



ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Пересмотр 2011 г.

© 2011 Global Initiative for Asthma

**ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

COPYRIGHTED MATERIALS - DO NOT ALTER OR REPRODUCE



GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION

UPDATED 2011



ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Пересмотр 2011 г.

Перевод с английского

Москва
Российское респираторное общество
2012

ББК 54.12
Г52
УДК 616.23+616.24

Г52 Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) /

Под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 108 с., ил.

Книга представляет собой Доклад рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma) — пересмотр 2011 г. Рассмотрены определение бронхиальной астмы, ущерб, связанный с ней, факторы риска, механизмы развития бронхиальной астмы, диагностика и классификация, обучение медицинских работников и пациентов. Основное внимание уделено программе ведения больных бронхиальной астмой: представлен всеобъемлющий план лечения бронхиальной астмы с целью снижения хронической заболеваемости и преждевременной смерти, план, позволяющий пациентам, страдающим бронхиальной астмой, вести плодотворную и активную жизнь.

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

© Global Initiative for Asthma, all rights reserved. Use is by express license from the owner, 2011

© Перевод на русский язык, Российское респираторное общество, 2012

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.)

Правление GINA*

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

Louis-Philippe Boulet, MD
Hôpital Laval
Sainte-Foy, Quebec, Canada

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

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

Tari Haahtela, MD
Helsinki University Central Hospital
Helsinki, Finland

Mark L. Levy, MD
University of Edinburgh
London England, UK

Paul O'Byrne, MD
McMaster University
Ontario, Canada

Ken Ohta, MD, PhD
Teikyo University School of Medicine
Tokyo, Japan

Pierluigi Paggiaro, MD
University of Pisa
Pisa, Italy

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

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

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

Научный комитет GINA*

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

Neil Barnes, MD
London Chest Hospital
London, England, UK

Peter J. Barnes, MD
National Heart and Lung Institute
London, England, UK

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

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

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

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

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

Paul O'Byrne, MD
McMaster University
Ontario, Canada

Ken Ohta, MD, PhD
Teikyo University School of Medicine
Tokyo, Japan

Soren Erik Pedersen, MD
Kolding Hospital
Kolding, Denmark

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

Helen K. Reddel, MD
Woolcock Institute of Medical Research
Camperdown, NSW, Australia

Sean D. Sullivan, PhD
Professor of Pharmacy, Public Health
University of Washington
Seattle, Washington, USA

Sally E. Wenzel, MD
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

* Дополнительную информацию о членах Исполнительного и Научного комитетов GINA можно найти по адресу:
<http://www.ginasthma.com/Committees.asp?l1=7&l2=2>

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ПЕРЕВОДУ	8	Дети в возрасте старше 5 лет и взрослые	34
ПРЕДИСЛОВИЕ	9	Пожилые пациенты	34
МЕТОДОЛОГИЯ И РЕЗЮМЕ НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, ПЕРЕСМОТР 2011 г.	10	Профессиональная бронхиальная астма	34
ВВЕДЕНИЕ	14	Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких	35
ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ	17	КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	35
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	17	Этиология	35
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	17	Фенотип	35
УЩЕРБ ОТ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	18	Контроль над бронхиальной астмой	35
Распространенность, болезненность и смертность	18	Степень тяжести бронхиальной астмы	37
Социальный и экономический ущерб	18	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	37
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ И ПРОЯВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	19	ГЛАВА 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	41
Внутренние факторы	19	КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	41
Генетические факторы	19	ВВЕДЕНИЕ	41
Ожирение	20	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ	41
Пол	20	Пути введения	41
Внешние факторы	20	Препараты, контролирующие течение заболевания	43
Аллергены	20	Ингаляционные глюкокортикостероиды	43
Инфекции	21	Антилейкотриеновые препараты	44
Профессиональные сенсибилизаторы	21	Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия	44
Курение табака	22	Теofilлин	45
Загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений	22	Кромоны: кромогликат натрия и недокромил натрия	45
Питание	22	Пероральные β_2 -агонисты длительного действия	45
МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	22	Антитела к иммуноглобулину E	46
Воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме	22	Системные глюкокортикостероиды	46
Клетки воспаления	23	Пероральные противоаллергические препараты	46
Медиаторы воспаления	23	Другие препараты для поддерживающей терапии	46
Структурные изменения дыхательных путей	23	Аллергенспецифическая иммунотерапия	48
Патофизиология	24	Средства неотложной помощи	48
Бронхиальная гиперреактивность	24	Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия	48
Особые механизмы	24	Системные глюкокортикостероиды	48
Обострения	24	Антихолинергические препараты	49
Ночная бронхиальная астма	24	Теofilлин	49
Необратимая бронхиальная обструкция	24	Пероральные β_2 -агонисты короткого действия	49
Бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению	25	Вспомогательные и нетрадиционные методы лечения	49
Курение и бронхиальная астма	25	ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	50
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	25	Пути введения	50
ГЛАВА 2. ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ	29	Препараты, контролирующие течение заболевания	50
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	29	Ингаляционные глюкокортикостероиды	50
ВВЕДЕНИЕ	29	Антилейкотриеновые препараты	52
КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	29	Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия	53
Анамнез и жалобы	29	Теofilлин	53
Симптомы	29	Антитела к иммуноглобулину E	54
Кашлевой вариант бронхиальной астмы	29	Кромоны: кромогликат натрия и недокромил натрия	54
Бронхоспазм, вызываемый физической нагрузкой	30	Пероральные β_2 -агонисты длительного действия	54
Физикальное обследование	30	Системные глюкокортикостероиды	54
Методы исследования для диагностики и последующего наблюдения	30	Средства неотложной помощи	54
Оценка функции легких	30	Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия	54
Оценка бронхиальной реактивности	32	и пероральные β_2 -агонисты короткого действия	54
Неинвазивное определение маркеров воспаления дыхательных путей	32	Антихолинергические препараты	55
Оценка аллергического статуса	33	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	55
ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	33	ГЛАВА 4. ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	63
Дети в возрасте 5 лет и младше	33	ВВЕДЕНИЕ	63
		КОМПОНЕНТ 1: РАЗВИТИЕ СОТРУДНИЧЕСТВА МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ И ВРАЧОМ	63

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	63
ВВЕДЕНИЕ	64
ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	64
Первое обращение к врачу	65
Индивидуальные планы действий при бронхиальной астме	65
Последующее наблюдение и коррекция терапии	66
Улучшение соблюдения врачебных назначений	67
Самоведение детей	67
ОБРАЗОВАНИЕ ДРУГИХ ЛИЦ	67
КОМПОНЕНТ 2: ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И УМЕНЬШЕНИЕ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ	68
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	68
ВВЕДЕНИЕ	68
ПРОФИЛАКТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	68
ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ И ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	69
Аллергены помещений	69
Домашние клещи	69
Животные, покрытые шерстью	69
Тараканы	69
Грибы	69
Внешние аллергены	70
Воздушные поллютанты помещений	70
Внешние воздушные поллютанты	70
Профессиональные аллергены	71
Пищевые продукты и добавки	71
Лекарственные средства	71
Вакцинация против гриппа	71
Ожирение	71
Эмоциональный стресс	72
Другие факторы, которые могут привести к обострению бронхиальной астмы	72
КОМПОНЕНТ 3: ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	72
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	72
ВВЕДЕНИЕ	72
ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	73
ЛЕЧЕНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ	73
Ступени терапии, направленной на достижение контроля	73
Ступень 1: препарат неотложной помощи по потребности	73
Ступень 2: препарат неотложной помощи плюс один препарат для контроля течения заболевания	75
Ступень 3: препарат неотложной помощи плюс один или два препарата для контроля течения заболевания	75
Ступень 4: препарат неотложной помощи плюс два или более препаратов для контроля течения заболевания	76
Ступень 5: препарат неотложной помощи плюс дополнительные варианты применения средств для контроля течения заболевания	76
МОНИТОРИРОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ПОДДЕРЖАНИЯ КОНТРОЛЯ	76
Длительность терапии и ее коррекция	77
Уменьшение объема терапии при контролируемой бронхиальной астме	77

Увеличение объема терапии в ответ на утрату контроля	77
Бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению	78
КОМПОНЕНТ 4: ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	79
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	79
ВВЕДЕНИЕ	79
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	80
ЛЕЧЕНИЕ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	80
Терапия	80
Бронхолитики	80
Глюкокортикостероиды	81
ЛЕЧЕНИЕ В ОТДЕЛЕНИЯХ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ	82
Оценка состояния	82
Лечение	82
Кислород	82
Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия	82
Адреналин	84
Дополнительное использование бронхолитиков	84
Системные глюкокортикостероиды	84
Ингаляционные глюкокортикостероиды	84
Магния сульфат	85
Геливо-кислородная терапия	85
Антилейкотриеновые препараты	85
Седативные средства	85
Критерии выписки из отделения неотложной помощи или перевода в стационарное отделение	85
КОМПОНЕНТ 5: ОСОБЫЕ СЛУЧАИ	86
Беременность	86
Ожирение	87
Хирургическое лечение	87
Ринит, синусит и полипоз носа	87
Ринит	87
Синусит	87
Полипы носа	88
Профессиональная бронхиальная астма	88
Респираторные инфекции	88
Гастроэзофагеальный рефлюкс	88
Аспириновая бронхиальная астма	89
Анафилаксия и бронхиальная астма	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	90
ГЛАВА 5. ВНЕДРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СИСТЕМАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРАН	103
КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	103
ВВЕДЕНИЕ	103
СТРАТЕГИИ ВНЕДРЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ПРАКТИКУ	103
ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ВНЕДРЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПРАКТИКУ	105
Использование ресурсов здравоохранения и связанные с этим затраты	105
Экономический анализ вмешательств при бронхиальной астме	106
РАСПРОСТРАНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ GINA И РЕСУРСЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ВНЕДРЕНИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ПРАКТИКУ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ПЕРЕВОДУ

Дорогие друзья!

Перед вами перевод на русский язык новой версии доклада рабочей группы международной программы GINA – «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (пересмотр 2011 г.). Этот доклад является важнейшим документом, определяющим дальнейшее направление в диагностике, лечении и профилактике бронхиальной астмы и основанным на новейших достижениях в области медицины, фармакологии и молекулярной биологии. Многие национальные рекомендации, в том числе и рекомендации Российского респираторного общества, практически полностью базируются на принципах «Глобальной стратегии». Авторы этого документа – ведущие ученые со всех континентов, являющиеся экспертами по различным аспектам бронхиальной астмы.

Версия 2011 г. не имеет революционных изменений по сравнению с предыдущими изданиями. По-прежнему подчеркивается важная роль ингаляционных глюкокортикостероидов, в том числе эффективность их высоких доз в предотвращении обострений. Более осторожные высказывания касаются антилейкотриеновых препаратов, бронхиальной термопла-

тики, причем подчеркивается, что эти методы и лекарственной терапии, и нелекарственных воздействий требуют дополнительного изучения. Это же касается и применения макролидов у больных бронхиальной астмой. Как и ранее, важная роль отводится обучению пациентов, развитию партнерства для достижения успеха.

В общем, создается впечатление, что после новаторских идей в предыдущих изданиях наступило время спокойного осмысления изменений и несколько более консервативных подходов к дальнейшему развитию стратегии диагностики и лечения больных бронхиальной астмой. Тем не менее читателю будет интересно ознакомиться с новой версией документа, который по праву считается ведущим руководством в своей области.



А.С. Белевский, профессор
Редактор перевода
Член правления Российского респираторного общества
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Москва, Россия

ПРЕДИСЛОВИЕ

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти. В большинстве стран распространенность БА возрастает, особенно среди детей. БА наносит значительный ущерб, связанный не только с затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и менее активным участием больных в семейной жизни.

На протяжении двух последних десятилетий мы были свидетелями многих научных достижений, которые улучшили наше представление о БА и предоставили новые возможности для ее эффективного лечения. Однако многообразие систем национального здравоохранения в разных странах и различия в доступности препаратов для лечения БА обусловили потребность в адаптации рекомендаций по лечению БА к местным условиям во всем мире. Кроме того, организаторам здравоохранения для создания служб и программ по борьбе с БА, отвечающих нуждам и условиям конкретных стран, необходима информация о затратах на лечение БА, эффективных подходах к лечению этого хронического заболевания и методах обучения.

В связи с этим в 1993 г. Национальный институт сердца, легких и крови (NIHLB – НИСЛК, США) совместно со Всемирной Организацией Здравоохранения (WHO – ВОЗ) создал Рабочую группу, результатом деятельности которой явился Доклад рабочей группы – «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы». В этом докладе представлен всесторонний план лечения БА, направленный на снижение инвалидизации и частоты преждевременной смерти от БА, план, позволяющий пациентам, страдающим БА, вести плодотворную и активную жизнь.

