25, 50	-	60 - 120	>12
Вилантерол**	40	-	60 - 180	24
Формотерол (Оксис, Форадил)	4,5, 9, 12	-	30 - 60	>12

* В составе фиксированной комбинации сальметерол/флутиказона пропионат (Серетид)

** В составе фиксированной комбинации вилантерол/флутиказона фураат (Релвар)

Расчетные эквипotentные дозы ИГКС.

Препарат	Низкие дозы (мкг)	Средние дозы (мкг)	Высокие дозы (мкг)
Беклометазона дипропионат	200-500	>500-1000	>1000-2000
Будесонид (Пульмикорт)	200-400	>400-800	>800-1600
Циклесонид (Альвеско)	80-160	>160-320	>32-1280
Мометазона фураот (Асманекс)	200-400	>400-800	>800
Флутиказона пропионат (Фликсотид)	100-250	>250-500	>500-1000
Флутиказона фураат*	100		200

* В составе фиксированной комбинации вилантерол/флутиказона фураат (Релвар)

Комбинации ИГКС/ДДБА в терапии бронхиальной астмы.

Будесонид/формотерол	
*Симбикорт	ДПИ (Турбохалер). Фиксированная комбинация. Одобрен для применения в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов.
*Дуоресеп	ДПИ (Спиромакс). Фиксированная комбинация. Одобрен для применения в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов.
*Формисонид - натив	Инхалер СДМ R Фиксированная комбинация. Одобрен для применения в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов
*Форадил-комби	ДПИ (Аэролайзер). Свободная комбинация.
Беклометазон/формотерол	
*Фостер	ДАИ. Фиксированная комбинация. Одобрен для применения в режиме единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования приступов.
Флутиказона пропионат/салмитерол	
*Серетид	ДАИ, ДПИ (Мультидиск). Фиксированная комбинация.
*Сальмекорт	ДАИ. Фиксированная комбинация
*Тевакомб	ДАИ. Фиксированная комбинация
Вилантерол/флутиказона фураат	
*Релвар	ДПИ (Эллипта). Фиксированная комбинация.
Мометазон/формотерол	
Зенхейл	ДАИ. Фиксированная комбинация.
Примечание: ДПИ – дозированный порошковый ингалятор (в скобках указано название средства доставки), ДАИ – препарата внесен в Федеральную и Региональную льготу	
Рлвар Эллипта – единственный комбинированный препарат для базисной терапии бронхиальной астмы, который используется один раз в день. Другие комбинированные препараты применяются 2 раза в день. Использование базисной терапии 1 раз в день повышает комплайненность пациента к терапии.	
Лечение тяжёлой астмы.	
Оптимизируйте дозу ИГКС/ДДБА	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Полная резистентность к ИГКС наблюдается редко ■ Рассмотрите пробный курс более высокой суточной дозы 	
Рассмотрите возможность низкой дозы пероральных стероидов (не более 7.5 мг/сутки по преднизолону)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Системные ГКС ■ Преднизолон ■ Метилпреднизолон (Метипред) ■ Триамцинолон (Полькорталон) ■ Дексаметазон ■ Помните о возможности побочных эффектов, проводите их профилактику. 	
Примените варианты добавочной терапии без фенотипирования	

■ Антагонисты лейкотриеновых рецепторов
■ Теофиллин
■ Тиотропий (одобрен в качестве компонента базисной терапии на 4 и 5 ступенях)

Терапия, основанная на фенотипах

- Тяжёлая аллергическая астма: антиIgE-терапия (омализумаб)

Дополнительная терапия астмы тяжелого течения, неконтролируемой лечением в рамках 4 ступени (средние – высокие дозы ИГКС/ДДБА). Назначается после консультации пульмонолога при уровне IgE от 30 до 1500МЕ/мл. Доза рассчитывается по специальным таблицам в зависимости от уровня IgE и веса пациента. Вводится подкожно 1 - 2 раза в месяц.

