

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно - Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра Поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Зав.кафедры: проф., д.м.н.

Петрова Марина Михайловна

Реферат на тему: «Бронхиальная астма»

Выполнил: ординатор 1 года

Павлова Анастасия Алексеевна

Красноярск 2017

Содержание:

1. Определение
2. Этиология
3. Патогенез
4. Клиническая картина
5. Диагностика
6. Классификация
7. Дифференциальная диагностика
8. Лечение
9. Профилактика

Бронхиальная астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление усиливает сопутствующее, чаще всего наследственно обусловленное, состояние гиперреактивности дыхательных путей, что приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения.

Этиология. Бронхиальная астма является полиэтиологическим заболеванием, в развитии которого играют роль как внутренние факторы риска, которые обуславливают предрасположенность человека к развитию бронхиальной астмы, так и внешние факторы, которые вызывают развитие бронхиальной астмы у предрасположенных к этому людей или приводят к обострению заболевания.

Внутренние факторы (или врожденные характеристики организма):

- генетическая предрасположенность к развитию либо бронхиальной астмы, либо аллергической сенсibilизации, в том числе, атопии;
- гиперреактивность дыхательных путей,
- пол
- раса.

Атопия верифицируется в клинических и эпидемиологических исследованиях тремя методами:

- кожными аллергопробами,
- высоким уровнем IgE сыворотки крови (более 100 МЕ/мл),
- эозинофилией крови и увеличением содержания эозинофилов в мокроте.

Атопия является наиболее важным внутренним фактором, предрасполагающим к развитию бронхиальной астмы.

Гиперреактивность дыхательных путей - это состояние, при котором в ответ на воздействие обычных раздражителей (агентов) имеет место необычная усиленная реакция бронхов в виде бронхоспазма. Подобными агентами выступают специфические (аллергены) и/или неспецифические стимулы (биологически активные вещества - гистамин, ацетилхолин, метахолин, карбохолин; физическая нагрузка, аэрополлютанты, т.е. выхлопные газы, окислы азота, серы, углеводороды, меркаптаны, формальдегид, тяжелые металлы (никель, хром, кобальт и др.). Гиперреактивность является фактором риска развития бронхиальной астмы. Это состояние имеет наследственный характер, тесно связано с уровнем Ig E в сыворотке крови и воспалением дыхательных путей.

Внешние факторы, способствующие развитию бронхиальной астмы у предрасположенных лиц. Аллергены и профессиональные сенсibilизирующие агенты рассматриваются как наиболее важные причины бронхиальной астмы.

Внешние аллергены:

- Пыльца растений, трав и цветов,
- плесневые и дрожжевые грибы,
- клещи в домашней пыли,
- аллергены животных, тараканов и т.д.,
- факторы окружающей среды и поллютанты (к загрязняющим воздух веществам (аэрополлютантам) относятся двуокись серы, окислы азота, углекислый газ, мелкие частицы, летучие органические соединения и токсичные металлы (свинец, мышьяк, кадмий, никель, ртуть).

Профессиональные сенсibilизирующие агенты. Постоянно пополняемый список в настоящее время включает более 360 профессиональных веществ, в том числе латекс, имеющих отношение к профессиональной бронхиальной астме. Латекс - млечный сок многих тропических растений, из которого изготавливают резину (каучук). Содержащие латекс предметы: хирургические перчатки, клизмы, интубационные трубки, резиновые зубные протезы, дренажи, катетеры, нижнее белье, кондомы, воздушные шары, детские соски, игрушки и др. Профессиональные факторы делятся на высокомолекулярные, низкомолекулярные вещества (например, производство белково-витаминных пищевых концентратов), использование красителей химической, текстильной промышленности, производство с использованием вольфрама, молибдена и т.д., цементной, хлопковой пыли и т.д.

Патогенез. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы постулирует, что в его основе, вне зависимости от степени тяжести заболевания, лежит хронический специфический (эозинофильный) воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приводящий к спазму, отеку, гиперплазии слизистой, гиперсекреции слизи и бронхиальной обструкции в ответ на воздействие различных триггеров (провоцирующих факторов). Для воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме характерно увеличение в слизистой оболочке и просвете бронхиального дерева количества активированных эозинофилов, тучных клеток, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, а также дендритных клеток и тромбоцитов. Активация воспаления может быть IgE-опосредованной (аллергическое асептическое воспаление) или опосредована не иммунологическим путем.

Клиническая картина. Бронхиальная астма является весьма вариабельным по своим клиническим проявлениям и течению заболеванием. Симптомы бронхиальной астмы могут варьировать по своей интенсивности и по-разному проявляются у отдельных пациентов. Основными клиническими симптомами бронхиальной астмы являются:

- Свистящие хрипы в грудной клетке, нередко слышимые на расстоянии, приступообразные, усиливающиеся на выдохе, купирующиеся бронхолитиками.
- Кашель малопродуктивный или непродуктивный, варьируется по времени появления, интенсивности и частоте,
- Заложенность в грудной клетке.
- Эпизодическая (приступообразная) одышка (удушьё), не всегда сопровождающаяся свистящими хрипами, или приступообразный кашель при действии триггеров (холодный воздух, физическая нагрузка и т.д.).
- Выделение мокроты обычно скудное, характерна «стекловидная» мокрота.
- Нередко приступу астматического удушья может предшествовать продромальная симптоматика: зуд под подбородком, чувство дискомфорта между лопатками, необъяснимый страх, чихание и другие.

Особенности сбора анамнеза:

- Наличие наследственной отягощенности по БА или другим аллергическим заболеваниям.
- Наличие кашля, усиливающегося преимущественно в ночное время; рецидивирующих свистящих хрипов; повторных эпизодов затрудненного дыхания; чувства стеснения в грудной клетке, эпизодов бронхоспазма на физическую нагрузку.
- Наличие в анамнезе повторных эпизодов бронхиальной обструкции, особенно протекающих на фоне нормальной температуры, вне эпизодов ОРВИ.
- Ухудшение состояния в дневные, ночные или предутренние часы, при воздействии аллергенов или триггеров.
- Исчезновение симптомов при устранении контакта с аллергеном (эффект элиминации), улучшение состояния после применения бронходилататоров.