Кроме того, была разработана программа «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (Global Initiative for Asthma, GINA) для развития взаимодействия между врачами, лечебными учреждениями и официальными инстанциями с целью распространения информации о подходах к лечению больных БА, а также для того, чтобы обеспечить внедрение результатов научных исследований в стандарты лечения БА. На основе Доклада рабочей группы были подготовлены публикации, переведенные на разные языки для укрепления международного сотрудничества в области лечения БА и распространения информации. Для успешного распространения информации о подходах к лечению БА была создана Ассамблея GINA, в которую вошли эксперты в области лечения БА из многих стран. Задачей Ассамблеи стало проведение семинаров с врачами и ведущими специалистами в разных странах, а также выступления на международных и национальных симпозиумах. Кроме того, в 2001 г. GINA стала инициатором проведения ежегодного Всемирного дня по борьбе с бронхиальной астмой (World Asthma Day,

Всемирный Астма-день), интерес к которому растет с каждым годом. Целью Всемирного дня по борьбе с БА является привлечение внимания к проблеме БА и организация местных или национальных мероприятий с целью информирования семей пациентов и медицинских работников об эффективных методах лечения БА.

Несмотря на все меры по распространению рекомендаций GINA и наличие эффективных препаратов, данные международных исследований свидетельствуют о низком уровне контроля над БА во многих странах. Поскольку целью рекомендаций в данном докладе является улучшение лечения больных БА, необходимо всемерно способствовать тому, чтобы организаторы здравоохранения обеспечивали наличие и доступность лекарственных препаратов и разрабатывали методики внедрения эффективных программ лечения БА, а также использовали адекватные инструменты для оценки их результатов.

В 2002 г. в Докладе GINA впервые прозвучало, что у большинства больных БА контроль над заболеванием может и должен достигаться и поддерживаться.

Чтобы сделать возможным достижение этой цели, в 2005 г. Исполнительный комитет рекомендовал не только включить в обновленный доклад новые научные данные, но применить в нем подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не на степени тяжести. В настоящем документе представлены рекомендации по диагностике, лечению и поддержанию контроля над БА. Методы, использованные для подготовки этого документа, описаны в разделе «Введение».

Для меня является огромной честью возможность высоко оценить работу большого количества людей, участвовавших в данном проекте обновления Доклада, а также отметить превосходную работу всех тех, кто внес вклад в успешную доработку программы GINA.

Программа GINA была разработана при поддержке образовательных грантов следующих компаний: Программа GINA была разработана при поддержке образовательных грантов следующих компаний: Алмиралл, АстраЗенека, Берингер Ингельхайм, Къези Груп, Ципла, ГлаксоСмитКляйн, Мерк Шарп и Доум, Новартис, Никомед, Фармаксис. Огромный вклад этих компаний обеспечил членам Комитета возможность своевременных и конструктивных встреч, обсуждения различных вопросов и достижения консенсуса. Тем не менее ответственность за утверждения и выводы, представленные в данной публикации, полностью лежит на членах комитетов GINA.

С публикациями документов GINA можно ознакомиться в Интернете (<http://www.ginasthma.org>).



Eric Bateman, MD
Chair, GINA Executive Committee
University of CapeTown Lung Institute
Cape Town, South Africa

МЕТОДОЛОГИЯ И РЕЗЮМЕ НОВЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ «ГЛОБАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ПЕРЕСМОТР 2011 г.)»*

История вопроса. Когда в 1993 г. стартовала программа Global Initiative for Asthma (GINA) («Глобальная инициатива по бронхиальной астме»), ее целью была выработка рекомендаций по лечению БА, основанных на самой лучшей доступной научной информации. Первый доклад Глобальной инициативы, доклад рабочей группы NHLBI/WHO «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы», был издан в 1995 г. и пересмотрен в 2002 и 2006 годах. В 2002 и в 2006 годах пересмотренные документы были подготовлены на основе опубликованных исследований.

Научный комитет GINA** был создан в 2002 г. для обзора опубликованных исследований по лечению и профилактике БА, для оценки вклада этих исследований в рекомендации в документах GINA, касающихся лечения и профилактики, и для представления ежегодных пересмотров на веб-сайте GINA. Члены Комитета являются признанными лидерами в области исследований БА и в клинической практике, они рекомендованы научным сообществом для выполнения заданий Комитета и приглашаются к исполнению обязанностей в Комитете на ограниченный период времени и на добровольной основе. Комитет весьма представительен как в отношении специализации по БА у взрослых и у детей, так и в отношении разнообразия географических регионов.

Пересмотры доклада 2006 г. издавались в декабре каждого года, причем каждый пересмотр был основан на вкладе публикаций с 1 июля предшествующего года по 30 июня года завершения пересмотра. На веб-сайте GINA наряду с пересмотренными докладами выкладывались списки всех публикаций, рассмотренных Комитетом.

Процесс. Для создания пересмотренных документов выполнялся поиск в базе данных PubMed с использованием критериев поиска, заданных Комитетом: 1) *бронхиальная астма, все поля, все возрасты, только статьи с наличием резюме, клиническое исследование, у человека, сортировка по авторам*; 2) *бронхиальная астма И систематический, все поля, все возрасты, только статьи с наличием резюме, у человека, сортировка по авторам*. В первый поиск включались статьи, опубликованные с 1 июля по 30 декабря, которые рассматривались Комитетом в ходе конференции ATS (Американское торакаль-

ное общество). Во второй поиск включались статьи, опубликованные с 1 января по 30 июня, которые рассматривались Комитетом в ходе конференции ERS (Европейское респираторное общество) (статьи, опубликованные после 30 июня, рассматривались в первой фазе следующего года). Для того чтобы не пропустить рецензируемые публикации, не выявленные с помощью данной методологии поиска, специалистам по респираторной медицине предлагалось направлять статьи председателю Научного комитета GINA при условии, что резюме и статья в целом представлены на английском языке (или переведены на английский язык).

Все члены Комитета получают сводку цитирований и все резюме. Каждое резюме направляется по крайней мере двум членам Комитета, хотя всем членам Комитета предоставляется возможность высказать свое мнение о любом резюме. Члены Комитета оценивают полученные резюме (или, если сочтут необходимым, статью целиком), письменно отвечают на 4 специальных вопроса короткого вопросника и указывают, повлияют ли представленные научные данные на рекомендации доклада GINA. При положительном ответе члена Комитета просят указать, какие именно изменения должны быть внесены в доклад.

В полном составе встречи Научного комитета GINA происходят дважды в год. Во время этих встреч обсуждается каждая отдельная публикация, если хотя бы один член Комитета указал, что она повлияет на рекомендации по лечению и профилактике БА. Затем Комитет в целом достигает консенсуса по вопросу включения данной публикации в доклад GINA либо в качестве ссылки, поддерживающей текущие рекомендации, либо в качестве необходимых изменений в докладе. В случае разногласий проводилось открытое голосование всего Комитета. Рекомендации Комитета по применению любого лекарственного препарата основаны на наилучших доказательствах, доступных в литературе, а не на руководящих директивах правительственных регулирующих органов. Комитет не делает рекомендаций по методам лечения, которые не были апробированы (одобрены, санкционированы) по крайней мере одним регулирующим органом.

Для пересмотра 2011 г. поисковым критериям удовлетворяли 317 статей, опубликованных с 1 июля 2010 г. по 30 июня 2011 г. Из 317 статей 23 были идентифицированы в качестве публикаций, которые должны быть учтены при подготовке доклада GINA. Изменения, подсказанные этими публикациями, были выставлены на веб-сайте GINA в декабре 2011 г. Эти изменения либо: А) модифицируют, т.е. изменяют, текст или вводят концепцию, требующую новой рекомендации в докладе;

* «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.)», обновленные карманные руководства и полный список литературы, проверенный Научным комитетом, доступны на веб-сайте GINA (www.ginasthma.org).

** Члены Комитета в 2010–2011 годах: М. FitzGerald (председатель); Р. Barnes, N. Barnes, E. Bateman, A. Becker, J. de Jongste, J. Drazen, R. Lemanske, P. O'Byrne, K. Ohta, S. Pedersen, E. Pizzichini, H. Reddel, S. Sullivan, S. Wenzel.

либо Б) подтверждают, т.е. дополняют или замещают имеющуюся ссылку.

Резюме рекомендаций пересмотра 2011 г.:

А. Дополнения к тексту:

С. 46, левый столбец, 3-й абзац, вставить: «в том числе для пациентов, обычно рассматриваемых как группа высокого риска обострений [229]». **Пункт 229 в списке литературы:** Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15.

С. 64, правый столбец, заменить фразу, начинающуюся в 6-й строке сверху: «Было разработано большое количество специальных систем управляемого самоведения [1–10] для использования в разных лечебных учреждениях и ситуациях: в амбулаторных условиях [1, 4, 6], больницах [2, 3, 7, 10], отделениях неотложной помощи [8], при мониторинговании на дому с помощью Интернета [340, 372] и мобильных телефонов [395]; показано, что это позволяет достичь успеха в улучшении контроля БА. Программы самоведения проверены в различных группах, включая муниципальных медицинских работников [371], беременных женщин с БА [11], детей и подростков [12, 13], а также в популяциях с разнообразным расовым составом [14]». **Пункт 395 в списке литературы:** Liu WT, Huang CD, Wang CH, Lee KY, Lin SM, Kuo HP. A mobile telephone-based interactive selfcare system improves asthma control. *Eur Respir J.* 2011 Feb;37(2):310-7.

С. 65, правый столбец, 3-й абзац, вставить: «В рамках этих исследований эффекты были также сильнее выражены, когда предусматривалось увеличение дозы ИГКС и добавление таблетированных ГКС как индивидуальными планами действий, так и планами, основанными на пикфлоуметрии, если последние были ориентированы на наилучшие личные показатели, а не на процент от должной ПСВ [396]». **Пункт 396 в списке литературы:** Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004 Feb;59(2):94-9.

С. 66, правый столбец, конец 1-го абзаца, вставить: «Последующее дистанционное медицинское наблюдение, по-видимому, не дает преимуществ при БА легкого течения, но может принести пользу для больных тяжелой БА с риском госпитализации [397]». **Пункт 397 в списке литературы:** McLean S, Chandler D, Nurmatov U, Liu J, Pagliari C, Car J, Sheikh A. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD007717.

С. 67, левый столбец, 2-й абзац, вставить: «Само по себе предоставление клиницистам информации о соблюдении врачебных назначений не улучшает использование ИГКС у пациентов с БА, если только клиницисты не уделяют достаточного внимания данному вопросу с учетом особенностей применения этих препаратов [398]». **Пункт 398 в списке литературы:** Williams LK, Peterson EL, Wells K, Campbell J, Wang M, Chowdhry VK, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with

asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Aug;126(2):225-31, 231.e1-4.

С. 67, правый столбец, 1-й абзац, вставить: «Исчерпывающая программа обучения подростков с БА на базе школ и педагогическая детализация для их лечащих врачей позволили значительно улучшить клинические показатели больных БА, включая снижение числа госпитализаций [399]». **Пункт 399 в списке литературы:** Bruzzese JM, Sheares BJ, Vincent EJ, Du Y, Sadeghi H, Levison MJ, et al. Effects of a school-based intervention for urban adolescents with asthma. A controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Apr 15;183(8):998-1006.

С. 72, левый столбец, 1-й абзац, изменить 1-ю фразу: «Стресс может приводить к развитию обострений БА у детей [402] и у взрослых». **Пункт 402 в списке литературы:** Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns.* 2011 Jan;82(1):11-9.

С. 75, правый столбец, 2-й абзац, вставить: «детям [403]». В новой редакции: «На ступени 3 детям [403], подросткам и взрослым рекомендуется...» **Пункт 403 в списке литературы:** Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, Duiverman EJ; COMBO Study Group. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Nov 15;182(10):1221-7.

С. 77, правый столбец, заменить последний абзац: «**Ингаляционные ГКС.** В контексте исследований по самоведению БА увеличение дозы ИГКС не менее чем в два раза сопровождалось более благоприятными исходами и сокращением расходов на медицинское обслуживание [32]. В плацебоконтролируемых исследованиях временное двукратное увеличение дозы ИГКС было неэффективно [404] (**уровень доказательности А**). Это может быть обусловлено тем, что с момента усугубления симптомов до увеличения дозы ИГКС [194, 196] прошло в среднем 5–7 дней. В последнее время появляются доказательства того, что более высокие дозы ИГКС эффективны для профилактики прогрессирования тяжелых обострений [195]. Пациенты, которые увеличивают дозы ИГКС в 4 раза после падения пиковой скорости выдоха, реже нуждаются в системных ГКС [381]. При остром ухудшении у взрослых высокие дозы ИГКС имеют такую же эффективность, как и короткий курс пероральных ГКС [195] (**уровень доказательности А**). В упомянутых исследованиях высокие дозы ИГКС использовались в течение 7–14 дней. Для того чтобы стандартизировать подход как у детей, так и у взрослых, необходимы новые исследования». **Пункт 404 в списке литературы:** Quon BS, FitzGerald JM, Lemièrre C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD007524.