- Тяжелая эозинофильная астма: антиИЛ5-терапия (меполизумаб, реслизумаб)

Меполизумаб (Нукала). Дополнительная терапия эозинофильной астмы тяжелого течения, неконтролируемой лечением в рамках 4 ступени (средние – высокие дозы ИГКС/ДДБА). Назначается после консультации пульмонолога при количестве эозинофилов в крови более 300 клеток в микролитре или более 3 % эозинофилов в мокроте. Вводится подкожно в дозе 100 мг (1 флакон) 1 раз в 4 недели без учета веса пациента.

Реслизумаб (Синкейро). Дополнительная терапия эозинофильной астмы тяжелого течения (без клинически значимых признаков аллергии), неконтролируемой лечением в рамках 4 ступени (средние – высокие дозы ИГКС/ДДБА). Назначается после консультации пульмонолога при количестве эозинофилов в крови более 400 клеток в микролитре или более 3 % эозинофилов в мокроте. Вводится в дозе 3 мг на килограмм веса пациента (флакон - 100 мг) в/в 1 раз в 4 недели.

- Аспириновая астма: антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Лечение бронхиальной астмы на 4 и 5 ступени. Биологическая терапия.

Антитела к иммуноглобулину Е. Омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее свободный IgE и препятствующее его взаимодействию с рецепторами тучных клеток, базофилов и других участников аллергического воспаления 1 типа. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от веса пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций 1 раз в 2-4 недели.

Приводит к уменьшению симптомов астмы, увеличению спирометрических показателей, снижению потребности в использовании препаратов неотложной терапии, повышению качества жизни, снижает риск развития обострений и госпитализаций.	также минимальный риск развития анафилаксии, оцениваемый разными авторами до 0,2%. Большинство системных реакций на омализумаб развивается в течение первых 60-90 минут от момента введения препарата, что диктует необходимость пребывания пациента под наблюдением медицинского персонала в учреждении, оборудованном для оказания помощи при анафилаксии, в течение этого времени
--	--

Методы воздействия на путь интерлейкина-5

Таргетная терапия, влияющая на изменение количества эозинофилов в периферической крови и легочной ткани, включает в себя зарегистрированные в России препарат моноклональных антител к ИЛ-5 – меполизумаб и реслизумаб. Препарат моноклональных антител к α-субъединице рецептора к ИЛ-5 на поверхности эозинофилов (бенрализумаб) в настоящее время в России не зарегистрирован. В клинических исследованиях все указанные препараты показали эффективность в отношении снижения частоты обострений у больных тяжелой эозинофильной БА. Применение меполизумаба и бенрализумаба обеспечило также возможность снижения дозы или полной отмены пероральных глюкокортикоидов без потери контроля БА. На примере меполизумаба можно отметить и улучшение в отношении вторичных конечных точек исследований: контроля БА, качества жизни и функции легких.

Действие и применение	Нежелательные эффекты
Вариант терапии для пациентов с тяжелой персистирующей аллергической БА, которая не контролируется лечением ступени 4 (высокие дозы ИГКС/ДДБА).	Реакции в месте инъекции, встречающиеся до 45% случаев. Как правило, эти реакции проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии. Описан

Меполизумаб (лекарственный препарат *Нукала/Nucala*) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело (IgG1, каппа), направленное против интерлейкина 5 (ИЛ5) человека с высокой степенью аффинности и специфичности. Меполизумаб ингибитирует биологическую активность ИЛ-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания ИЛ5 с альфа цепью рецепторного комплекса ИЛ-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала ИЛ-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Меполизумаб показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии тяжелой эозинофильной астмы у пациентов старше 18 лет. Препарат демонстрирует высокую эффективность у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент начала терапии или у пациентов с числом эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл в течение предшествующих 12 месяцев и историей обострений на фоне применения высоких доз ИГКС совместно с дополнительным поддерживающим лечением и/или зависимостью от системных кортикоステроидов. Меполизумаб выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения. Рекомендуемая доза составляет 100 мг препарата в виде подкожной инъекции один раз каждые 4 недели не зависимо от веса пациентов. Установлено, что Меполизумаб значимо влияет на клинически важные исходы у пациентов с рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой, улучшая контроль над заболеванием и качество жизни. Частота развития клинически значимых обострений в группе применения меполизумаба была на 58% ниже, чем в группе плацебо через 24 недели терапии и на 68% была ниже частота обострений, требующих госпитализаций и/или вызовов скорой помощи; отмечалось значимое увеличение ОФВ1 до применения бронхолитического препарата по сравнению с плацебо. Препарат позволяет значимо уменьшить поддерживающую дозу системных ГКС при сохранении уровня контроля бронхиальной астмы. У пациентов, получавших меполизумаб, шанс достичь уменьшения дозы пероральных ГКС был в 2 раза выше, чем в группе применения плацебо ($p=0.008$). Суточная доза преднизолона была снижена на