Диагностика.

Спирометрия представляет собой неинвазивный метод измерения воздушных потоков и объемов, как функции времени, с использованием форсированных маневров. (Федеральные клинические рекомендации по использованию метода спирометрии, 2013г.)

Методика исследования

Объем легких можно измерить двумя способами:

В первом случае, непосредственно измеряется объем вдыхаемого или выдыхаемого воздуха и время. Строится график зависимости объема легких от времени - кривая объем–время (спирограмма) (рис.2, А).

В другом случае, измеряется поток и время, а объем рассчитывают, умножая поток на время. Строится график зависимости объемной скорости потока от объема легких - кривая поток–объем (рис.2, Б).

Подготовка пациента к исследованию

- Исследование проводят утром натощак.
- Перед исследованием пациенту рекомендуется находиться в спокойном состоянии на протяжении 30 мин.
- Прекратить прием бронхолитиков не позже, чем за 12 часов до начала исследования.
- Как минимум за 1 час до исследования следует воздержаться от курения, употребления кофеин содержащих напитков.

Показатели спирометрии:

ФЖЕЛ (Форсированная жизненная емкость легких)

ФЖЕЛ – максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха. Следует помнить, что ФЖЕЛ - это максимальная форсированная экспираторная жизненная емкость легких, у больных с обструктивными заболеваниями легких ФЖЕЛ может быть существенно меньше, чем ЖЕЛ, измеренная при спокойном дыхании.

ОФВ₁ (Объем форсированного выдоха за 1 секунду)

Из всех показателей наиболее важным является максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть за первую секунду маневра ФЖЕЛ – ОФВ₁. Он относительно независим от усилия, приложенного во время маневра выдоха, и отражает свойства легких и дыхательных путей.

При снижении скорости воздушного потока, ОФВ₁ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени.

Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (Индекс Генслера)

Важным спирометрическим показателем является отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, которое обычно выражается в процентах и является модификацией индекса Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ_{вд}, где ЖЕЛ_{вд} – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть после полного спокойного выдоха). При обструктивных нарушениях отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ снижается, поскольку ОФВ₁ снижается соответственно тяжести обструкции. ФЖЕЛ при этом также уменьшается, но, как правило, в меньшей степени.

При легочной рестрикции без обструктивных изменений ОФВ₁ и ФЖЕЛ снижаются пропорционально, следовательно, их соотношение будет в пределах нормальных величин или даже немного выше.

Таким образом, при необходимости дифференцировать обструктивные и рестриктивные нарушения оценивают соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Классификация тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции

ОФВ ₁ , % должное	
Легкие	70%-79%
Умеренные	60 – 69%
Среднетяжелы	50 – 59%

Тяжелые	35 – 49%
Крайне тяжелые	< 35%

Бронходилатационный тест

Известно, что БА характеризуется обратимой обструкцией дыхательных путей. В связи с этим для диагностики этого заболевания необходимо проведение бронходилатационного теста. Для достижения максимально возможной бронходилатации рекомендуется использовать короткодействующие β_2 -агонисты, например сальбутамол, в виде дозированного аэрозольного ингалятора в максимальной разовой дозе 400 мкг (четыре ингаляции по 100 мкг с интервалом в 30 сек) или фенотерол в максимальной разовой дозе 400 мкг (4 ингаляции по 100 мкг). В интервалом в 30 сек) с помощью спейсера, с соблюдением всех правил ингаляционной техники для дозированных аэрозольных ингаляторов (после спокойного неполного выдоха - плавный максимально глубокий вдох с активацией ингалятора (нажатием на клавишу) одновременно с началом вдоха, задержка дыхания на высоте вдоха на 10 сек). Без использования спейсера вдыхаемая фракция аэрозоля меньше и ее величина в значительной степени зависит от синхронизации вдоха с активацией ингалятора.

Повторную спирометрию проводят через 15 минут.

При использовании М-холинолитика в качестве бронходилататора максимальная разовая доза составляет 160 мкг (4 дозы по 40 мкг) или их комбинации; повторную спирометрию выполняют через 30 мин.

Интерпретация результатов бронходилатационного теста

Обратимость бронхиальной обструкции определяется по изменению ОФВ₁ или ФЖЕЛ. Интерпретация результатов бронходилатационного ответа состоит из нескольких этапов.

На первом этапе необходимо определить, превышают ли полученные данные вариабельность измерения, которая составляет <8 %, или <150 мл. На сегодняшний день не существует единого мнения о том, как оценивать обратимость бронхиальной обструкции. Разные исследователи используют для вычисления бронходилатационного ответа различные методы и спирометрические показатели. Самым распространенным способом выражения бронходилатационного ответа является абсолютное и относительное (в процентах от исходных значений либо от должных величин) изменение спирометрических показателей.

Тем не менее, согласно последним рекомендациям ERS и ATS (2013г.), абсолютное и относительное изменение ОФВ₁ и/или ФЖЕЛ (коэффициент бронходилатации - КБД) позволяют достаточно точно определить обратимость обструкции дыхательных путей.

Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции бронходилататора 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.

Отсутствие положительной реакции на короткодействующий бронхолитик, в условиях бронходилатационного теста, не означает нецелесообразности назначения этих препаратов пациенту с терапевтической целью.