С. 78, правый столбец, 5-й абзац, после слов «лекарственных препаратов» вставить «и ингаляторов

[405]». В новой редакции: «Неправильное или неадекватное применение лекарственных препаратов и ингаляторов [405] остается самой частой причиной неудач в достижении контроля». **Пункт 405 в списке литературы:** Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):930-8.

С. 82, левый столбец, 5-й абзац, вставить: «выполнение спирометрии может быть невозможно у детей с острой БА».

С. 85, левый столбец, последний абзац, модифицировать. В новой редакции: «Существует мало данных о пользе применения антилейкотриеновых препаратов при обострении БА [258]. В небольших исследованиях показано улучшение ПСВ [410], но оценка клинической значимости требует дополнительных исследований». **Пункт 410 в списке литературы:** Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):7-11.

С. 88, правый столбец, конец 4-го абзаца, вставить: «Согласно данным относительно небольшого, но достоверного исследования, применение кларитромицина у взрослых с легкой БА и БА средней тяжести, которые получают низкие дозы ИГКС, неоправданно [413]. Тем не менее необходимы новые исследования в этой области».

Пункт 413 в списке литературы: Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):747-53.

В. Ссылки, которые обеспечивают подтверждение или пересмотр предшествующих рекомендаций:

С. 20, левый столбец, 4-й абзац, 3-я строка, вставить ссылку 134. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev*. 2011 Feb;12(2):93-104.

С. 22, левый столбец, 3-й абзац, вставить ссылку 135. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, Strunk RC, et al; Childhood Asthma Management Program Research Group. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):491-7.

С. 23, Таблица 1-5, заменить ссылку 106. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010 Sep;138(3):682-92.

С. 32, правый столбец, 2-й абзац, заменить ссылку 24. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):18S-24S.

С. 48, правый столбец, 3-й абзац, добавить ссылку 230. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children

with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD008418.

С. 69, левый столбец, 3-й абзац, 2-я строка, добавить ссылку 400. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):826-34.

С. 71, правый столбец, 2-й абзац, в последнем предложении вставить ссылку 401. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, Stewart AW; ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):171-8.

С. 76, левый столбец, 2-й абзац, заменить ссылку 173. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;5:CD003137.

С. 85, левый столбец, 3-й абзац, вставить ссылку 409. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjutant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Oct;23(5):432-7.

С. 86, левый столбец, 3-й абзац, вставить ссылку 411. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):195-203.

С. 88, левый столбец, 4-й абзац, после ссылки 302 добавить ссылку 412. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwes D, Frings-Dresen MH, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;5:CD006308.

С. 89, левый столбец, 2-й абзац, заменить ссылку 320. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11;171(7):620-9.

С. Вставки, касающиеся специальных тем, курировавшихся Комитетом:

1. С. 42, Таблица 3-1. Изменить 1-ю строку таблицы. В новой редакции: «Беклометазона дипропионат – ХФУ».

Вставить 3-ю строку таблицы. В новой редакции: «Беклометазона дипропионат – ГФА; Низкие суточные дозы (мкг) 100–250; Средние суточные дозы (мкг) >250–500; Высокие суточные дозы (мкг) >500–1000».

2. С. 74, добавить дополнительные надписи на рис. 4.3-1:

- Если увеличение объема терапии рассматривается в связи с симптомами плохого контроля БА или в связи с обострениями, прежде всего следует проверить технику ингаляции, проверить соблюдение назначений и подтвердить, что указанные симптомы обусловлены БА (даже у пациентов с уже диагностированной БА);

- Рекомендованные лечебные мероприятия (закрашенные ячейки) основаны на средних групповых данных, но в клинической практике следует учитывать индивидуальные особенности пациентов, их предпочтения и другие обстоятельства (в том числе экономические).

D. Утверждения, основанные на системе категорий доказательности GRADE:

Научный комитет GINA использовал технологию GRADE для оценки исследований по термопластике.

С. 79. Вопрос: «Улучшает ли бронхиальная термопластика (по сравнению с плацебо) исходы у взрослых с БА, которая не поддается контролю, несмотря на использование рекомендуемых схем лечения?» *Согласованные рекомендации:*

- у взрослых с неконтролируемой БА, несмотря на использование рекомендуемой терапии и направления в специализированный центр, в некоторых странах может использоваться бронхиальная термопластика [406–408]. Процедура состоит из трех сеансов локального воздействия радиоволн на дыхательные пути во время бронхоскопии. Лечение, которое само по себе может провоцировать обострения БА в течение не-

скольких месяцев после бронхоскопии, приводит к постепенному уменьшению частоты обострений. Бронхиальная термопластика не оказывает достоверного влияния на функцию легких и симптомы БА. Безопасность и эффективность бронхиальной термопластики в период более одного года на данный момент неизвестны. Бронхиальная термопластика должна проводиться только тем пациентам, которые прошли тщательный отбор.

Пункт 406 в списке литературы: Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jan 15;181(2):116-24.

Пункт 407 в списке литературы: Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research, (AIR) trial. *BMC Pulm Med.* 2011 Feb 11;11:8.

Пункт 408 в списке литературы: Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med.* 2007;356:1327-37.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма является серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти.

«Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (GINA) была создана в 1993 г. Цели и задачи GINA были описаны в 1995 г. в Докладе рабочей группы НИСЛК/ВОЗ «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы». Этот доклад (пересмотренный в 2002 и в 2006 годах) и сопутствующие документы получили широкое распространение и были переведены на многие языки. Была создана широкая сеть врачей и организаций, интересующихся лечением БА; в нескольких странах начата работа над национальными программами по лечению БА. Тем не менее впереди еще большая работа по снижению распространенности БА и смертности от этого хронического заболевания.

В 2006 г. «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» была пересмотрена с целью подчеркнуть то, что лечение БА должно основываться на уровне контроля заболевания, а не на степени тяжести. Это важное изменение подхода к лечению БА отражает успехи, достигнутые в медикаментозном лечении больных. Многие больные БА получают (или получали) те или иные противоастматические препараты. Задачей врача является определение у каждого отдельного пациента текущего уровня терапии и уровня контроля над БА и последующая коррекция терапии с целью достижения и поддержания контроля над БА. Контроль над БА означает, что у пациентов отсутствуют симптомы заболевания (в том числе ночные) или они минимальны, нет ограничений повседневной активности (включая физические упражнения), отсутствует потребность в препаратах неотложной помощи (или она минимальна), функция легких близка к норме, частота обострений крайне низкая.

Рекомендации по лечению БА, основанные на клиническом контроле заболевания, представленные в докладе 2006 г., ежегодно обновлялись. Настоящий пересмотр 2011 г. отражает ряд модификаций, описанных в разделе «Методология и резюме новых рекомендаций». Так же как и во всех предыдущих пересмотрах докладов GINA, рекомендации по лечению в главе 4 (пять частей программы лечения БА) по возможности соотнесены с уровнями доказательности (таблица). Уровни доказательности приводятся в скобках после соответствующего утверждения и выделены жирным шрифтом – например, **(уровень доказательности А)**.

ЗАДАЧИ НА БУДУЩЕЕ

Несмотря на неустанные попытки улучшить качество медицинской помощи больным БА, предпринятые за последние десять лет, большинство больных так и не ощутили на себе прогресса в области противоастматической терапии, а многие по-прежнему лишены даже

минимальной медицинской помощи. Задачей будущих лет является работа с врачами и учреждениями первичной медицинской помощи, а также руководителями здравоохранения в различных странах, направленная на создание, внедрение и оценку программ помощи больным БА, соответствующих местным потребностям. Правление GINA признает трудность этой задачи и для ее облегчения сформировало несколько групп специалистов со всего мира, в том числе: Комитет по распространению и внедрению рекомендаций GINA; Ассамблею GINA – сетевую структуру, образованную медицинскими работниками, занимающимися лечением больных БА в различных медицинских учреждениях; две региональные программы (Мезоамериканская GINA и Средиземноморская GINA). Целью этих усилий является укрепление сотрудничества между специалистами в области терапии БА, медицинскими работниками первичного звена, другими медицинскими работниками и организациями поддержки пациентов. Правление GINA продолжает работу по выявлению препятствий на пути внедрения рекомендаций по лечению БА, прежде всего на уровне первичного звена медицинской помощи и в развивающихся странах.

Ранняя диагностика БА и назначение адекватной терапии значительно снижает социально-экономический ущерб от БА и улучшает качество жизни пациентов, однако лекарственные препараты остаются одной из основных статей расходов на лечение БА. Поэтому цены на противоастматические препараты остаются предметом пристального интереса и объектом для растущего числа исследований, так как от цен на препараты будет во многом зависеть и общая стоимость лечения БА.

Кроме того, значительная часть населения Земли проживает в странах с низким уровнем медицинского обслуживания и скудным финансированием здравоохранения. Члены Правления GINA понимают, что «застывшие» международные рекомендации и «жесткие» научные протоколы будут неэффективны во многих странах. Поэтому рекомендации данного Доклада должны быть адаптированы к местным условиям и уровню доступности ресурсов здравоохранения.

По мере расширения сферы деятельности комитетов GINA планируется усиление взаимодействия с группами пациентов и врачей в различных медицинских учреждениях на национальном, региональном и местном уровнях; целью такого сотрудничества является непрерывная оценка новых подходов к лечению, обеспечивающая пациентам оптимальное качество терапии бронхиальной астмы. GINA является одним из партнеров программы GARD (Всемирный альянс по борьбе с хроническими заболеваниями органов дыхания – Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases), начавшейся под эгидой ВОЗ в марте 2006 г. Благодаря деятельности Правления GINA и тесному сотрудничеству с инициативой GARD в следующие десять лет следует ожидать значительного прогресса в терапии больных БА.

Описание уровней доказательности					
Категория доказательности	Источники	Определение	Категория доказательности	Источники	Определение
A	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Большое количество данных.	Доказательность основана на результатах хорошо спланированных РКИ, которые предоставляют данные, соответствующие данным в популяции, для которой представлены рекомендации. Категория А требует проведения значительного количества исследований с участием большого количества пациентов.	C	Нерандомизированные исследования. Исследования-наблюдения.	Доказательность основана на исходах неконтролируемых или нерандомизированных исследований или исследованиях-наблюдениях.
B	Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Ограниченное количество данных.	Доказательность основана на результатах исследований, включающих вмешательства в ход заболевания (интервенционные исследования), которые включают ограниченное число участников; на posthoc-анализе; анализе подгрупп РКИ или метаанализе РКИ. В целом к категории В относятся данные небольшого количества рандомизированных исследований, которые были небольшие по размеру, были проведены с участием популяции, отличающейся от популяции, для которой даются рекомендации, или если результаты указанных исследований в некоторой степени противоречивы.	D	Заключения экспертов	Данная категория применяется только в тех случаях, когда предлагаемые рекомендации представляются обоснованными, но клинической литературы по данному вопросу недостаточно для того, чтобы поместить утверждение в одну из вышеизложенных категорий. Заключение экспертов основано на клиническом опыте или знаниях, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям.

ГЛАВА 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.
- Адекватная терапия позволяет контролировать клинические проявления БА. Для больных с достигнутым контролем над БА характерно крайне редкое развитие приступов и тяжелых обострений заболевания.
- Бронхиальная астма представляет глобальную проблему здравоохранения; в мире около 300 млн. больных БА.
- Хотя с точки зрения пациента и общества затраты для достижения контроля над БА кажутся высокими, неадекватное лечение БА обходится еще дороже.
- Выявлено значительное число факторов риска развития БА. Их можно разделить на внутренние (преимущественно генетические) и внешние.
- Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА и большое число клеток, участвующих в патогенезе заболевания, неизменной чертой БА является воспаление дыхательных путей.

В данной главе рассматриваются различные вопросы, связанные с БА, в том числе определение, ущерб от заболевания, факторы риска и механизмы развития БА. Задачей главы является не подробное обсуждение этих вопросов, а краткий обзор фактов, знание которых необходимо для дальнейшего знакомства с подходами к диагностике и лечению, рассмотренными в последующих главах. Более подробную информацию по этой те-

ме можно найти в обзорах и других литературных источниках, список которых приведен в конце главы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Бронхиальная астма представляет собой заболевание с четко очерченными клиническими, физиологическими и морфологическими особенностями. Ее ведущими клиническими проявлениями являются эпизоды одышки, особенно по ночам, часто сопровождающиеся кашлем.

Самый частый симптом, выявляемый при физикальном обследовании, – свистящие хрипы при аускультации.

В основе физиологии БА лежит эпизодически возникающая бронхиальная обструкция, для которой характерно ограничение скорости воздушного потока на выдохе. Ведущим морфологическим признаком является воспаление в дыхательных путях, иногда сопровождающееся их структурными изменениями.