$\geq 50\%$ более чем у половины пациентов. Меполизумаб имеет благоприятный профиль в отношении безопасности и иммуногенности. В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой рефрактерной эозинофильной бронхиальной астмой общий профиль нежелательных явлений был сходен с плацебо, за исключением частоты развития реакций в месте введения. Наиболее частыми регистрируемыми нежелательными реакциями во время лечения являлись головная боль, реакции в месте инъекции и боль в спине. Риск развития анафилактической реакции не выявлен. Пациентам с нарушением функции почек или функции печени, а также пациентам пожилого возраста, коррекции дозы не требуется. Вероятность лекарственных взаимодействий с меполизумабом оценивается как низкая. Меполизумаб может быть назначен пациентам с тяжелой бронхиальной астмой и с эозинофилией, которые не достигли оптимального контроля при применении омализумаба. Перевод таких пациентов с омализумаба на меполизумаб дает пациентам клинически значимое повышение контроля астмы, улучшение качества жизни и снижение числа обострений, без ухудшения переносимости терапии.

Реслизумаб – это гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоаффинное к IL-5, разработанное для лечения пациентов с неконтролируемой БА эозинофильного фенотипа в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких. Применяется для лечения взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет, страдающих БА с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и/или частых обострений астмы) несмотря на стандартное лечение, соответствующее 4-5 ступени по GINA, 2018.

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг, применяется один раз каждые четыре недели (в виде внутривенной инфузии в течение 20-50 минут) в качестве дополнения к стандартной терапии бронхиальной астмы, которая должна включать минимум среднюю дозу ингаляционного ГКС (минимум 440 мкг ингаляционного

флутиказона пропионата или эквивалентная суточная доза других ингаляционных кортикоステроидов). В контролируемых клинических исследованиях III фазы получены данные, обосновывающие эффективность и безопасность реслизумаба у больных ТБА ($ACQ \geq 1,5$) с повышенным числом эозинофилов (≥ 400 клеток/мкл), а также у пациентов с умеренной или тяжелой астмой, неконтролируемой, несмотря на лечение умеренными или высокими дозами ИГКС. Было получено снижение частоты обострений БА (до 59%), раннее и стабильное улучшение функции легких, снижение выраженности симптомов и улучшение контроля БА, улучшение качества жизни пациентов, выраженное снижение эозинофилии крови и мокроты. Долгосрочное наблюдение за пациентами продемонстрировало, что препарат Реслизумаб переносится хорошо. К наиболее частым нежелательным явлениям следует отнести ухудшение течения БА и аллергического ринита, назофарингиты, синуситы и инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, бронхиты и инфекции мочевыводящих путей. В клинических исследованиях у 0,3% пациентов, страдающих ТБА, зарегистрирована реакция, расцененная как анафилактическая, в связи с приемом препарата Реслизумаб. Проявления включали кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, желудочно-кишечные симптомы и озноб. Данные нежелательные явления наблюдались во время или сразу по завершении инфузии реслизумаба и были полностью устранены без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развитие иммунной реакции в виде образования антител на Реслизумаб.

Длительно – действующий антихолинергический препарат, тиотропий.