Проведение спирометрии у пациентов с БА

- Метод спирометрии позволяет подтвердить диагноз при выявлении обструкции дыхательных путей. Однако нормальные показатели спирометрии (или пикфлоуметрии) не исключают диагноза БА.
- У пациентов с показателями легочной функции в пределах нормы возможна внелегочная причина симптоматики, однако бронходилатационный тест может выявить скрытую обратимую бронхиальную обструкцию.
- Тесты на выявление бронхиальной гиперреактивности (БГР), а также маркеры аллергического воспаления могут помочь в установлении диагноза.
- У взрослых и детей тесты на выявление обструкции, бронхиальной гиперреактивности и воспаления дыхательных путей могут подтверждать диагноз БА. Однако нормальные показатели, особенно, в момент, когда симптоматика отсутствует, не исключают диагноз астмы.
- Спирометрия является предпочтительным начальным исследованием для оценки наличия и тяжести обструкции дыхательных путей.

Пикфлоуметрия.

Для облегчения процесса контроля бронхиальной астмы предложен принцип «Светофора», по которому указанным выше уровням ПСВ соответствуют определённые цвета светофора.

- **«Зелёная зона».** Зелёный цвет – показатель нормы. Астма находится под контролем, физическая активность и сон больного не нарушены, отмечаются минимальные (в идеале отсутствуют) симптомы. Показатели ПСВ обычно в пределах 80-100% от должных или лучших индивидуальных значений, разброс показателей обычно не превышает 20%. Если состояние больного соответствует «зелёной зоне» в течение не менее 3-х месяцев, следует подумать о возможности осторожного «шага вниз».

- **«Жёлтая зона».** Жёлтый цвет – сигнал «ВНИМАНИЕ». Появление симптомов астмы (ночные симптомы, снижение активности, кашель, свистящие хрипы, чувство сдавления грудной клетки при движении или в покое) и/или значения ПСВ 60-80% от должных или лучших индивидуальных значений с разбросом показателей 20-30% свидетельствуют или об обострении заболевания, или о недостаточно активной терапии в «зелёной зоне».

- **«Красная зона».** Красный цвет – сигнал «ТРЕВОГА!». Симптомы астмы присутствуют в покое и при движении. Значения ПСВ ниже 60% от должных или лучших индивидуальных значений. «Красная зона» сигнализирует о необходимости неотложной помощи, лучше всего в отделении интенсивной терапии.

Исследование крови. Нередко у больных бронхиальной астмой отмечается эозинофилия (количество эозинофилов $> 300/\text{дл}$ или более 4% от общего количества лейкоцитов), которая определяется далеко не всегда.

У многих больных бронхиальной астмой имеет место повышение общего Ig E, но этот тест часто неинформативен. Уровень общего Ig E, также как эозинофилия, повышается у детей при паразитарных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Анализ мокроты. Обнаружение эозинофилов в мокроте при её цитологическом исследовании является важным критерием подтверждения диагноза астмы. Контроль динамики содержания эозинофилов в мокроте важен для оценки эффективности проводимой терапии.

Классификация тяжести бронхиальной астмы по клиническим симптомам до начала лечения

- Ступень 1: интермиттирующая БА (эпизодическая)

Симптомы реже 1 раза в неделю

Короткие обострения

Ночные симптомы не чаще 2 раз в месяц

ОФВ₁ или ПСВ > 80% от должных значений

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ < 20%

- Степень 2: легкая персистирующая БА

Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день

Обострения могут влиять на физическую активность и сон

Ночные симптомы чаще 2 раз в месяц ОФВ₁ или ПСВ > 80% от должных

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ = 20-30%

- Степень 3: персистирующая БА средней тяжести

Ежедневные симптомы

Обострения могут влиять на физическую активность и сон

Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю

Ежедневный прием ингаляционных β₂-агонистов короткого действия

ОФВ₁ или ПСВ от 60 до 80% от должных значений

Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ > 30%

- Степень 4: тяжелая персистирующая БА

Ежедневные симптомы

Частые обострения

Частые ночные симптомы

Ограничение физической активности

ОФВ₁ или ПСВ < 60 % от должных значений
Вариабельность показателей
ПСВ или ОФВ₁ > 30%

Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы

Дифференциальный диагноз БА у взрослых проводят со следующими заболеваниями и состояниями, в зависимости от наличия или отсутствия бронхиальной обструкции, определяемой как ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 до применения бронхолитика.

Отсутствие бронхиальной обструкции:

- Синдром хронического кашля
- Гипервентиляционный синдром
- Синдром дисфункции голосовых связок
- ГЭР
- Риниты
- Заболевания сердца

- Легочный фиброз

Наличие бронхиальной обструкции:

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

Лечение.

Основными целями ведения больных бронхиальной астмой являются:

- достижение и поддержание контроля над симптомами болезни (полной ремиссии);
- предотвращение обострений бронхиальной астмы;
- поддержание показателей функции легких на уровне, близком к нормальному;
- поддержание нормального уровня активности, в том числе физической;
- исключение побочных эффектов противоастматической терапии;
- предотвращение развития необратимой бронхиальной обструкции;
- предотвращение связанной с бронхиальной астмой смертности.

Лечение стабильной бронхиальной астмы

Критерии хорошо контролируемой астмы:

- отсутствие дневных симптомов (или 2 и менее в неделю) отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки
- отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за астмы отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или 2 и менее эпизодов в неделю)
- нормальные или близкие к нормальным показатели ФВД
- отсутствие обострений

Увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля над астмой и необходимость пересмотра терапии. Поскольку в основе БА лежит хроническое персистирующее воспаление, ведущее место в ее лечении занимает противовоспалительная базисная терапия, а ситуационно используются препараты экстренной помощи. На сегодняшний день мы не можем полностью излечить больного от БА, однако, необходимо стремиться к достижению полного контроля над астмой. Качество жизни этих больных может быть значительно улучшено и не отличаться от здоровых лиц в том случае, если своевременно поставлен диагноз и назначена адекватная терапия. Результаты международных клинических исследований показали, что на сегодняшний день достижение полного или хорошего контроля БА возможно у большинства пациентов при условии правильной оценки тяжести, существующего уровня контроля БА и назначения адекватной противоастматической длительной базисной терапии.