В этиологии БА существенную роль играют такие составляющие, как генетические особенности и окружающая среда, но поскольку патогенез заболевания не установлен, его определение носит в основном описательный характер. Исходя из функциональных последствий воспаления дыхательных путей предложено следующее рабочее определение БА:

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление обуславливает развитие бронхиальной гиперреактивности, которая приводит к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства заложенности в груди и кашля, особенно по ночам или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности обструкцией дыхательных путей в легких, которая часто бывает обратимой либо спонтанно, либо под действием лечения.

В связи с отсутствием четкого определения фенотипа БА при изучении развития этого сложного заболевания исследователи используют такие характеристики БА, которые поддаются объективной оценке. К числу

Рис. 1-1. Распространенность БА и смертность от БА [2, 3]

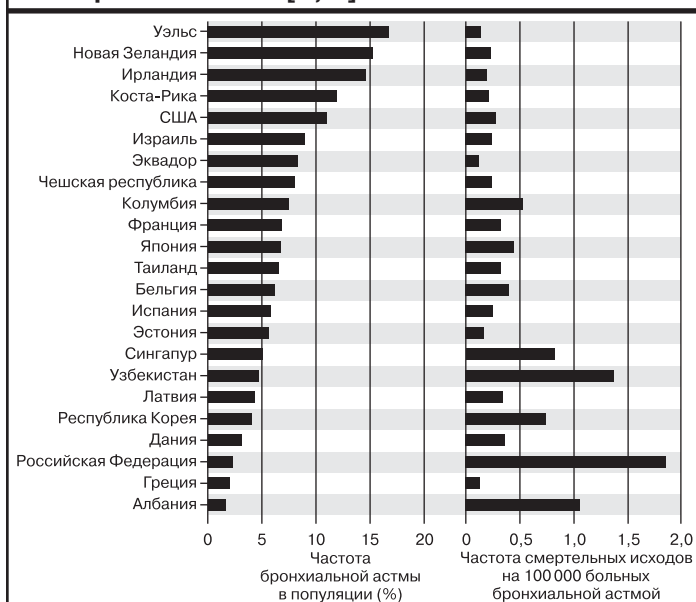


Рисунок приведен с разрешения J. Bousquet.

таких характеристик относят атопию (проявляющуюся положительными результатами кожных прик-тестов или развитием клинически выраженной аллергической реакции в ответ на контакт с обычными аллергенами окружающей среды), бронхиальную гиперреактивность (предрасположенность бронхов к избыточному сужению в ответ на провоцирующие стимулы, которые в норме не вызывают или практически не вызывают никакой реакции), а также иные показатели аллергической сенсibilизации. Несмотря на то что взаимосвязь между БА и атопией хорошо известна, механизмы взаимосвязи между этими двумя состояниями изучены недостаточно.

В настоящее время считается доказанным, что адекватное лечение позволяет контролировать клинические проявления БА – симптомы, нарушения сна, ограничения повседневной активности, нарушение функции легких, потребность в препаратах неотложной помощи. При контролируемой БА характерно не более чем случайное возобновление симптомов и крайне редкое развитие тяжелых обострений заболевания [1].

УЩЕРБ ОТ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Распространенность, болезненность и смертность
Бронхиальная астма представляет глобальную проблему здравоохранения – в мире живет около 300 млн. больных БА [2, 3]. Несмотря на большое количество сообщений о распространенности БА в различных популяциях, отсутствие точного и повсеместно принятого определения заболевания препятствует адекватному сопоставлению данных о распространенности БА, по-

лученных в разных странах. Тем не менее, опираясь на стандартизованные методы оценки распространенности БА и заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами у детей [3] и взрослых [4], можно утверждать, что распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% (рис. 1-1) [2, 3]. Имеются надежные доказательства того, что различия между странами в отношении распространенности симптомов БА уменьшились, особенно в возрастной группе 13–14 лет, причем в Северной Америке и Западной Европе распространенность уменьшается, а в регионах, где она прежде была низкой, распространенность увеличивается. Хотя общая распространенность свистящих хрипов изменилась мало, процент детей с зарегистрированной БА значительно увеличился; возможно, это отражает большую осведомленность о БА и/или изменение диагностической практики. Увеличение распространенности симптомов БА в Африке, Латинской Америке и некоторых частях Азии показывает, что ущерб в мире от БА продолжает расти, но мировые различия в распространенности уменьшаются [126]. По оценкам ВОЗ, ежегодно БА обуславливает потерю 15 млн. так называемых DALY (Disability-Adjusted Life Year – дословно «год жизни, измененный или потерянный в связи с нетрудоспособностью». – Прим. пер.), что составляет 1% от общего всемирного ущерба от болезней [2]. По оценкам, от БА умирают 250 000 человек в год, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания (см. рис. 1-1) [2, 3]. Недостаток данных не позволяет установить возможные причины внутри- и межпопуляционных различий в распространенности БА.

Социальный и экономический ущерб

Социальные и экономические факторы являются чрезвычайно важными для понимания значения заболевания и подходов к его лечению как с точки зрения отдельного больного или медицинского работника, так и с точки зрения организаций, оплачивающих лечение. Как показали исследования, проведенные в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, Латинской Америки, в Индии, Великобритании и США [9–12], пропуски школы и работы представляют собой значимые социальные и экономические последствия БА.

По оценке, проведенной в различных системах здравоохранения, в том числе США [13–15] и Великобритании [16], БА сопровождается существенными денежными затратами. При анализе экономического ущерба от БА необходимо учитывать как прямые, медицинские затраты (стоимость госпитализаций и лекарственных препаратов), так и непрямые, немедицинские затраты (количество дней пропуска работы, преждевременная смерть) [17]. Так, БА является одной из главных причин пропусков работы во многих странах [4–6, 121], в том числе в Австралии, Швеции, Великобритании и США [16, 18–20]. Сравнение затрат, связанных с БА в различных регионах, позволяет сделать ряд выводов.

- Затраты, связанные с БА, зависят от уровня контроля над заболеванием у конкретного пациента и эффективности предупреждения обострений.

- Стоимость неотложной терапии выше, чем стоимость планового лечения.
- БА связана со значительными немедицинскими затратами.
- Лечение БА в соответствии с официальными руководствами может являться рентабельным.
- Семьи пациентов могут страдать от финансового ущерба, вызванного необходимостью лечения БА.

Хотя с точки зрения пациента и общества затраты для достижения контроля над БА кажутся высокими, неадекватное лечение БА обходится еще дороже [122]. Правильное лечение этого заболевания представляет сложную задачу для пациентов, медицинских работников, медицинских организаций и правительств. Есть все основания считать, что существенный глобальный ущерб от БА можно значительно уменьшить, если пациенты, медицинские работники, медицинские организации, а также местные и государственные органы власти направят свои усилия на улучшение контроля над заболеванием.

Подробную справочную информацию об ущербе от БА можно найти в отчете «Ущерб от бронхиальной астмы в мире» (Global Burden of Asthma)*. Как в развитых, так и в развивающихся странах необходимы дальнейшие исследования социального и экономического ущерба от БА и экономической эффективности терапии.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ И ПРОЯВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Факторы, влияющие на риск развития БА, можно разделить на факторы, обуславливающие развитие заболевания, и факторы, провоцирующие появление симптомов. Некоторые факторы относятся к обеим группам. В первую группу входят внутренние факторы (в первую очередь, генетические), ко второй обычно относятся внешние факторы (табл. 1-1) [21]. Однако механизмы влияния этих факторов на развитие и проявления БА являются сложными и взаимозависимыми. Например, предрасположенность к БА, вероятно, определяется как взаимодействием генов между собой, так и их взаимодействием с внешними факторами [22, 23]. Кроме того, появляются данные о том, что особенности развития – например, созревание системы иммунного ответа и сроки контакта с возбудителями инфекций в первые годы жизни ребенка – также являются важными факторами, влияющими на риск развития БА у генетически предрасположенных лиц.

Кроме того, некоторые характеристики, хотя и не являются причинными факторами БА, связаны с повышенным риском заболевания. Выраженные расовые и этнические различия в распространенности БА отражают существующие генетические различия в сочетании с

Таблица 1-1. Факторы, влияющие на развитие и проявления БА

ВНУТРЕННИЕ ФАКТОРЫ
Генетические, например
• гены, предрасполагающие к атопии
• гены, предрасполагающие к бронхиальной гиперреактивности
Ожирение
Пол
ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ
Аллергены
• аллергены помещений: клещи домашней пыли, шерсть домашних животных (собак, кошек, мышей), аллергены тараканов, грибы, в том числе плесневые и дрожжевые
• внешние аллергены: пыльца, грибы, в том числе плесневые и дрожжевые
Инфекции (главным образом, вирусные)
Профессиональные сенсibilizatory
Курение табака
• пассивное курение
• активное курение
Загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений
Питание

существенным влиянием социально-экономических факторов и окружающей среды. В свою очередь, наличие взаимосвязи между БА и социально-экономическим статусом (в частности, БА больше распространена: в развитых странах, чем в развивающихся; среди малообеспеченных слоев населения в развитых странах, чем среди обеспеченных; среди обеспеченных слоев населения в развивающихся странах, чем среди необеспеченных), вероятно, отражает различия в образе жизни, например в уровне контакта с аллергенами, а также в доступности медицинской помощи и т.п.

Значительная часть информации о факторах риска БА была получена в исследованиях, включавших маленьких детей. Факторы риска развития БА у взрослых, особенно развития *de novo* у пациентов, которые не страдали БА в детстве, изучены хуже.

Отсутствие четкого определения БА создает значительные трудности при изучении роли различных факторов риска в развитии этого многокомпонентного заболевания, потому что в определении БА используются такие понятия (например, бронхиальная гиперреактивность, атопия и аллергическая сенсibilизация), которые сами являются результатом сложных взаимодействий генетических и внешних факторов и, следовательно, представляют собой как характеристики БА, так и факторы риска развития этого заболевания.

Внутренние факторы

Генетические факторы. Наследственный компонент участвует в патогенезе БА, но весьма сложным образом. В настоящее время показано, что в патогенезе БА участвуют многочисленные гены [24, 25], причем в различных этнических группах эти гены могут быть разными. Поиск генов, связанных с развитием БА, сосредоточился на четырех крупных областях: выработка аллерген-специфических антител класса IgE (атопия); проявление бронхиальной гиперреактивности; образо-

* <http://www.ginasthma.org/ReportItem.asp?l1=2&l2=2&intId=94>

вание медиаторов воспаления, например цитокинов, хемокинов и факторов роста; определение соотношения между Th1- и Th2-опосредованными типами иммунного ответа (согласно гигиенической гипотезе развития БА) [26].

Исследования семей и анализ взаимосвязей в исследованиях «случай–контроль» позволили выявить многочисленные зоны хромосом, связанные с предрасположенностью к развитию бронхиальной астмы. Например, тенденция к выработке повышенного количества общего сывороточного IgE наследуется сцепленно с бронхиальной гиперреактивностью, а ген (или гены), определяющие развитие бронхиальной гиперреактивности, расположены в хромосоме 5q [27] вблизи главного локуса, участвующего в регуляции уровня сывороточного IgE. Однако поиск специфического гена (или генов), участвующего в формировании предрасположенности к атопии или БА, продолжается, так как имеющиеся результаты противоречивы [24, 25].

Помимо генов, определяющих предрасположенность к БА, существуют гены, связанные с ответом на лечение противовоспалительными препаратами. Так, например, показано, что вариабельность гена, кодирующего β -адренорецепторы, отражает различия индивидуального ответа на β_2 -агонисты [28]. Другие исследуемые гены регулируют ответ на ГКС [29] и антилейкотриеновые препараты [30]. Эти генетические маркеры, вероятно, будут представлять большую важность не только как факторы риска в патогенезе БА, но и как факторы, определяющие ответ на терапию [28, 30–33].

Ожирение. Бронхиальная астма чаще встречается у людей, страдающих ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²), и хуже поддается контролю [127–130, 134]. У тучных больных БА в сравнении с больными БА с нормальной массой тела наблюдаются пониженная функция легких и больше сопутствующих заболеваний [131]. У пациентов с тяжелой БА применение системных ГКС и сидячий образ жизни могут способствовать развитию ожирения, однако в большинстве случаев ожирение предшествует развитию БА.

Каким образом ожирение способствует развитию БА, пока в точности неизвестно; возможно, БА развивается в результате комбинированного действия различных факторов. Высказывалось предположение, что ожирение может влиять на функцию дыхательных путей через воздействие на механику внешнего дыхания и развитие провоспалительного состояния и тем самым дополнять воздействия генетических, онтогенетических, гормональных и нейрогенных факторов [35, 132, 133]. К тому же у пациентов с ожирением наблюдаются сниженный резервный объем выдоха и паттерн дыхания, который, вероятно, может изменять пластичность гладкой мускулатуры и функцию дыхательных путей [34]. Кроме того, высвобождение из адипоцитов разнообразных провоспалительных цитокинов и медиаторов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α , эотаксин, лептин) вкуче с низким уровнем противовоспалительных адипокинов у лиц с ожирением могут поддерживать состояние системного воспаления, хотя неизвестно,

как это всё может влиять на функцию дыхательных путей [134, 135].