Действие и применение	Нежелательные эффекты
Вариант дополнительной терапии с помощью раствора тиотропия в ингаляторе на ступени 4 или 5 для	Побочные эффекты бывают редко, но включают сухость во рту

пациентов с 6 лет, у которых БА не контролируется с помощью ИГКС ± ДДБА

Пациенты, нуждающиеся в биологической терапии должны быть направлены в Пульмонологический центр ГБУЗ ВО «Областная клиническая больница», г Владимир, Судогодское шоссе, 41

Терапия при перекресте БА и ХОБЛ

- В случае сопоставимого в клинической картине количества симптомов астмы и ХОБЛ лечебная тактика должна соответствовать таковой при астме. Это подразумевает приоритетную роль ИГКС в предотвращении прогрессирования болезни и даже летальных исходов у пациентов с неконтролируемой БА, поскольку у них даже кажущиеся незначительными симптомы (в сравнении с симптомами при среднетяжёлой и тяжёлой ХОБЛ) могут означать значительный риск угрожающего жизни обострения.

Медикаментозная терапия включает в себя низкие или средние дозы ИГКС, обычно в сочетании с ДДБА и/или ДДХЛ.

Другие виды терапии.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) может быть терапией выбора, если аллергия играет ведущую роль в генезе заболевания, например, при сочетании БА с аллергическим риноконъюнктивитом. В настоящее время существует два метода АСИТ: подкожная и сублингвальная.

АСИТ может быть применена у пациентов с легкой и среднетяжелой БА, ассоциированной с аллергическим риноконъюнктивитом, при условии, что БА контролируется фармакотерапией. В результате АСИТ следует ожидать умеренный клинический эффект в отношении симптомов БА, и стероид-спаринговый эффект. АСИТ не может быть рекомендована в качестве монотерапии БА, если астма является единственным клиническим проявлением респираторной аллергии.

У некоторых, тщательно отобранных пациентов, может быть рекомендована бронхиальная термопластика.

Показания к консультации врача-пульмонолога

Неэффективность назначенной базисной терапии

- Повторные обострения БА (более 1 раза в год)
- Рассмотрение вопроса о назначении терапии терапии моноклональными антителами.
- Наличие дыхательной недостаточности, тяжёлой сопутствующей патологии.

Обострение БА

Обострение БА – это эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов или заложенности в грудной клетке, требующие изменений обычного режима терапии. Для обострения БА характерно снижение ОФВ1 и ПОС.

Основные причины обострений БА:

Неадекватное базисное лечение БА; контакт с аллергенами; респираторные вирусные инфекции; воздействие поллютантов; нервно-психический стресс; прием ряда лекарственных препаратов (β -блокаторы, нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики и др.).

Классификация обострений БА по степени тяжести:

Легкая степень: дышка при ходьбе, возможно возбуждение, свистящие хрипы, пульс <100 ударов в минуту, ПОС > 80%, PaO ₂ >80 мм рт.ст., PaCO ₂ <45 мм.рт.ст., SaO ₂ >95 %, pH >7,35.
Средней степени тяжести: ограничение физической активности, выраженная одышка, возбуждение, свистящие хрипы, тахикардия до 120 в минуту, ПОС 50 - 80%, PaO ₂ 60 - 80 мм рт.ст., PaCO ₂ < 45 мм.рт.ст., SaO ₂ 91-95 %, pH >7,35.
Тяжелая степень – астматический статус I ст.: резкое ограничение физической активности, одышка в покое, возбуждение, громкие хрипы на вдохе и выдохе, тахикардия>120 в минуту, ПОС<50%, PaO ₂ <60 мм рт.ст., PaCO ₂ >45 мм рт.ст., SaO ₂ < 90%, pH >7,35.
Жизнеугрожающее обострение – астматический статус II ст.: физическая активность резко снижена или отсутствует, одышка в покое, заторможенность, спутанность сознания, возможно урежение дыхания, ослабление дыхания, «немое легкое», брадикардия, парадоксальное торакоабдоминальное дыхание, ПОС <33%, PaO ₂ < 60 мм рт.ст., цианоз, PaCO ₂ >45 мм рт.ст., SaO ₂ < 90%, pH <7,35.
Гипоксемическая, гиперкапническая кома – астматический статус III ст. Сознание отсутствует, тахипноэ, выраженный цианоз, нередко коллапс. Тяжелая артериальная гипоксемия с PaO ₂ <50% мм рт.ст., резко выраженная гиперкапния с PaCO ₂ 80-90 мм рт.ст.