Фармакотерапия - неотъемлемая часть лечения любой бронхиальной астмы.

Ингаляционные ГКС

При лечении БА имеют преимущества ингаляционные ГКС.

ИГКС оказывают противовоспалительный эффект:

- угнетают активность различных клеток и медиаторов, участвующих в аллергическом воспалении;
- тормозят синтез антител;
- уменьшают проницаемость сосудистой стенки, отек слизистой бронхов и продукцию бронхиального секрета;
- снижают гиперреактивность бронхов.

ИГКС обладают низкой биодоступностью, что сводит к минимуму риск системных осложнений. Однако при использовании высоких доз может развиваться оральный кандидоз²⁰, дисфония¹⁷. Причем эти осложнения чаще встречаются у больных, ранее принимавших системные ГКС или использующих сочетание их с ингаляционными, а также, при нарушении техники ингаляции кортикостероидных аэрозолей⁶. Средняя терапевтическая доза ингаляционных ГКС 1000 мкг в сутки по бекламетазону дипропионату, которая может быть увеличена до 2000 мкг на определенный срок и уменьшена до поддерживающей 400-500 мкг.

Представители ингаляционных ГКС:

- Бекламетазон (Беклазон, Кленил, Кленил-джет)
- Будесонид (Пульмикорт турбухайлер, Будесонид изихейлер)
- Флутиказон (фликсотид)
- Циклесонид (Альвеско)
- Мометазон фуроат (Асманекс)

Препарат	Низкая доза (мкг)	Средняя доза (мкг)	Высокая доза (мкг)
Беклометазон	200-500	>500-1000	>1000-2000
Будесонид	200-400	>400-800	>800-1600
Циклесонид	80-160	>160-320	>320-1280
Флутиказон	100-250	>250-500	>500-1000
Мометазон	200-400	>400-800	>800-1200

Беклазон – бесфреоновый⁴⁵ дозированный аэрозоль с дозами 100мкг и 250мкг, применяется 2 - 3 раза в сутки. Беклазон «Легкое дыхание» имеет специальный механизм, который взводится только открытием колпачка. В ответ на вдох в течение 0,2 сек происходит высвобождение дозы препарата и поступление его в бронхи, причем объемная скорость вдоха при этом может быть минимальной. Данное обстоятельство делает эту форму ингалятора доступной для абсолютного большинства больных БА даже при тяжелой обструкции. Прилагаемый спейсер «Optimizer» уменьшает фарингиальную депозицию лекарственного средства и не изменяет количество респираторной (мельчайшей) фракции, уровень которой в ДАИ «Легкое дыхание» вдвое превышает таковую при использовании обычных ДАИ.

Кленил – бесфреоновый дозированный аэрозольный ингалятор с оригинальным способом доставки – Modulite. Он содержит раствор беклометазона с дозами 50мкг и 250мкг, в ингаляторе 200 доз. Система Modulite обеспечивает наиболее адекватную доставку ингаляционной дозы, что позволяет моделировать размер частиц генерируемого аэрозоля (менее 5мкм) и добиться стабильного дозирования лекарства. Это выгодно отличает Кленил от других ИГКС.

Кленил Джет - является сочетанием бесфреонового аэрозоля (технология Modulite) Беклометазона в дозе 250 мкг. В корпус ингалятора вмонтирован спейсер объемом около 100 мл, при помощи которого в дыхательные пути проникают частицы более малого размера. Вихревой поток аэрозоля способствует испарению пропеллента³⁰, что также приводит к уменьшению ингалируемых частиц и улучшает проникновение лекарственного препарата в дистальные бронхи. Применяется 2 раза в сутки.

Будесонид

Пульмикорт (турбухалер) – дозированный порошковый ингалятор, в одной ингаляции 100 мкг и 200мкг; в ингаляторе 200 доз, имеется кратный счетчик доз. Принимается 2 раза в сутки, но возможна 1 ингаляция при поддерживающей терапии. Выпускается в небулах²⁷ для небулайзера по 0,25 и 0,5 мг.

Будесонид изихейлер - дозированный порошковый ингалятор по 200 мкг; в ингаляторе 100 и 200 доз. В качестве носителя действующего вещества используется бензоат натрия, который обладает противогрибковым действием. Кроме того, применяются в растворе для ингаляций через небулайзер в дозе 0,25 и 0,5 мг.

Флютиказон (фликсотид) наиболее активный ингаляционный ГКС с продолжительностью действия 12 часов и обладающий низкой биодоступностью. Он выпускается в аэрозольной упаковке в дозе 50, 125, 250 мкг, что позволяет легко подобрать максимально активную индивидуальную суточную дозу.

Циклесонид (Альвеско) - аэрозоль для ингаляций дозированный, 40 мкг/распыление 5 мл (60 распылений); 40 мкг/распыление 8 мл (120 распылений); 80 мкг/распыление 5 мл (60 распылений); 80 мкг/распыление 8 мл (120 распылений); 160 мкг/распыление 5 мл (60 распылений); 160 мкг/распыление 8 мл (120 распылений). Циклесонид – негалоенизированный ИГКС, который, в отличие от других ИГКС является пролекарством и активируется в фармакологически активный метаболит – дезциклесонид – эстеразами легких. Циклесонид как пролекарство обладает минимальной глюкокортикоидной активностью до момента конвертации в активную форму в легких, тогда как активный метаболит – дезциклесонид – имеет в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным (ГК) рецепторам, чем циклесонид.