Пол. Мужской пол является фактором риска БА у детей. У детей в возрасте младше 14 лет распространенность БА почти в два раза выше у мальчиков, чем у девочек [36]. По мере взросления половые различия сглаживаются, и у взрослых распространенность БА у женщин превосходит распространенность у мужчин. Причины таких половых различий не установлены. Однако размеры легких при рождении у мальчиков меньше, чем у девочек [37], у взрослых наблюдается обратное соотношение.

Внешние факторы

Внешние факторы, влияющие на риск развития БА, нередко являются также стимулами, провоцирующими появление симптомов заболевания, – так, профессиональные сенсибилизаторы относятся к обеим категориям. Однако существуют некоторые важные факторы, провоцирующие появление симптомов БА (например, загрязнение воздуха и некоторые аллергены), которые напрямую не связаны с развитием БА. Факторы риска, вызывающие симптомы БА, подробно обсуждаются в главе 4, часть 2.

Аллергены. Хотя хорошо известно, что аллергены помещений и внешние аллергены могут вызывать обострения БА, их специфическая роль в развитии БА не вполне ясна. Когортные исследования детей с момента рождения показали, что сенсибилизация к аллергенам клеща домашней пыли, перхоти кошек и собак [38, 39] и грибку рода *Aspergillus* [40] является независимым фактором риска симптомов, напоминающих астматические, у детей в возрасте до 3 лет. Однако взаимосвязь между контактом с аллергеном и сенсибилизацией у детей носит непрямой характер. Она зависит от вида аллергена, дозы, длительности контакта, возраста ребенка и, вероятно, генетической предрасположенности.

Показано, что для некоторых аллергенов, например аллергенов клещей домашней пыли и тараканов, частота сенсибилизации прямо коррелирует с длительностью контакта [38, 41]. Хотя, по некоторым данным, аллергены клеща домашней пыли могут обуславливать развитие БА [42], в других исследованиях это предположение подвергается сомнению [43, 44]. Показано, что присутствие в доме тараканов является важным фактором аллергической сенсибилизации, особенно в городских домах [45].

Что касается собак и кошек, то в некоторых эпидемиологических исследованиях отмечено, что ранний контакт с этими животными может защищать ребенка от аллергической сенсибилизации или развития БА [46–48], но в других исследованиях высказывается предположение, что такие контакты могут увеличить риск аллергической сенсибилизации [47, 49–51]. Этот вопрос остается нерешенным.

У детей, выросших в сельской местности, отмечается сниженная частота развития БА, что может быть связано с наличием в окружающей среде эндотоксина [52].

Инфекции. С формированием астматического фенотипа связывают различные вирусные инфекции в младенческом возрасте. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и вирус парагриппа формируют симптоматическую картину (включая бронхиолит), во многом напоминающую проявления БА у детей [53, 54]. Данные ряда длительных проспективных исследований, включавших детей, госпитализированных с подтвержденной РСВ-инфекцией, показали, что примерно у 40% из них сохраняются свистящие хрипы или развивается БА в старшем возрасте [53]. С другой стороны, имеются сведения о том, что определенные респираторные инфекции, перенесенные в раннем детском возрасте, в том числе корь и иногда даже РСВ-инфекция, могут защищать от развития БА [55, 56]. Существующая информация не позволяет сделать определенные выводы. Паразитарные инфекции, вообще говоря, не защищают от БА, но инфицирование нематодами может снижать риск заболеваемости БА [123].

В соответствии с «гигиенической гипотезой» развития БА считается, что контакт с инфекциями в раннем детстве способствует развитию иммунной системы ребенка по «неаллергическому» пути, следствием чего является снижение риска БА и других аллергических заболеваний. Несмотря на то что изучение гигиенической гипотезы должно быть продолжено, этот механизм может объяснять выявленную взаимосвязь между размером семьи, порядком рождений, посещением детского сада и риском развития БА. Так, например, у маленьких детей, имеющих братьев и сестер или посещающих детский сад, отмечается повышенный риск инфекций, однако в течение дальнейшей жизни они защищены от развития аллергических заболеваний, в том числе БА [57–59].

Вероятно, взаимное влияние атопии и вирусной инфекции осуществляется в процессе сложного взаимодействия [60], при котором атопическое состояние может повлиять на реакцию нижних дыхательных путей на вирусную инфекцию, а вирусная инфекция, в свою очередь, воздействовать на развитие аллергической сенситизации. Такое взаимодействие может происходить в случае одновременного контакта с аллергеном и вирусами.

Профессиональные сенситизаторы. Известно свыше 300 веществ, взаимосвязанных с развитием профессиональной БА [61–65], которую определяют как БА, обусловленную контактом с аллергеном на рабочем месте. К профессиональным сенситизаторам относятся вещества с низким молекулярным весом и высокой активностью, например изоцианаты – раздражители, способные вызывать бронхиальную гиперреактивность; соли платины, известные своей аллергенностью, а также сложные биологические вещества растительного и животного происхождения, стимулирующие выработку IgE (табл. 1-2).

Профессиональной БА, главным образом, болевают взрослые [66, 67]: по оценкам, профессиональные сенситизаторы служат причиной примерно каждого десятого случая БА у взрослых трудоспособного возраста [68]. Бронхиальная астма является самым частым

Таблица 1-2. Примеры веществ, вызывающих развитие БА у лиц определенных профессий*

Профессия или профессиональная деятельность	Вещество
	Белки животного и растительного происхождения
Пекари	Мука, амилаза
Фермеры-скотоводы	Складские клещи
Производство моющих средств	Ферменты <i>Bacillus subtilis</i>
Электропайка	Канифоль (сосновая смола)
Фермеры-растениеводы	Соевая пыль
Производство рыбных продуктов	Наживка, паразиты
Пищевое производство	Кофейная пыль, вещества, придающие мягкость мясу, чай, моллюски, амилаза, яичные белки, ферменты поджелудочной железы, папаин
Работники зернохранилищ	Складские клещи, <i>Aspergillus</i> , частицы сорных трав, пыльца амброзии
Медицинские работники	Псиллиум, латекс
Производство слабительных	Испагула, псиллиум
Фермеры-птицеводы	Клещи птичников, помет и перья птиц
Исследователи-экспериментаторы, ветеринары	Насекомые, перхоть и белки мочи животных
Работники лесопилки, плотники	Древесная пыль (западный красный кедр, дуб, красное дерево, зебровое дерево, ливанский кедр, африканский клен, восточный белый кедр)
Грузчики/транспортные рабочие	Зерновая пыль (плесень, насекомые, зерно)
Работники шелкового производства	Бабочки и личинки тутового шелкопряда
	Неорганические соединения
Косметологи	Персульфат
Плакировщики	Соли никеля
Работники нефтеперегонных предприятий/очистительных заводов	Соли платины, ванадий
	Органические соединения
Окраска автомобилей	Этанолламин, диизоцианаты
Работники больниц	Дезинфекционные вещества (сульфатазол, хлорамин, формальдегид, глутаровый альдегид), латекс
Фармацевтическое производство	Антибиотики, пиперазин, метилдопа, сальбутамол, циметидин
Обработка резины	Формальдегид, этилендиамид, фталк-ангидрид
Производство пластмасс	Толуин-диизоцианат, гексаметил-диизоцианат, дифенилметилизоцианат, фталк-ангидрид, триэтилен-тетрамин, триметил-ангидрид, гексаметил-тетрамин, акрилаты

* Полный перечень известных сенситизаторов см.: <http://www.bohrf.org.uk>

профессиональным заболеванием органов дыхания в промышленных странах [69]. Области деятельности, для которых характерен высокий риск развития профессиональной БА, включают сельское хозяйство, малярное дело (в том числе с использованием распылителей), уборку/чистку и производство пластмасс [62].

В большинстве случаев профессиональная БА развивается при участии иммунологических механизмов

после латентного периода продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет после начала контакта с аллергеном [70]. В ее основе лежат IgE-опосредованные и клеточные аллергические реакции [71, 72].

Предполагается, что для многих профессиональных сенсibilизаторов существуют концентрации, превышение которых резко повышает риск сенсibilизации. Однако пока не известны факторы, которые бы объясняли, почему в ответ на контакт с одним и тем же аллергеном у одних людей развивается профессиональная БА, а у других нет. Контакт с ингаляционными ирритантами в очень высокой концентрации может привести к развитию «бронхиальной астмы, индуцированной ирритантами» (ранее носившей название синдрома реактивной дисфункции дыхательных путей) даже у лиц без атопии. Наличие атопии и курение табака может увеличивать риск профессиональной сенсibilизации, однако проведение массовых обследований с целью выявления атопии не имеет существенного значения для профилактики профессиональной БА [73]. Самым важным методом предотвращения развития профессиональной БА является устранение или уменьшение контакта с профессиональными сенсibilизаторами.

Курение табака. У больных БА курение табака сопровождается ускоренным ухудшением функции легких, увеличением степени тяжести БА [135], может приводить к снижению ответа на лечение ингаляционными [74, 124] и системными [75] ГКС, а также уменьшает вероятность достижения контроля над БА [76].

Воздействие табачного дыма в пренатальном [135] и постнатальном периоде сопровождается умеренно выраженными неблагоприятными эффектами, в том числе повышенным риском появления астмоподобных симптомов в раннем детстве. Однако данные о повышении риска аллергических заболеваний неоднозначны [77, 78]. Неблагоприятные эффекты курения матери до рождения ребенка сложно отделить от эффектов курения после рождения [79]. Тем не менее исследования функции легких сразу после рождения показали, что курение матери во время беременности оказывает влияние на развитие легких [37]. Кроме того, у детей курящих матерей в четыре раза повышен риск развития свистящих хрипов на первом году жизни [79]. Однако результаты метаанализа не дают убедительных доказательств того, что курение матери во время беременности влияет на риск аллергической сенсibilизации [78]. Контакт с табачным дымом в окружающей среде (пассивное курение) увеличивает риск развития заболеваний нижних дыхательных путей как на первом году жизни [80], так и в более старшем возрасте [81].

Загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений. Данные о роли внешнего загрязнения воздуха в развитии БА остаются противоречивыми [82]. У детей, выросших в условиях загрязнения воздуха, отмечается сниженная функция легких [83], однако взаимосвязь этого снижения с развитием БА не установлена.

Показана взаимосвязь между развитием обострений БА и увеличением степени загрязненности воздуха; причем обострения могли развиваться в ответ как на об-

щее повышение загрязненности воздуха, так и на увеличение концентрации специфических аллергенов, к которым сенсibilизированы пациенты [84–86]. Однако роль поллютантов в развитии БА изучена недостаточно. Аналогичные взаимосвязи были выявлены между обострениями БА и уровнями поллютантов помещений, например дыма и гари от газовых плит и органического топлива, используемого для обогрева помещений и приготовления еды; плесени и продуктов жизнедеятельности тараканов.

Питание. Значение питания, в особенности грудного вскармливания, для развития БА изучалось в многочисленных исследованиях. В целом показано, что у детей, вскармливавшихся детским питанием на основе цельного коровьего молока или соевого белка, частота свистящих хрипов в раннем детстве была выше, чем у детей, получавших грудное молоко [87].

По некоторым данным, можно предположить, что определенные особенности питания в западных странах, например повышенное потребление продуктов высокой степени обработки и сниженное – антиоксидантов (в виде фруктов и овощей), увеличенное поступление n-6-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе маргарина и растительных масел) и сниженное – n-3-полиненасыщенной жирной кислоты (в составе жирных сортов рыбы), также играют роль в росте частоты БА и атопических заболеваний в последние годы [88].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвует ряд клеток и медиаторов воспаления, что приводит к характерным патофизиологическим изменениям [20, 89]. Данный тип воспаления тесно взаимосвязан с бронхиальной гиперреактивностью и астматическими симптомами, хотя механизмы этой взаимосвязи пока не ясны.

Воспаление дыхательных путей при бронхиальной астме

Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА и клеток, участвующих в патогенезе заболевания, неизменной чертой БА является воспаление дыхательных путей. Хотя симптомы БА возникают эпизодически, воспаление дыхательных путей имеет хронический характер; не установлено четкой взаимосвязи между степенью тяжести БА и интенсивностью воспаления [90, 91]. Хотя у большинства больных воспалительный процесс охватывает все дыхательные пути, включая верхние отделы и полость носа, физиологические последствия воспаления проявляются особенно ярко в бронхах среднего калибра. Вероятно, воспалительный процесс имеет универсальный характер при разных клинических формах БА – аллергической, неаллергической и аспериновой – и не зависит от возраста больных.