Больные с высоким риском смерти:

Наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА
Наличие в анамнезе эпизода ИВЛ по поводу обострения БА
Наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинаума
Госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года
Психологические проблемы (отрицание заболевания)
Социоэкономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов)
Недавнее уменьшение дозы или полное прекращение приема глюкокортикоидов
Низкий комплаенс к терапии
Снижение восприятия одышки

Необходимо отметить, что лечение бронхиальной астмы и контроль над заболеванием важны не только для предупреждения обострений, но и снижают риск смерти.

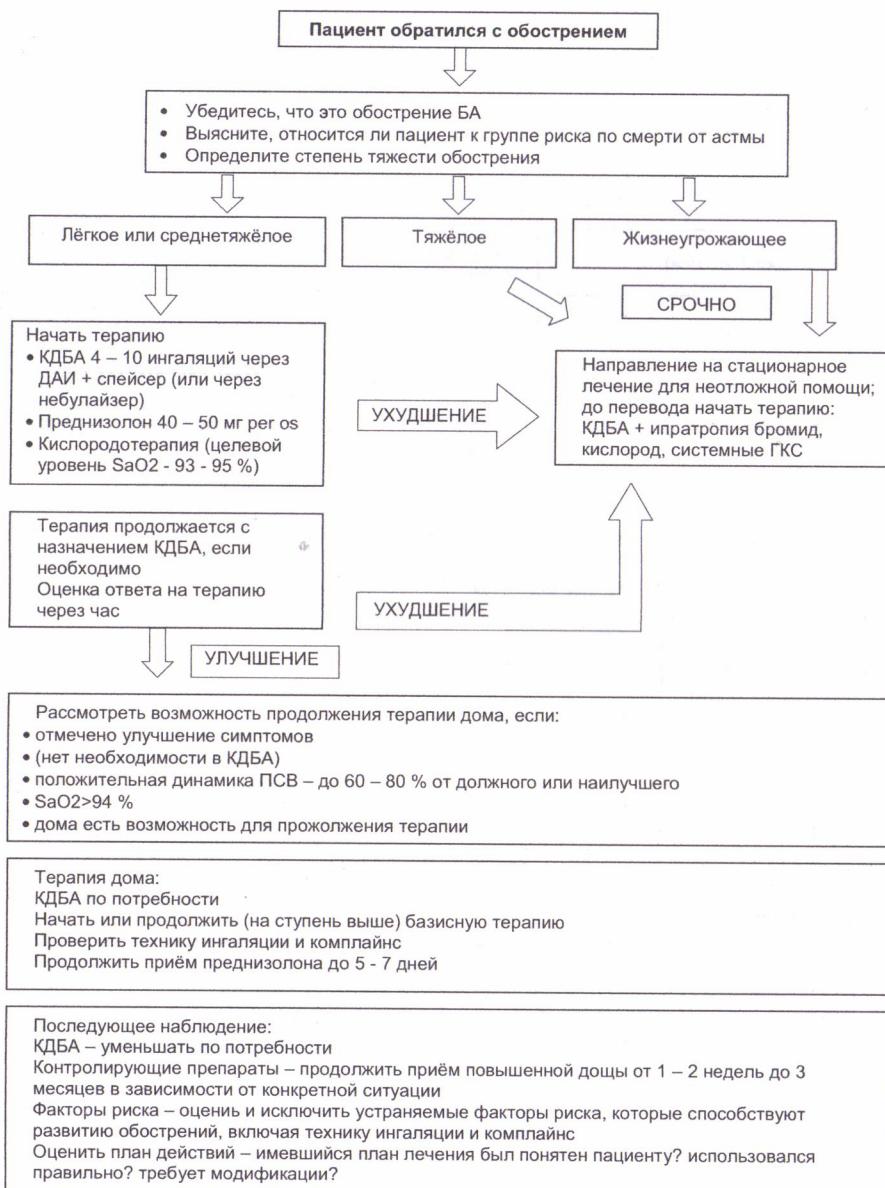
Бронхолитики, назначаемые при обострении бронхиальной астмы.