Мометазатона фуруат (Асманекс) - дозированный порошковый ингалятор 200 мкг или 400 мкг; в ингаляторе 60 доз. После ингаляции системная биодоступность мометазона фуруата низкая, в частности, из-за малого всасывания и значительного пресистемного метаболизма данного лекарственного препарата при его проглатывании. У пациентов с бронхиальной астмой при регулярном применении Асманекса Твистхейлера в течение 4 недель в дозах от 200 мкг 2 раза в сутки до 1200 мкг не выявляются признаков подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а системные эффекты проявляются только при применении в дозе 1600 мкг/сутки. Вероятность системных эффектов ИГКС определяется их дозой, активностью, системной биодоступностью, системой доставки. Разные ИГКС обладают разными системными эффектами, однако современные данные позволяют утверждать, что у взрослых применение ИГКС в дозе, не превышающей 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными эффектами. Для достижения контроля БА необходим длительный постоянный прием ИГКС в адекватных для данного конкретного пациента дозах. Критериями адекватности дозы является достижение полного или хорошего контроля. Эффект ИГКС имеет дозозависимый характер и контроль астмы может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз. Однако с повышением доз ИГКС увеличивается риск развития нежелательных побочных эффектов. Поэтому, как показали многочисленные клинические исследования, при отсутствии контроля БА, добавление к ИГКС препаратов другого класса оказалось предпочтительным, по сравнению с увеличением дозы ИГКС.

Комбинированные препараты

Наиболее эффективной и перспективной является комбинация ИГКС и длительнодействующего β_2 -агониста (ДДБА). Это направление фармакотерапии астмы активно развивается в настоящее время: создаются и регистрируются новые комбинированные препараты. Два разных класса препаратов, соединенные в одном ингаляторе, обладают комплементарным действием на патофизиологию БА.

Так, ИГКС подавляют хроническое воспаление и уменьшают БГР, тогда как ДДБА не только вызывает расслабление гладких мышц бронхов, но и подавляет высвобождение бронхоконстрикторных медиаторов из тучных клеток дыхательных путей, уменьшает отек слизистой бронхов и может также подавлять активацию сенсорных нервных окончаний в бронхах.

Флютиказон/Сальметерол (Серетид – мультидиск, Серетид ДАИ)

содержит 50 мкг длительно действующего β_2 -агониста сальметерола и 100, 250, 500 мкг глюкокортикостероида флютиказона. Наличие двух различных препаратов в одной комбинации «Серетид» не только обладает бивалентным действием, но и синергизмом его составляющих. Это позволяет использовать меньшую дозу ингаляционных ГКС (в составе «Серетида») для длительной базисной терапии астмы, обеспечивающей контролируемое течение. Серетид имеет оригинальный дизайн, счетчик доз, не требует применения спейсера³⁹, синхронизации ингаляции с дыханием, прост в обращении. Кроме того, серетид выпускается и виде ДАИ с содержанием 25 мкг сальметерола и 50, 125, 250 мкг флютиказона. Различные сочетания доз препарата позволяют легко использовать серетид в ступенчатой терапии БА. Применяется 2 раза в сутки в дозе по флютиказону согласно тяжести БА.

Будесонид/Формотерол (Симбикорт-турбухалер) – препарат, содержащий 160 мкг и 80 мкг глюкокортикостероида будесонида и 4,5 мкг пролонгированного β_2 -агониста формотерола, имеющего и быструю фракцию действия. Эта особенность симбикорта используется в применении его при учащении приступов удушья вместо β_2 – агонистов быстрого действия, что предотвращает развитие обострения. Применяется 2 раза в сутки, возможна 1 ингаляция для поддерживающей терапии при хорошем контроле БА. Симбикорт – турбухалер прост в обращении, имеет счетчик кратных доз, не имеет вкуса.

Беклометазон/Форматерол (Фостер) – аэрозоль для ингаляций дозированный, состоящий из 100 мкг беклометазона дипропионат и 6 мкг форматерола; в ингаляторе 120 доз и 180 доз. Фостер не предназначен для первоначального лечения бронхиальной астмы. Подбор дозы препаратов, входящих в состав Фостера, происходит индивидуально и в зависимости от степени тяжести заболевания. Это необходимо учитывать не только при начале лечения комбинированными препаратами, но и при изменении поддерживающей дозы препарата. Для взрослых и подростков старше 12 лет: 1-2 ингаляции 2 раза/сут. Нет необходимости в специальном подборе дозы препарата для пациентов пожилого возраста.

Мометазон/Форматерол (Зенхейл) – аэрозоль для ингаляций дозированный, 1 доза содержит мометазона фуруат 100 или 200 мкг, форматерола фумарат 5 мкг; во флаконах по 120 доз. Препарат Зенхейл не является препаратом для быстрого купирования бронхоспазма или каких-либо других проявлений приступа бронхиальной астмы. Препарат Зенхейл следует применять в виде ингаляции по 2 дозы 2 раза/сут (утром и вечером).

Системные ГКС применяются в лечении БА более 50 лет. Они обладают выраженным противоаллергическим действием, однако их длительное применение сопряжено с риском различных осложнений.

Представители системных ГКС: **преднизолон**, **гидрокортизон** (солюкортеф) **триамсинолон** (полькортолон, кенакорт, кеналог, берликорт) **дексаметазон** (дексон) **бетаметазон** (целестон).

Они применяются как парентерально в экстренных случаях, так и перорально для длительной терапии в поддерживающей дозе при тяжелых формах БА. Вместе с тем, при длительном применении системных ГКС внутрь могут появляться осложнения: кушингоидный синдром, дисменоррея у женщин, гипертония, гипокалиемия, ожирение, остеопороз, угнетение функции коры надпочечников, асептический некроз костей, стероидный диабет, подкожные геморрагии, эрозивный гастрит, стероидные язвы, кожная атрофия и угри, отеки, снижение иммунитета. Повышенный риск нежелательных эффектов ограничивает использование долгосрочной терапии даже по схеме приема через день. Более того, терапевтический индекс (соотношение эффект/нежелательный эффект) при длительном лечении БА ИГКС всегда выше, чем при любой длительной пероральной или парентеральной терапии СГКС. Если все же есть необходимость применения пероральных ГКС, то следует назначать их один раз в сутки утром ежедневно или через день в возможной минимальной дозе в сочетании с ИГКС.