Таблица 1-3. Клетки воспаления в дыхательных путях при БА

Тучные клетки. Активированные тучные клетки слизистой высвобождают медиаторы, вызывающие бронхоспазм (гистамин, цистеиниловые лейкотриены, простагландин D₂) [92]. Активация тучных клеток происходит под действием аллергенов при участии рецепторов к IgE с высокой аффинностью, а также под влиянием осмотических стимулов (этот механизм участвует в развитии бронхоспазма при физической нагрузке). Повышенное количество тучных клеток в гладкой мускулатуре дыхательных путей может быть связано с бронхиальной гиперреактивностью [93].

Эозинофилы. Количество эозинофилов в дыхательных путях повышено; эти клетки выделяют основные белки, которые могут повреждать эпителий бронхов. Они также могут участвовать в высвобождении факторов роста и ремоделировании дыхательных путей [94].

Т-лимфоциты. Количество Т-лимфоцитов в дыхательных путях повышено; Т-лимфоциты высвобождают специфические цитокины, в том числе IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые регулируют процесс эозинофильного воспаления и выработку IgE В-лимфоцитами [95]. Повышение активности Th2-клеток может отчасти объясняться снижением числа регуляторных Т-клеток, которые в норме угнетают Th2-лимфоциты. Также возможно увеличение числа iTKT-клеток, которые выделяют Th1- и Th2-цитокины в большом количестве [96].

Дендритные клетки захватывают аллергены с поверхности слизистой бронхов и мигрируют в региональные лимфатические узлы, где взаимодействуют с регуляторными Т-клетками и в конечном счете стимулируют превращение недифференцированных Т-лимфоцитов в Th2-клетки [97].

Макрофаги. Количество макрофагов в дыхательных путях повышено; они могут активироваться под действием аллергенов при участии рецепторов к IgE с низкой аффинностью; следствием активации является высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, усиливающих воспалительную реакцию [98].

Нейтрофилы. Количество нейтрофилов повышается в дыхательных путях и мокроте больных тяжелой БА и курящих больных, однако патофизиологическая роль этих клеток не выяснена; повышение их количества, в частности, может быть следствием терапии глюкокортикостероидами [99].

Клетки воспаления. Воспаление при БА имеет ряд особенностей, характерных для всех аллергических заболеваний; к этим особенностям относятся активация тучных клеток, увеличение количества активированных эозинофилов, Т-лимфоцитов – естественных киллеров, экспрессирующих инвариантный рецептор Т-клеток, а также Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа (Th2), высвобождающих медиаторы, участвующие в развитии симптомов заболевания (табл. 1-3). Структурные клетки дыхательных путей также вырабатывают медиаторы воспаления и вносят свой разносторонний вклад в поддержание воспаления (табл. 1-4).

Медиаторы воспаления. В настоящее время известно более 100 различных медиаторов, участвующих в патогенезе БА и развитии сложной воспалительной реакции в дыхательных путях (табл. 1-5).

Структурные изменения дыхательных путей. Помимо воспалительной реакции, в дыхательных путях больных БА также выявляются характерные структур-

Таблица 1-4. Участие структурных клеток дыхательных путей в патогенезе БА

Клетки бронхиального эпителия распознают свое механическое окружение, при БА экспрессируют различные воспалительные белки и высвобождают цитокины, хемокины и липидные медиаторы. Эпителиальные клетки взаимодействуют с вирусами и поллютантами.

Гладкомышечные клетки бронхов экспрессируют воспалительные белки, аналогичные белкам, синтезируемым в эпителиальных клетках [100].

Клетки эндотелия сосудистой системы бронхов участвуют в процессах миграции клеток воспаления из кровеносного русла в дыхательные пути.

Фибробласты и миофибробласты вырабатывают компоненты соединительной ткани, например коллагены и протеогликаны, участвующие в ремоделировании дыхательных путей.

Нервная система дыхательных путей также вовлечена в воспалительный процесс. Рефлекторные триггеры в дыхательных путях могут активировать холинергические нервы, вызывая бронхоспазм и секрецию слизи. Сенсибилизация чувствительных нервов под действием воспалительных стимулов, в том числе нейтрофинов, вызывает изменение рефлекторного ответа и такие симптомы, как кашель и заложенность в грудной клетке, а также может способствовать высвобождению воспалительных нейропептидов [101].

Таблица 1-5. Основные медиаторы при БА

Хемокины экспрессируются преимущественно в клетках бронхиального эпителия и играют значимую роль в привлечении клеток воспаления в дыхательные пути [102]. Эотаксин относительно селективно воздействует на эозинофилы, в то время как хемокины, регулируемые тимусом и активацией (TARC), и макрофагальные хемокины (MDC) привлекают Th2-клетки.

Цистеиниловые лейкотриены являются мощными бронхоконстрикторами и медиаторами воспаления; они выделяются преимущественно тучными клетками и эозинофилами. Это единственный вид медиаторов, ингибирование которого приводит к улучшению функции легких и уменьшению выраженности симптомов БА [103].

Цитокины регулируют воспалительный ответ при БА и определяют его выраженность [104]. К наиболее важным цитокинам относятся IL-1 β и фактор α некроза опухоли (TNF- α), которые усиливают воспалительную реакцию, а также гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (GM-CSF), увеличивающий продолжительность жизни эозинофилов в дыхательных путях. К вырабатываемым Th2-клетками цитокинам относятся: IL-5, необходимый для дифференцировки и увеличения продолжительности жизни эозинофилов; IL-4, играющий важную роль в дифференцировке по Th2-клеточному пути; IL-13, участвующий в образовании IgE.

Гистамин высвобождается из тучных клеток и участвует в развитии бронхоспазма и воспалительной реакции.

Оксид азота (NO), мощный вазодилатор, синтезируется в основном индуцибельной синтазой окиси азота в клетках бронхиального эпителия [105]. Уровень NO в выдыхаемом воздухе всё чаще используется для оценки эффективности лечения БА, так как показана его взаимосвязь с наличием воспаления при БА [106].

Простагландин D₂ обладает бронхоконстрикторным действием и образуется преимущественно в тучных клетках; участвует в привлечении Th2-клеток в дыхательные пути.

Таблица 1-6. Структурные изменения в дыхательных путях при БА

В результате отложения волокон коллагена и протеогликанов под базальной мембраной развивается субэпителиальный фиброз, который отмечается у всех больных БА, в том числе у детей, даже до начала клинических проявлений заболевания; его выраженность может уменьшаться под действием лечения. Развивается фиброз других слоев стенки бронха, в которых также откладываются коллаген и протеогликаны.

Гладкая мускулатура стенки бронха. Толщина гладкомышечного слоя увеличивается вследствие гипертрофии (увеличения размеров отдельных клеток) и гиперплазии (повышенного деления клеток), что способствует общему утолщению стенки бронха [109]. Этот процесс может зависеть от степени тяжести заболевания и обусловлен действием таких медиаторов воспаления, как факторы роста.

Кровеносные сосуды. Под действием факторов роста, например фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), отмечается пролиферация сосудов бронхиальной стенки, что способствует утолщению стенки бронха.

Гиперсекреция слизи обусловлена повышением количества бокаловидных клеток в эпителии дыхательных путей и увеличением размеров подслизистых желез.

Таблица 1-7. Сужение дыхательных путей при БА

Сокращение гладкой мускулатуры стенки бронха в ответ на бронхоконстрикторное действие различных медиаторов и нейротрансмиттеров является главным механизмом сужения дыхательных путей; практически полностью обратимо под действием бронхолитиков.

Отек дыхательных путей обусловлен повышенной проницаемостью микрососудистого русла, вызванной действием медиаторов воспаления. Может играть особенно важную роль при обострениях.

Утолщение стенки бронха вследствие структурных изменений, часто называемое «ремоделированием», может иметь большое значение при тяжелой БА; не полностью обратимо под действием существующих препаратов.

Гиперсекреция слизи может приводить к окклюзии просвета бронхов («слизистые пробки») и является результатом повышенной секреции слизи и образования воспалительного экссудата.

Таблица 1-8. Механизмы развития бронхиальной гиперреактивности

Чрезмерное сокращение гладких мышц дыхательных путей может быть следствием увеличения объема и сократимости гладкомышечных клеток бронхов [112].

Десинхронизация сокращения гладкой мускулатуры дыхательных путей вследствие воспалительных изменений бронхиальной стенки может приводить к избыточному сужению просвета бронхов и исчезновению плато максимального бронхоспазма, характерного для дыхательных путей у здоровых лиц при вдыхании бронхоконстрикторных веществ [113].

Утолщение бронхиальной стенки, обусловленное отеком и структурными изменениями, увеличивает степень сужения дыхательных путей при спазме гладких мышц бронхов за счет измененной геометрии бронхов [112].

Воспалительный процесс может способствовать **сенситилизации чувствительных нервов**, которая приводит к избыточной бронхоконстрикции в ответ на стимуляцию нервов.

ные изменения, которые часто рассматривают как процесс ремоделирования бронхов (табл. 1-6). Отчасти эти изменения зависят от степени тяжести заболевания и могут приводить к плохо обратимому сужению дыхательных путей [107, 108]. Указанные изменения могут быть результатом восстановительных процессов в ответ на хроническое воспаление.

Патофизиология

Сужение дыхательных путей представляет собой универсальный заключительный этап патогенеза БА, приводящий к появлению симптомов заболевания и характерным физиологическим изменениям. Сужение дыхательных путей обусловлено несколькими факторами [109–111] (табл. 1-7).

Бронхиальная гиперреактивность представляет собой характерное функциональное нарушение при БА. В результате воздействия стимула, безопасного для здорового человека, вызывает у больного БА сужение дыхательных путей, которое приводит к вариабельной бронхиальной обструкции и эпизодическому появлению симптомов. Бронхиальная гиперреактивность связана с воспалением и восстановительными процессами в дыхательных путях и может уменьшаться под действием лечения. Механизмы развития бронхиальной гиперреактивности (табл. 1-8) установлены лишь частично.

Особые механизмы

Обострения. Преходящее увеличение выраженности симптомов БА может развиваться в результате воздействия на пациента факторов риска [113], или триггеров, к которым относятся физическая нагрузка, воздушные поллютанты и даже определенная погода (например, гроза [114]). Более длительное ухудшение обычно отмечается вследствие вирусных инфекций верхних дыхательных путей (в особенности вызванных риновирусом или респираторно-синцитиальным вирусом) [115] или контактом с аллергеном. Результатом этого является повышение активности воспаления (острого или хронического) в нижних дыхательных путях, которое может сохраняться в течение нескольких дней или недель.

Ночная бронхиальная астма. Механизмы усиления выраженности симптомов БА в ночное время полностью не выяснены, однако это ухудшение состояния может быть связано с циркадными колебаниями уровня гормонов в крови (адреналина, кортизола и мелатонина) и нейрогенными факторами, например изменением тонуса холинергической нервной системы. Имеются сообщения о том, что в ночное время отмечается активация воспаления в дыхательных путях, которая может отражать снижение активности эндогенных противовоспалительных механизмов [116].

Необратимая бронхиальная обструкция. У некоторых больных тяжелой БА развивается прогрессирующая бронхиальная обструкция, не полностью обратимая под действием существующей терапии. Это может отражать структурные изменения дыхательных путей при хронической БА [117].

Бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению. У определенной части больных развивается БА, трудно поддающаяся лечению и относительно нечувствительная к ГКС. Причины этого не установлены. Данная форма заболевания часто сочетается с плохим выполнением врачебных назначений и психологическими или психиатрическими нарушениями. Однако в некоторых случаях она может быть обусловлена генетическими факторами. У многих больных БА, трудно поддающаяся лечению, отмечается с самого начала заболевания, а не развивается из более легких форм. У таких пациентов тяжелая бронхиальная обструкция приводит к образованию «воздушных ловушек» и гиперинфляции. Несмотря на большое сходство морфологических изменений с изменениями при других формах БА, особенностями БА, трудно поддающейся лечению, служат увеличение числа нейтрофилов, поражение 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 увеличенным риском смерти [118]. У курящих больных БА воспаление в дыхательных путях может иметь преимущественно нейтрофильный характер, такие больные плохо отвечают на терапию ГКС [122, 123].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999; 353: 364-9.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
- Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). Available from <http://www.ginasthma.org> 2004.
- Yan DC, Ou LS, Tsai TL, Wu WF, Huang JL. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(6):579-85.
- Ko FW, Wang HY, Wong GW, Leung TF, Hui DS, Chan DP, et al. Wheezing in Chinese schoolchildren: disease severity distribution and management practices, a community-based study in Hong Kong and Guang hou. *Clin Exp Allergy* 2005;35(11):1449-56.
- Carvajal-Uruena I, Garcia-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suarez-Varela M, Garcia de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. [Geographic variation in the prevalence of asthma symptoms in Spanish children and adolescents. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 3, Spain]. *Arch Bronconeumol* 2005;41(12):659-66.
- Reference deleted
- Reference deleted
- Mahapatra P. Social, economic and cultural aspects of asthma: an exploratory study in Andra Pradesh, India. Hyderabad, India: Institute of Health Systems; 1993.
- Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):263-8.
- Lenney W. The burden of pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;15:13-6.
- Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(3):191-7.
- Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326(13):862-6.
- Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977;296(13):716-21.
- Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics* 1993;4(1):14-30.
- Action asthma: the occurrence and cost of asthma. West Sussex, United Kingdom: Cambridge Medical Publications; 1990.
- Marion RJ, Creer TL, Reynolds RV. Direct and indirect costs associated with the management of childhood asthma. *Ann Allergy* 1985;54(1):31-4.
- Action against asthma: A strategic plan for the Department of Health and Human Services. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2000.
- Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Respir Dis Suppl* 1984;136:185-91.
- Karr RM, Davies RJ, Butcher BT, Lehrer SB, Wilson MR, Dharmarajan V, et al. Occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61(1):54-65.
- Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344(5):350-62.
- Ober C. Perspectives on the past decade of asthma genetics. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):274-8.
- Holgate ST. Genetic and environmental interaction in Allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(6):1139-46.
- Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29(8):1023-32.
- Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):895-901.
- Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
- Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995;333(14):894-900.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364(9444):1505-12.
- Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):522-43.
- In KH, Asano K, Beier D, Grobhol J, Finn PW, Silverman EK, et al. Naturally occurring mutations in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99(5):1130
- Drazen JM, Weiss ST. Genetics: inherit the wheeze. *Nature* 2002;418(6896):383-4.
- Lane SJ, Arm JP, Staynov DZ, Lee TH. Chemical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11(1):42-8.
- Tattersfield AE, Hall IP. Are beta2-adrenoceptor polymorphisms important in asthma--an unravelling story. *Lancet* 2004;364(9444):1464-6.
- Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):925-7.

35. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-9.
36. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75(5):859-68.
37. Martine FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
38. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):763-9.
39. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323(8):502-7.
40. Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF. Aspergillus and asthma--any link? *Med Mycol* 2005;43 Suppl 1:S197-202.
41. Huss K, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive Allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):48-54.
42. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
43. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1388-92.
44. Charpin D, Birnbaum J, Haddi E, Genard G, Lanteaume A, Toumi M, et al. Altitude and Allergy to house-dust mites. A paradigm of the influence of environmental exposure on allergic sensitization. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):983-6.
45. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach Allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336(19):1356-63.
46. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357(9258):752-6.
47. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288(8):963-72.
48. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):307-14.
49. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet* 2002;360(9335):781-2.
50. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M, Lindfors A. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56(7):646-52.
51. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M, Berglund N, Pershagen G, Nordvall SL, et al. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):800-6.
52. Braun-Fahrlander C. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(5):325-9.
53. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and Allergy by age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501-7.
54. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1202-5.
55. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and Allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354(9178):541-5.
56. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347(9018):1792-6.
57. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322(7283):390-5.
58. Ball TM, Castro-Rodrigue JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martine FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343(8):538-43.
59. de Meer G, Janssen NA, Brunekreef B. Early childhood environment related to microbial exposure and the occurrence of atopic disease at school age. *Allergy* 2005;60(5):619-25.
60. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy DD, Platts-Mills TA, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1008-16.
61. Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):57-61.
62. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349(9063):1465-9.
63. Chan-Yeung M, Malo JL. Table of the major inducers of occupational asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 683-720.
64. Newman LS. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention. *Clin Chest Med* 1995;16(4):621-36.
65. Fabbri LM, Caramori G, Maestrelli P. Etiology of occupational asthma. In: Roth RA, ed. *Comprehensive toxicology: toxicology of the respiratory system*. Cambridge: Pergamon Press; 1997: p. 425-35.
66. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 1-4.
67. Chan-Yeung M, Malo JL. Aetiological agents in occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(2):346-71.
68. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
69. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
70. Sastre J, Vandenplas O, Park HS. Pathogenesis of occupational asthma. *Eur Respir J* 2003;22(2):364-73.
71. Maestrelli P, Fabbri LM, Malo JL. Occupational Allergy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM, eds. *Allergy*, 2nd edition. 2nd Edition ed. London: Mosby International.
72. Frew A, Chang JH, Chan H, Quirce S, Noertjojo K, Keown P, et al. T-lymphocyte responses to plicatic acid-human serum albumin conjugate in occupational asthma caused by western red cedar.

- J Allergy Clin Immunol 1998;101(6 Pt 1):841-7. Bernstein IL, ed. Asthma in the workplace. New York: Marcel Dekker; 1993.
73. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226-30.
 74. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-11.
 75. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
 76. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53(3):204-12.
 77. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998;53(2):117-23.
 78. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre-and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54(3):220-8.
 79. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403-10.
 80. Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997;8(3):293-7.
 81. Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997;99(4):639-42.
 82. American Thoracic Society. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):665-73.
 83. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351(11):1057.
 84. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54(8):670-4.
 85. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, et al. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* 2004;125(6):2328-35.
 86. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56(6):468.
 87. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.
 88. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1109-17.
 89. Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR, Hall IP. Asthma. *Lancet* 2002;360(9342):1313-22.
 90. Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789.
 91. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45.
 92. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as «tunable» effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;23:749-86.
 93. Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):58-65.
 94. Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25(9):477.
 95. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):450-63.
 96. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, et al. CD4⁺ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354(11):1117-29.
 97. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16(6):702-8.
 98. Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(1):3-7.
 99. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1622-8.
 100. Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15(5):961-8.
 101. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004;59(11):1139-52.
 102. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515-96. Miller AL, Lukacs NW. Chemokine receptors: understanding their role in asthmatic disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(4):667-83, vii.
 103. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1-14.
 104. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for asthma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:81-98.
 105. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84(3):731-65.
 106. Barnes PJ, Dweik RA, Gelb AF, Gibson PG, George SC, Grasemann H, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest*. 2010 Sep;138(3):682-92.
 107. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):1-6.
 108. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417S-22S.
 109. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
 110. Black JL. Asthma--more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):980-1.
 111. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 2003;95(1):426-34.
 112. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123 (3 Suppl):356S-62S. Tillie-Leblond I, Gosset P, Tonnel AB. Inflammatory events in severe acute asthma. *Allergy* 2005;60(1):23-9.
 113. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11(3):694-701.
 114. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):21-6.

115. Calhoun WJ. Nocturnal asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):399S-405S.
116. Bumbacea D, Campbell D, Nguyen L, Carr D, Barnes PJ, Robinson D, et al. Parameters associated with persistent airflow obstruction in chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2004;24(1):122-8.
117. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
118. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):733-43.
119. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, Pirina P, Carro i L, Dallari R, De Togni A, de Marco R. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141(2):189-98.
120. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Sep 1;174(5):514-23.
121. Lazarus SC, Chinchill VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ et al.; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Apr 15;175(8):783.
122. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, McSharry CP, Thomson NC. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Jul 15;174(2):127-33.
123. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C; and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007 Sep;62(9):758-66. Epub 2007 May 15.
124. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-6.
125. Ford ES. The Epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):897-909.
126. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61(1):79-84.
127. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100(4):648-57.
128. Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, et al. A comparison of obese and non-obese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest*. 2010 Jun;137(6):1316-23.
129. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(6):185-93.
130. Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(8):963-8.
131. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1087-93.
132. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(4):547-66.
133. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009;136(6):1514-20.
134. Noal RB, Menezes AM, Macedo SE, Dumith SC. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev*. 2011 Feb;12(2):93-104.
135. Cohen RT, Raby BA, Van Steen K, Fuhlbrigge AL, Celedon JC, Rosner BA, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST; Childhood Asthma Management Program Research Group. In utero smoke exposure and impaired response to inhaled corticosteroids in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):491-7.

ГЛАВА 2

ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Диагноз БА часто можно предположить на основании таких симптомов, как эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель и заложенность в грудной клетке.
- Оценка функции легких (с помощью спирометрии или пикфлоуметрии) позволяет оценить тяжесть бронхиальной обструкции, ее обратимость и вариабельность и подтвердить диагноз бронхиальной астмы.
- Оценка аллергического статуса может помочь в выявлении факторов риска, провоцирующих развитие симптомов БА у конкретного пациента.
- У детей в возрасте 5 лет и младше, пожилых лиц и при профессиональной БА может потребоваться проведение дополнительных исследований для диагностики заболевания.
- У пациентов с жалобами на характерные симптомы БА, но с нормальными показателями функции легких в постановке диагноза может помочь исследование бронхиальной реактивности.
- В предыдущих руководствах была предложена классификация БА по степени тяжести. Однако степень тяжести БА со временем может меняться и зависит не только от тяжести основного заболевания, но и от ответа на терапию.
- Для облегчения ведения больных в клинической практике рекомендована классификация БА по степени контроля над заболеванием.
- О достижении контроля над клиническими проявлениями БА свидетельствует следующее:
 - отсутствие симптомов БА в дневное время (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
 - отсутствие ограничений в повседневной активности, включая физические упражнения;
 - отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за БА;
 - отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
 - нормальные или близкие к нормальным показатели функции легких;
 - отсутствие обострений.

ВВЕДЕНИЕ

Для назначения адекватной лекарственной терапии необходима правильная диагностика БА. 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). Неправильный диагноз особенно часто ставится детям, у которых БА могут расценивать как различные формы бронхита или круп, что ведет к неадекватному лечению.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Анамнез и жалобы

Симптомы. Диагноз БА часто можно предположить на основании таких симптомов, как эпизоды одышки, свистящие хрипы, кашель и заложенность в грудной клетке [1]. Также существенное значение имеет появление симптомов после эпизодов контакта с аллергеном, сезонная вариабельность симптомов и наличие в семейном анамнезе случаев БА или атопии. При сочетании БА и ринита 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, в том числе: вариабельность; развитие при контакте с неспецифическими раздражителями, например дымом, газами, резкими запахами или после физической нагрузки; ухудшение в ночные часы и уменьшение в ответ на соответствующую терапию БА. В табл. 2-1 приведены вопросы, которые следует рассмотреть при подозрении на БА.

У некоторых сенсibilизированных пациентов сезонное увеличение уровня в воздухе определенных аэроаллергенов вызывает развитие обострений БА [2]. Примерами таких аэроаллергенов являются пыльца *Alternaria*, березы, травы и амброзии.

Кашлевой вариант бронхиальной астмы. У пациентов с кашлевым вариантом БА [3] главным, а иногда

Таблица 2-1. 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 или кашель после физической нагрузки?
- Бывают ли у пациента эпизоды свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или кашля после контакта с аэроаллергенами или поллютантами?
- 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?

единственным проявлением заболевания является кашель. Кашлевая БА особенно распространена у детей, наиболее выраженные симптомы обычно отмечаются в ночное время; днем проявления заболевания могут отсутствовать. Для таких больных особую важность имеет исследование вариабельности показателей функции легких или бронхиальной гиперреактивности, а также определение эозинофилов в мокроте [4]. Кашлевой вариант БА следует дифференцировать с так называемым эозинофильным бронхитом, при котором у больных отмечаются кашель и эозинофилия мокроты, однако нормальные показатели функции легких при спирометрии и нормальная бронхиальная реактивность [5].

Кроме того, в процессе диагностики следует помнить о возможности кашля, обусловленного приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гастроэзофагеальным рефлюксом, синдромом постназального затекания, хроническим синуситом и дисфункцией голосовых связок [6].

Бронхоспазм, вызываемый физической нагрузкой. У большинства пациентов важной (иногда единственной) причиной появления симптомов заболевания является физическая активность. Бронхоспазм вследствие физической нагрузки обычно развивается через 5–10 мин после прекращения нагрузки (редко – во время нагрузки). Пациенты отмечают типичные симптомы БА или иногда длительный кашель, который самостоятельно проходит в течение 30–45 мин. Некоторые формы нагрузки (например, бег) вызывают симптомы БА чаще, чем другие [7]. Бронхоспазм вследствие физической нагрузки может развиваться в любых климатических условиях, но чаще – при вдыхании сухого, холодного воздуха, реже – в жарком и влажном климате [8].

Быстрое уменьшение симптомов постнагрузочного бронхоспазма после ингаляции β_2 -агониста или предотвращение развития симптомов благодаря ингаляции β_2 -агониста перед нагрузкой говорит в пользу диагноза бронхиальной астмы. Иногда у детей БА проявляется только при физической нагрузке. У таких больных или при сомнениях в диагнозе целесообразно провести пробу с физической нагрузкой. Протокол с 8-минутным бегом легко использовать в клинической практике; этот метод способствует постановке диагноза БА [9].