Препарат	Форма выпуска	Доза
Вентолин Стеринеб Саламол	раствор для небулайзера 1 мг/мл	2,5 или 5 мг каждые 20 мин в течение 1 ч (до 40 мг), затем через 1 - 4 ч в режиме «по требованию»
Сальбутамол (Вентолин, Саламол)	дозированный аэрозоль 100 мкг/доза	4 – 8 ингаляций через спейсер каждые 20 мин в течение 1 ч, затем через 1 - 4 ч в режиме «по требованию»
Фенотерол (Беротек)	раствор для небулайзера 1 мг/мл	1 мг каждые 20 мин в течение 1 ч, затем через 1 - 4 ч в режиме «по требованию»
Фенотерол (Беротек Н)	дозированный ингалятор 100 мкг/доза	2 - 4 – 8 ингаляций через спейсер каждые 20 мин в течение 1 - 4 ч, затем через 1 - 4 ч в режиме «по требованию»
Ипратропиум бромид (Атровент)	раствор для небулайзера 0,25 мг/мл	0,5 мг каждые 30 мин 3 раза, затем через 2 - 4 ч в режиме «по требованию»
Ипратропиум бромид + фенотерол (Беродуал)	раствор для небулайзера 0,25 мг ипратропиума + 0,5 мг фенотерола в 1 мл	0,5 мг каждые 30 мин 3 раза, затем каждые 2-4 часа в режиме «по требованию»

Глюкокортикоиды, используемые для лечения обострений бронхиальной астмы.

Препарат	Форма выпуска	Доза
Будесонид (Пульмикорт)	Суспензия для ингаляций 0,25 мг и 0,5 мг/мл	0,5 - 1 мг 2-4 раза в сутки (до 4 мг)
Беклометазона дипропионат (Кленил УДВ)	Суспензия для ингаляций 0,8 мг	0,8 мг 2-4 раза в сутки
Гидрокортизона гемисукцинат	Суспензия в ампулах 100 мг, 125 мг	250 - 1000 мг, 1 - 4 раза в день внутривенно
Преднизолон Метилпреднизолон	Таблетки 5 мг Раствор для инъекций 30 мг	30 - 60 мг, перорально, 0,5 - 1 мг/ кг в сутки 120-180 мг и более 1-4 раза в день внутривенно до 6 мг/ кг в сутки
Дексаметазон	Раствор для инъекций 4 мг/мл	4-8 мг и более 1-4 раза в день внутривенно

Алгоритм начальной терапии бронхиальной астмы на амбулаторном этапе.



Лечение бронхиальной астмы в период беременности.

- Контроль бронхиальной астмы важен во время беременности как для матери, так и для ребенка.
- Тщательное наблюдение для сохранения хорошего контроля является важной составляющей ведения беременной с бронхиальной астмой.
- Важно, чтобы беременные, которые курят, знали, что табак опасен как для самой женщины, так и для ее ребенка. Необходимо оказывать помощь в отказе от курения.

- ◆ Короткодействующие β_2 -агонисты назначаются, как обычно.
- ◆ Пролонгированные β_2 -агонисты назначаются, как обычно.
- ◆ ИГКС назначаются, как обычно.
- ◆ Таблетированные кортикостероидные препараты назначаются при отсутствии возможности проведения терапии ИГКС, в т.ч. с помощью небулайзера.
- ◆ При АЛР может продолжаться у тех беременных женщин, хороший контроль астмы у которых достигнут благодаря данной группе препаратов.

Обострение бронхиальной астмы у беременных.

- ◆ Лечение обострения производите по обычным стандартам, включая системные ГКС.
- ◆ Среднетяжёлые и тяжелые обострения астмы у беременных требуют неотложных мероприятий и должны лечиться в стационаре.
- ◆ Необходима кислородотерапия для поддержания сатурации на уровне 94-98 %.
- ◆ При обострении астмы рекомендуется наблюдение за состоянием плода.

Лечение бронхиальной астмы во время родов.