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты включают антагонисты лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст-**сингуляр**, зафирлукаст-**аколат**) и ингибитор 5-липооксигеназы (**зилеутон**). Лейкотриены C₄, D₄, E₄ – медиаторы воспаления преимущественно при аспириновой и эндогенной БА.

Зафирлукаст (Аколат) обладает противовоспалительным действием: улучшает функцию легких, снижает гиперреактивность бронхов, уменьшает симптомы астмы и потребность в приеме β_2 -агонистов. Он показан для поддерживающей терапии астмы в суточной дозе 40 - 80 мг внутрь в два приема натошак. Побочные действия: головная боль, простудный синдром, фарингиты, диспепсические нарушения, подъем АЛТ, АСТ.

Монтелукаст(Сингуляр)–ингибирует образование цистеиновых лейкотриенов, являющихся мощными медиаторами воспаления дыхательных путей при БА. Хорошо переносится и применяется по 10 мг 1 раз на ночь для поддерживающей терапии лучше в сочетании с ИГКС при аспириновой и трудной астме. Кроме того возможно его использование при полипозном синусите. Прием во время беременности не вызывает пороков развития у плода.

Ингаляционные В2-агонисты длительного действия:

расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, активируют мукоцилиарный клиренс, уменьшают сосудистую проницаемость, изменяют степень высвобождения медиаторов из тучных клеток и базофилов, обеспечивают бронхолитический эффект и защиту от факторов, провоцирующих бронхоконстрикцию на 12 часов и более.

Сальметерол

Фармакодинамика. По характеру взаимодействия с рецепторами сальметерол отличается от β_2 -агонистов короткого действия. Благодаря высокой липофильности он быстро проникает в мембраны клеток дыхательных путей, где депонируется, вследствие чего задерживается поступление препарата к гладким мышцам и β_2 -рецепторам. Поэтому бронхолитический эффект развивается через 10-30 мин после ингаляции. Увеличенная продолжительность действия сальметерола также обусловлена его депонированием в мембранах в непосредственной близости от рецепторов, что дает возможность препарату взаимодействовать с ними в течение длительного времени. Продолжительность действия составляет 12 ч и не зависит от принятой дозы.

Нежелательные реакции

Встречаются реже, чем у селективных β_2 -агонистов короткого действия: головная боль, тахикардия, экстрасистолия, тремор, парадоксальный бронхоспазм, сухость во рту, тошнота, гипокалиемия, раздражительность или возбуждение.

Формотерол по сравнению с сальметеролом обладает меньшей липофильностью, поэтому значительная доля препарата остается в водной фазе и более быстро проникает к β_2 -рецепторам гладких мышц дыхательных путей. Это обеспечивает более быстрое развитие бронхорасширяющего эффекта – через 1-3 мин после ингаляции, что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования приступов БА. Продолжительность действия в среднем составляет 12 ч, но зависит от принятой дозы и может снижаться после 4 недель регулярного применения. Дозировка: ингаляционно 4,5-12 мкг 2 раза в день.

М-холинолитики

Данная группа включает ипратропиум бромид (далее ипратропиум) и тиотропиум бромид (далее тиотропиум), которые используются для профилактики и лечения преимущественно при хронической обструктивной болезни легких.

Ипратропиум бромид

Фармакодинамика. Блокируя М-холинорецепторы гладких мышц бронхов, ипратропиум уменьшает их реакцию на ацетилхолин, вызывающий сокращение этих мышц и сужение бронхов. Блокада М-холинорецепторов приводит к снижению активности гуанилатциклазы, что уменьшает синтез цГМФ. Следствием этого является торможение

дегрануляции тучных клеток и повышение устойчивости клеток мишеней бронхиального дерева к действию медиаторов воспаления. Ипратропиум снижает объем мокроты, но не влияет на ее вязкость.

Ипратропиум менее эффективен при БА, но может использоваться в следующих случаях:

- профилактика приступов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, которым нежелательно назначение симпатомиметиков и препаратов теофиллина;
- профилактика приступов ночной астмы (возможно преобладание вагусного компонента);
- профилактика приступов, индуцированных атмосферными поллютантами и химическими irritантами;
- купирование тяжелого астматического приступа, рефрактерного к монотерапии симпатомиметиками (совместно с β_2 -агонистами).

Формы выпуска

Атровент – дозированный аэрозоль с мундштуком для ингаляций, содержащий 300 доз (в 1 дозе содержится 20 мкг действующего вещества), по 15 мл во флаконе; порошок для ингаляций в капсулах (в 1 капсуле содержится 200 мкг действующего вещества), по 100 штук в упаковке; раствор для ингаляций (в 1 мл раствора содержится 250 мкг действующего вещества), по 20 мл, 40 мл или 100 мл во флаконах.

Тиотропия бромид

М-холиноблокатор, сходный по фармакодинамике с ипратропиумом. Обладает более длительным действием, поэтому назначается 1 раз в сутки. Эффект развивается через 30-60 мин., максимальное действие – через 2-6 ч, продолжительность – более 24 часов. В контролируемых исследованиях показано, что тиотропиум превосходит ипратропиум по клинической эффективности при лечении ХОБЛ.

Метилксантины

Метилксантины представлены теофиллином, который для получения длительного бронхолитического эффекта применяется в виде пролонгированных форм (**теотард**, **теопэк** и др.) для приема внутрь. Помимо бронхолитического эффекта, теофиллин стимулирует мукоцилиарный клиренс, обладает некоторым иммуностимулирующим и противовоспалительным действием, улучшает сократимость диафрагмы, способствует снижению давления в легочной артерии, а также оказывает диуретический эффект. Однако теофиллин, с одной стороны обладает малым диапазоном между терапевтической и токсической дозами, а с другой, его клиренс подвержен влиянию многих экзо- и эндогенных факторов. Это нередко является причиной развития нежелательных эффектов у больных БА при его употреблении. В качестве дополнительной терапии теофиллин замедленного высвобождения менее эффективен, чем β_2 -агонисты длительного действия, однако он представляет собой более дешевую альтернативу.