- ◆ Если беременной требуется анестезия, региональная блокада является предпочтительней по сравнению с общей анестезией.
- ◆ С большой осторожностью используются простагландин F2 α из-за риска вызвать бронхоконстрикцию.
- ◆ Женщины, которые больше 2 недель перед родами получали пероральные ГКС в суточной дозе, превышающей 7,5 мг, должны быть переведены на гидрокортизон по 100 мг парентерально каждые 6 - 8 часов во время родов.
- ◆ Кесарево сечение проводится по обычным показаниям.

Информируйте женщин, что:

- ◆ приступы бронхиальной астмы редко развиваются в родах
- ◆ надо продолжать прием противоастматических препаратов в родах

Диспансерное наблюдение больных БА.

1. Проводится пожизненно.
2. Кратность осмотра – 1 раз в год (при тяжелом течении БА – раз в три месяца). Составление плана лечения. Обучение больного навыкам самоконтроля и самонаблюдения. Функциональный самоконтроль с помощью пикфлюметрии. Проверка навыков использования ингаляторов.
3. Лабораторные исследования – 1 раз в год.
 - клинический анализ крови
 - цитологический анализ мокроты

4. Инструментальные исследования – 1 раз в год.

- ЭКГ
 - цифровая флюорография
 - спирометрия, проба с бронхолитиком
5. Консультации специалистов – 1 раз в год.
- пульмонолог
 - кардиолог

6. **Вакцинация.** Респираторные вирусные инфекции, в частности, грипп. могут приводить к тяжелым обострениям астмы. Пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА целесообразно каждый год проводить противогриппозную вакцинацию. Однако, пациенты должны быть предупреждены, что вакцинация не уменьшает частоту и тяжесть обострений БА.

Литература.

1. Авдеев С.Н. Обострение бронхиальной астмы. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. акад. РАН Чучалина А.Г., М., 2017, с. 501-507.
2. Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Авдеев С.Н. с соавт. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. Российский аллергологический журнал. 2017. Т. 14. № 3. С 5-18.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксолар (омализумаб).
4. Княжеская Н.П., Белевский А.С. Бронхиальная астма: клиническая диагностика и лечение. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. акад. РАН Чучалина А.Г., М., 2017, с. 483-501.
5. Ненашева Н.М., Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма: патогенез и фенотипы. В кн.: Респираторная медицина. Под ред. акад. РАН Чучалина А.Г., М., 2017, с. 446-482.
6. Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В. Реслизумаб в лечении больных тяжёлой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа. Пульмонология. 2017. Т. 27. № 4. С. 515-528.
7. Петрова М.А., Кузубова Н.А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при тяжелом обострении бронхиальной астмы. Скорая медицинская помощь. Клинические рекомендации под ред. акад. РАН С.Ф.Багненко. М., ГЭОТАР-Медиа, 2015, с. 161-169.
8. Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. 2016. Информация доступна на сайте: spulmo.ru.
9. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. с соавт. Тяжёлая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 12. С. 26 – 31.
10. Backman H, Räisänen P, Hedman L. Increased prevalence of allergic asthma from 1996 to 2006 and further to 2016-results from three population surveys. Clin Exp Allergy. 2017 Nov;47(11):1426-1435. doi: 10.1111/cea.12963. Epub 2017 Jul 12.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018. Available from: www.ginaasthma.org.
12. Lugogo N, Domingo C, Chanez P. et al. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. Clin Ther. 2016 Sep;38(9):2058-2070.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010. Epub 2016 Aug 21.
13. Menzella F., Galeone C., Formisano D. et al. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Jul;9(4):368-372. doi: 10.4168/aair.2017.9.4.368.
14. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016 Jul;4(7):549-556. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5. Epub 2016 May 10.
15. Multinational, database cohort study to study mortality and risk factors of mortality in patients with asthma Katia M.C. Verhamme, Marjolein Engelkes, Maria de Ridder, Elisabeth Svensson, Klara Berencsi, Daniel Prieto-Alhambra, Francesco Lapi, Carlo Giaquinto, Gino Picelli, Nada Boudiaf, Frank Albers, Sarah Cockle, Eric Bradford, Robert Suruki, Hana Muellerova, Peter Rijnbeek, Miriam Sturkenboom European Respiratory Journal 2016 48: PA4585; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4585
16. Body composition in chronic obstructive pulmonary disease and heart failure Luis Hernández-Urquieta, Clyo Chávez-Méndez, Arturo Orea-Tejeda, Dulce González-Islas, Rocío Sanchez