Антитела к иммуноглобулину Е.

Применение анти – IgE (омализумаб - **ксолар**) ограничивается пациентами с тяжелым неконтролируемым течением аллергической БА с повышенным уровнем IgE в сыворотке. Ксолар связываясь с Fc-фрагментом IgE, препятствует таким образом активации высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεRI) на тучных клетках, базофилах и дендритных клетках, а также низкоаффинных рецепторов к IgE (FcεRII), экспрессированных на иммунных и воспалительных клетках, таких как макрофаги, Т- и В-лимфоциты, эозинофилы. Таким образом, связывая молекулы свободно циркулирующего IgE, омализумаб снижает экспрессию специфических, прежде всего высокоаффинных, рецепторов к IgE на воспалительных клетках, тем самым предотвращая их активацию и развитие ранней и поздней фаз аллергической реакции. Российский опыт лечения ксоларом в течение 8 лет свидетельствует о его высоком терапевтическом эффекте и безопасности. Во флаконе 150 мг сухого вещества. Вводится подкожно в 2-4 недели, доза рассчитывается в зависимости от исходного уровня общего IgE и массы тела. Использование этого препарата в широкой практике ограничивается из - за его высокой стоимости.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

При атопической астме легкого течения реже средней степени тяжести в случае верифицированного аллергена при IgE обусловленном варианте проводится **аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ)** в условиях аллергологического отделения или кабинета. При эффективности АСИТ охватываются все патогенетические звенья аллергического процесса. Этот метод обладает длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов. При этом: снижается тканевая чувствительность к аллергенной экспозиции, уменьшается тканевая гиперреактивность, происходит угнетение признаков аллергического воспаления.

Показания к АСИТ: наличие четко доказанной связи между клиникой заболевания и индуктором - аллергеном при невозможности его элиминации. **Противопоказания к АСИТ:** хронические заболевания в стадии декомпенсации, эндокринные заболевания, злокачественные и доброкачественные новообразования, заболевания крови, психические заболевания, хронический вирусный гепатит, туберкулез, диффузные заболевания соединительной ткани.

Относительные противопоказания: острый период любых заболеваний, беременность и период лактации, возраст более 50 лет, наличие паразитоза, астматическая триада с клиническими проявлениями бытовой сенсибилизации.

Ступенчатый подход к терапии БА

Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности. Эффективность терапии возрастает от ступени 1 к ступени 5; хотя на ступени 5 выбор лечения зависит также от доступности и безопасности лекарственных препаратов. Пациентам следует назначать лечение со ступени наиболее соответствующей степени тяжести течения БА. У большинства больных с симптомами персистирующей БА, ранее не получавших поддерживающей терапии, следует начинать лечение со ступени 2. Если при первичном осмотре (в случае отсутствия базисной терапии) выявляются выраженные клинические проявления заболевания, то лечение целесообразно, начинать со ступени 3. На каждой ступени терапии пациенты могут использовать препараты неотложной помощи (β_2 агонисты короткого действия). Поэтому уменьшение или отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи является и важной целью лечения, и критерием его эффективности. Если лечение неэффективно или ответ на него недостаточный, задумайтесь над диагнозом и оцените сопутствующие заболевания.

СТУПЕНЬ 1: β_2 -агонист короткого действия по потребности в отсутствие базисной терапии (этот вариант показан только при редких симптомах, отсутствии ночных пробуждений в связи с бронхиальной астмой, отсутствии обострений в течение последнего года и нормальном значении ОФВ₁). *Другие варианты:* регулярное применение ингаляционного ГКС в низкой дозе у пациентов с риском обострений.

СТУПЕНЬ 2: регулярное применение ингаляционного ГКС в низкой дозе плюс β_2 -агонист короткого действия по потребности

Другие варианты: Антагонисты лейкотриеновых рецепторов менее эффективны, чем ингаляционные ГКС; комбинация ингаляционный ГКС/ β_2 -агонист длительного действия приводит к более быстрому улучшению симптомов и ОФВ₁ по сравнению с применением только ингаляционного ГКС, однако комбинированная терапия является более дорогой, а частота обострений сопоставима при обоих вариантах терапии. При сезонной аллергической бронхиальной астме необходимо немедленно начать применение ингаляционного ГКС и отменить препарат через 4 недели после прекращения контакта с аллергенами.

СТУПЕНЬ 3: ингаляционный ГКС в низкой дозе/ β_2 -агонист длительного действия в качестве поддерживающей терапии плюс β_2 -агонист короткого действия по потребности или ингаляционный ГКС/формотерол в качестве поддерживающей и симптоматической терапии

Для пациентов, у которых в течение последнего года было ≥ 1 обострения, применение беклометазона дипропионата в низкой дозе/формотерола или будесонида в низкой дозе/формотерола в качестве поддерживающей и симптоматической терапии является более эффективным, чем применение ингаляционного ГКС/ $\beta 2$ -агониста длительного действия в качестве поддерживающей терапии в сочетании с $\beta 2$ -агонистом короткого действия по потребности.

Другие варианты: ингаляционный ГКС в средней дозе. *Дети (6–11 лет):* ингаляционный ГКС в средней дозе. Другие варианты: ингаляционный ГКС в низкой дозе/ $\beta 2$ -агонист длительного действия.

СТУПЕНЬ 4: ингаляционный ГКС в низкой дозе/формотерол в качестве поддерживающей и симптоматической терапии или ингаляционный ГКС в средней дозе/ $\beta 2$ -агонист длительного действия в качестве поддерживающей терапии плюс $\beta 2$ -агонист короткого действия по потребности

Другие варианты: ингаляционный ГКС в высокой дозе/ $\beta 2$ -агонист длительного действия, однако этот вариант характеризуется большим количеством побочных эффектов и небольшим дополнительным преимуществом; дополнительный базисный препарат, например, антагонист лейкотриеновых рецепторов или теофиллин с замедленным высвобождением (у взрослых пациентов).

СТУПЕНЬ 5: направить к специалисту для обследования и назначения дополнительного лечения

Дополнительные препараты включают антитела к IgE (омализумаб), которые применяются при тяжелой аллергической бронхиальной астме. Терапия под контролем мокроты, при наличии такой возможности, позволяет улучшить исходы.

Другие варианты: у некоторых пациентов можно добиться улучшения при применении перорального ГКС в низкой дозе, однако при длительной терапии развиваются системные побочные эффекты.

Длительность базисной терапии, и ее коррекция

- Оценка эффективности базисной терапии и уровень контроля над бронхиальной астмой проводится через 3 месяца.
- Исключением являются беременные женщины, которых необходимо осматривать каждые 4–6 недель.
- После достижения хорошего контроля над БА и сохранения его на протяжении 3 месяцев можно перейти на ступень вниз для подбора наименьшей интенсивности терапии.
- В ряде случаев может потребоваться увеличение объема лечения в ответ на утрату контроля, угрозу утраты контроля над БА (возобновление симптомов) или

развитие обострения, которое определяется как необычно острая и тяжелая потеря контроля над БА, требующая неотложной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Профилактика астмы рассматривается как система мер медицинского и немедицинского характера, направленная на предупреждение, снижение риска ее развития, предотвращение или замедление прогрессирования астмы, уменьшение неблагоприятных последствий болезни.

Первичная профилактика (primary prevention) — это комплекс медицинских и немедицинских мероприятий, направленных на предупреждение заболевания, общих для всего населения и отдельных региональных, социальных, возрастных, профессиональных и иных групп и индивидуумов. Первичная профилактика потенциально направлена на лиц группы риска и предотвращение у них образования IgE—антител (иммунологической сенсibilизации). Тактика первичной профилактики бронхиальной астмы сосредоточена на пренатальном и перинатальном периодах. Веские доказательства (уровень В) получены в отношении воздействия табачного дыма как фактора риска развития астмы. В пренатальном периоде необходимо исключить курение и воздействие табачного дыма, особенно во время беременности. Также необходимо исключить фактор курения на рабочем месте (пассивное и активное курение). Что касается постнатальных мероприятий, то они сводятся прежде всего к попыткам избежать воздействия аллергенов путем коррекции питания новорожденного - рекомендуется исключительно грудное вскармливание до 4-6 месяцев. Не получено четких доказательств того, что назначение специальных диет матери снижает риск развития бронхиальной астмы у ребенка. Поэтому отсутствует необходимость в специальных диетах для кормящей матери (уровень доказательности А). Ранее предлагалась тактика борьбы с воздушными аллергенами, однако, в последние годы было показано, что ранний контакт с кошками и собаками может предотвращать развитие аллергии даже более эффективно, чем отсутствие этих животных. Тем не менее, в качестве профилактических мероприятий (уровень доказательности С) рекомендуется исключить возможность задымленности помещений, уменьшение действия домашних поллютантов, уменьшение экспозиции ингаляционных аллергенов в первые годы жизни у детей с высоким риском атопии (домашняя пыль, животные, тараканы), элиминировать воздействие на беременную и кормящую маму сенситизаторов и раздражителей на рабочем месте (С). Если это невозможно, обеспечить контроль за их концен-трацией. В будущем возможна разработка тактики первичной профилактики, направленной на перестройку иммунного ответа новорожденного в сторону Th-1 — реакции (неаллергической), чему может способствовать воздействие больших доз соответствующих аллергенов (в отличие от обычного низкодозового воздействия или, так называемых, белков слияния, составленных из аллергенов и цитокинов типа IL —12, IFN-, а также ДНК-вакцин (Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы, 2002). Необходимо также исключить курение матери, поскольку известно, что воздействие табачного дыма как пренатально, так и постнатально имеет неблагоприятное влияние на заболевания, сопровождающиеся бронхиальной обструкцией.

Вторичная профилактика (secondary prevention) — комплекс медицинских, социальных, санитарно-гигиенических, психологических и иных мер, направленных на раннее выявление и предупреждение обострений, осложнений и хронизации астмы и аллергии, ограничений жизнедеятельности, вызывающих дезадаптацию больных в обществе, снижение трудоспособности, в том числе инвалидизации и преждевременной смертности от астмы и аллергии. Вторичная профилактика проводится после того, как первичная сенсibilизация к аллергену (аллергенам) произошла и направлена на то, чтобы предотвратить прогрессирование развития болезни вследствие сенсibilизации (например, трансформацию атопического дерматита или риноконъюнктивита в более тяжелые формы болезни — астму).

При имеющейся сенсibilизации к клещам домашней пыли, эпидермальным аллергенам животных, тараканам элиминировать их воздействие. Элиминировать воздействие установленных профессиональных сенситизаторов.

Кроме раннего прекращения контакта с причинно-значимыми аллергенами основными мероприятиями вторичной профилактики бронхиальной астмы являются: аллергенспецифическая иммунотерапия и превентивная фармакотерапия. Установлено, что лечение атопического дерматита/экземы у младенцев и детей предупреждает развитие респираторной аллергии, а лечение заболеваний верхних дыхательных путей (риноконъюнктивита) уменьшает риск развития астмы. При наличии у ребенка проявлений атопического дерматита с подтвержденной сенсibilизацией к аэроаллергенам (пыльца растений, домашняя пыль, шерсть кошки) назначается превентивная терапия цетиризином в дозе 0,25 мг/кг один раз в сутки на протяжении 18 месяцев.