Показания для консультации в Центре специализированной медицинской помощи пациентам пульмонологического профиля (далее - Пульмонологический центр) ГБУЗ ВО «ОКБ»

Показаниями для направления в Пульмонологический центр являются:

Оказание медицинской помощи в Пульмонологическом центре ГБУЗ ВО «ОКБ» осуществляется по медицинским показаниям в соответствии с Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", приказом МЗ РФ от 15 ноября 2012 г. N 916н «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ПОРЯДКА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ ПО ПРОФИЛЮ "ПУЛЬМОНОЛОГИЯ" и с Приказом МЗ РФ от 20.10.1997 N 307 "О мерах по совершенствованию организации пульмонологической помощи населению Российской Федерации"

1. Пациенты с пульмонологической патологией при необходимости установления окончательного диагноза в связи с нетипичностью течения заболевания, отсутствием эффекта от проводимой терапии и (или) повторных курсов лечения при вероятной эффективности других методов лечения.
 2. Пациенты с пульмонологической патологией при высоком риске хирургического лечения в связи с осложненным течением основного заболевания или наличием сопутствующих заболеваний, необходимости дообследования в диагностически-сложных случаях и (или) комплексной предоперационной подготовке у больных с осложненными формами заболевания, сопутствующими заболеваниями.;
 3. Бронхиальная астма (диагностически не ясная и впервые выявленная для больных из районов Владимирской области, трудность достижения ремиссии).
 4. Хронические обструктивные болезни легких (непрерывно рецидивирующее течение, тяжелое обострение, сочетание с синдромом сонного апноэ - «перекрёстный синдром»).
 5. Пневмония (внебольничная или госпитальная) с дыхательной недостаточностью, тяжёлым или атипичным течением.
 6. Диссеминированные процессы в лёгких при исключении туберкулёза лёгких, для уточнения диагноза и инициации терапии.
 7. Интерстициальные болезни легких у пациентов с ревматологической патологией при наличии выраженной респираторной симптоматики.
 8. Саркоидоз (впервые выявленный, включая ст 1 и неосложнённое течение ст 2, подозрение на рецидив). Саркоидоз с полиорганным поражением, с тяжёлой сопутствующей патологией и высоким риском осложнений при инициации терапии.
 9. Бронхоэктатическая болезнь.
 10. Хроническая дыхательная недостаточность, декомпенсация или необходимость подбора (проведения коррекции) неинвазивной вентиляции лёгких, длительной кислородотерапии.
 11. Пациенты пульмонологического профиля, нуждающиеся в разработке программы медицинской реабилитации
 12. Необходимость включения пациентов в утверждённые Регистры.
 13. Пациенты нуждающиеся в специализированной пульмонологической помощи после оперативного лечения в торакальном хирургическом отделении.
 14. Рецидивирующее кровохарканье из неустановленного источника
 15. Лёгочная гипертензия при подозрении на пульмонологическую этиологию.
 16. Рецидивирующая крапивница, токсикоаллергические реакции, рецидивирующий отек Квинке с бронхобструктивным синдромом по направлению allergologa ГБУЗ ВО «ОКБ»
- Основаниями для плановой госпитализации являются:
- направление врачей специалистов консультативной поликлиники ГБУЗ ВО «ОКБ»

- направление врачей других ЛПУ Владимирской области после согласования с руководителем пульмонологического центра ГБУЗ ВО «ОКБ» или заместителями главного врача по лечебной работе ГБУЗ ВО «ОКБ».• Плановая госпитализация осуществляется в порядке очереди по записи. Согласно Программе госгарантий, время ожидания на плановую госпитализацию не может превышать 30 дней, исключая льготные категории пациентов.