Физикальное обследование

В связи с вариабельностью проявлений БА симптомы заболевания дыхательной системы при физикальном обследовании могут отсутствовать. Чаще всего у пациентов выявляют свистящие хрипы при аускультации, подтверждающие наличие бронхиальной обструкции. Однако у некоторых больных свистящие хрипы могут отсутствовать или обнаруживаться только во время форсированного выдоха даже при наличии выраженной бронхиальной обструкции. Иногда хрипы отсутствуют у больных с тяжелыми обострениями БА вследствие тяжелого ограничения воздушного потока и вентиляции. Однако у таких больных обычно имеются другие клинические признаки, указывающие на наличие и степень тяжести обострения, в том числе цианоз, сонливость, затруднения при разговоре, вздутая грудная клетка, тахикардия, участие вспомогательных мышц в акте дыхания и втяжение межреберных промежутков.

Другие клинические симптомы могут присутствовать только при осмотре пациента в период выраженных клинических проявлений. Вздутая грудная клетка является следствием дыхания пациента в условиях повышенных легочных объемов, которые должны обеспечивать «расправление» дыхательных путей и раскрытие мелких бронхов (их сужение обусловлено несколькими факторами: сокращением гладких мышц, отеком и гиперсекрецией слизи). Сочетание гиперинфляции и бронхиальной обструкции значительно увеличивает работу дыхательных мышц.

Методы исследования для диагностики и последующего наблюдения

Оценка функции легких. Диагностика БА обычно основывается на выявлении у больного характерных симптомов. Однако исследование функции легких и в особенности подтверждение обратимости нарушений функции легких значительно повышает достоверность диагноза. Это связано с тем, что больные БА, особенно с длительным стажем заболевания, часто не осознают наличия у них симптомов заболевания или неадекватно оценивают их тяжесть [10]. Врач также может ошибаться при выявлении таких симптомов, как одышка и свистящие хрипы. Исследование функции легких позволяет оценить тяжесть бронхиальной обструкции, ее обратимость, вариабельность и подтвердить диагноз БА. Несмотря на то что показатели функции легких не строго коррелируют с выраженностью симптомов или другими параметрами оценки контроля над заболеванием как у взрослых [11], так и у детей [12], они позволяют получить дополнительную информацию о других аспектах контроля над БА.

Существуют различные методы оценки степени бронхиальной обструкции, но из них только два используются повсеместно у пациентов в возрасте старше 5 лет: спирометрия, в частности определение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); пикфлоуметрия – измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Должные показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ и ПСВ были получены в результате проведения популяционных исследова-

дований; их значения зависят от возраста, пола и роста пациентов. Эти показатели постоянно пересматриваются. С их помощью можно определить, соответствуют ли норме результаты исследования функции легких у конкретного пациента (это не относится к ПСВ, для которой характерны очень широкие границы колебаний должных значений). Если требуется точность, например при проведении клинического исследования, следует рассмотреть более строгое определение (нижний предел нормы).

Термины «**обратимость**» и «**вариабельность**» используются для характеристики изменений симптомов, сопровождающихся изменениями выраженности бронхиальной обструкции; эти изменения происходят спонтанно или в ответ на терапию. Термином «**обратимость**» обычно обозначается быстрое увеличение $ОФВ_1$ (или ПСВ), выявляемое через несколько минут после ингаляции бронхолитика быстрого действия – например, 200–400 мкг сальбутамола (альбутерола) [13] – или более медленное улучшение функции легких, развивающееся через несколько дней или недель после назначения адекватной поддерживающей терапии, например ингаляционными ГКС [13]. Термином «**вариабельность**» обозначают колебания выраженности симптомов и показателей функции легких в течение определенного времени. Вариабельность симптомов и показателей функции легких может отмечаться в течение 1 сут (в таком случае говорят о суточной вариабельности), нескольких дней, месяцев или носить сезонный характер. Установление вариабельности симптомов и показателей функции легких является важным компонентом диагностики БА. Кроме того, определение вариабельности является частью оценки контроля над БА.

Спирометрия является методом выбора для оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции в процессе диагностики БА. $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ измеряют с использованием спирометра при форсированном выдохе. Рекомендации по стандартам спирометрии имеются в литературе [13–15]. Общепринятым критерием диагностики БА служит прирост $ОФВ_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика [13]. Однако у большинства больных БА (особенно получающих соответствующее лечение) обратимость бронхиальной обструкции можно выявить не при каждом исследовании, поэтому чувствительность этого исследования достаточно низкая. Рекомендовано проводить повторные исследования на разных визитах.

Результаты спирометрии являются воспроизводимыми, однако они зависят от усилия пациента. Поэтому пациентов необходимо тщательно проинструктировать о выполнении форсированного выдоха, провести дыхательный маневр трижды и зафиксировать лучший из полученных результатов. Так как имеются данные об этнических различиях в показателях спирометрии, для каждого пациента следует выбрать соответствующие формулы для расчета должных значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ. Для молодых (возраст <20 лет) и пожилых (возраст >70 лет) пациентов характерен большой разброс нормальных показателей, что снижает надежность должных

значений. Снижение $ОФВ_1$ может быть следствием различных заболеваний легких, поэтому для оценки бронхиальной обструкции важно определять отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. В норме отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,75–0,80$, а у детей может быть $> 0,9$. Снижение этого отношения ниже указанных значений позволяет заподозрить бронхиальную обструкцию.

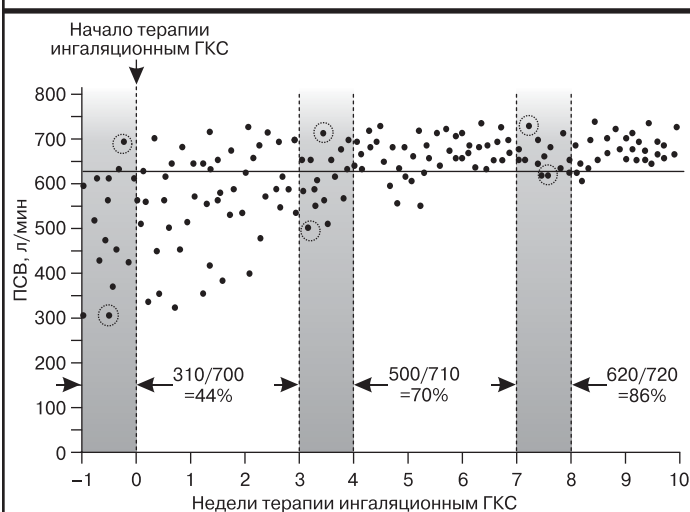
Пиковая скорость выдоха измеряется с помощью пикфлоуметра и является важным методом диагностики и оценки эффективности терапии БА. Современные пикфлоуметры отличаются сравнительно невысокой стоимостью, они портативные, сделаны из пластика и являются идеальным выбором для ежедневной оценки выраженности бронхиальной обструкции пациентами в домашних условиях. Однако измерения ПСВ не являются взаимозаменяемыми с определением других показателей функции легких, например $ОФВ_1$ у взрослых [16] или детей [17]. При определении ПСВ возможна недооценка тяжести обструкции, особенно при нарастании тяжести бронхиальной обструкции и появлении «воздушных ловушек». Так как использование разных пикфлоуметров может приводить к получению разных значений ПСВ, а диапазон должных значений ПСВ очень широк, предпочтительно сравнивать результаты пикфлоуметрии у конкретного пациента с его собственными лучшими показателями [18] с использованием пикфлоуметра пациента. Лучший показатель обычно регистрируют в период отсутствия симптомов и/или максимального объема терапии. Этот показатель используется в качестве эталона при оценке результатов изменения терапии.

Так как результаты пикфлоуметрии зависят от усилия выдоха пациента, для получения достоверных данных следует тщательно инструктировать пациента. Чаще всего ПСВ измеряют утром, сразу после пробуждения, до приема препаратов; обычно при этом получают близкое к минимальному значение ПСВ. Вечером ПСВ измеряют перед сном, как правило, получая более высокий показатель. Суточную вариабельность ПСВ определяют как амплитуду ПСВ (разность между максимальным и минимальным значениями в течение дня), выраженную в процентах от средней за день ПСВ и усредненную за 1–2 нед [19]. Еще одним методом оценки вариабельности ПСВ является определение минимальной за 1 нед ПСВ (измеряемой утром до приема бронхолитика) в процентах от самого лучшего в этот же период показателя (Min%Max) (рис. 2-1) [19]. Предполагается, что второй метод является лучшим способом оценки лабильности просвета дыхательных путей с помощью ПСВ в клинической практике, поскольку полученный показатель проще рассчитать, он лучше, чем другие параметры, коррелирует с бронхиальной гиперреактивностью, и для его определения требуется измерение ПСВ только один раз в день.

Мониторинг ПСВ целесообразен для определенной категории больных БА и может быть полезен в следующем.

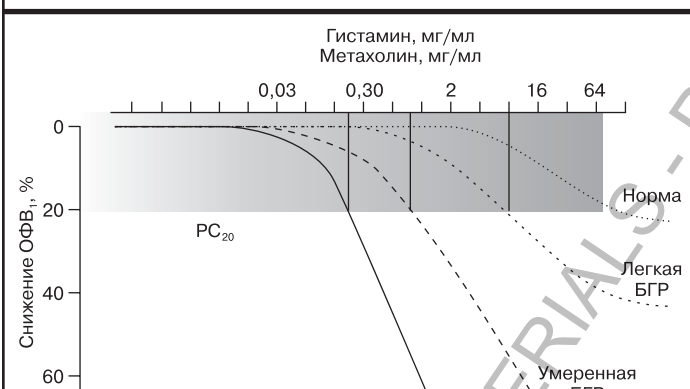
- **Подтверждение диагноза БА.** Несмотря на то что методом выбора для подтверждения бронхиальной обструкции является спирометрия, прирост ПСВ после

Рис. 2-1. Определение вариабельности ПСВ*



* График ПСВ у пациента в возрасте 27 лет, длительно страдающего плохо контролируемой БА, до и после начала терапии ИГКС. На фоне лечения отмечается увеличение ПСВ и снижение вариабельности ПСВ, которое можно видеть по увеличению показателя Min%Max (отношение минимальной за 1 нед утренней ПСВ к максимальной ПСВ в процентах от самого лучшего в этот же период показателя).

Рис. 2-2. Оценка бронхиальной реактивности*



* Бронхиальная реактивность в ответ на ингаляцию метанолина или гистамина у здорового испытуемого и у больных БА с легкой, умеренной и тяжелой бронхиальной гиперреактивностью (БГР). У больных БА отмечается повышенная чувствительность и максимальный бронхоконстрикторный ответ на провоцирующий агент. Ответ на провоцирующий агент обычно приводится в виде провокационной концентрации, вызывающей снижение ОФВ₁ на 20% (PC₂₀).

ингаляции бронхолитика на 60 л/мин (или на величину $\geq 20\%$ ПСВ, измеренной до ингаляции бронхолитика) [20] либо изменение ПСВ в течение суток более чем на 20% (при измерении ПСВ 2 раза в сутки – более чем на 10% [21]) указывает на наличие БА.

- Улучшение контроля над БА, особенно у больных, плохо ощущающих симптомы заболевания [10]. Показано, что планы лечения БА, включающие самостоятельную оценку симптомов или ПСВ при лечении

обострений, улучшают исходы лечения БА [22]. График ПСВ (при условии постоянства его формата) служит более простым инструментом для оценки эффективности терапии, чем дневник пикфлоуметрии [23].

- **Выявление факторов окружающей среды (включая профессиональные), провоцирующих появление симптомов БА.** Для этого используется измерение пиковой скорости выдоха пациентом ежедневно или несколько раз в день в течение периода предполагаемого воздействия факторов риска дома или на рабочем месте, при физических упражнениях или других видах деятельности, а также в периоды отсутствия воздействия факторов риска.

Оценка бронхиальной реактивности. У пациентов с жалобами на характерные симптомы БА, но с нормальными показателями функции легких в постановке диагноза может помочь исследование реакции бронхов на прямые провоцирующие воздействия, такие как ингаляции метанолина и гистамина, либо не прямые провоцирующие воздействия, такие как ингаляции маннитола [60] или физическая нагрузка [24]. Бронхиальная реактивность отражает «чувствительность» дыхательных путей к так называемым триггерам, т.е. факторам, способным вызывать появление симптомов БА. Результаты теста обычно приводятся в виде провокационной концентрации (или дозы) агента, вызывающего заданное снижение ОФВ₁ (как правило, на 20%) (рис. 2-2). Эти тесты являются чувствительным методом диагностики БА, однако их специфичность ограничена [25]. Это означает, что отрицательный результат теста может помочь исключить диагноз персистирующей БА у пациента, не получающего ИГКС, но положительный результат не всегда означает, что пациент страдает БА [26]. Такие результаты объясняются тем, что бронхиальная гиперреактивность может отмечаться у пациентов с аллергическим ринитом [27], а также у больных с бронхиальной обструкцией, обусловленной другими заболеваниями, например муковисцидозом [28], бронхоэктатической болезнью и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [29].

Неинвазивное определение маркеров воспаления дыхательных путей. Для оценки активности воспаления в дыхательных путях при БА можно исследовать спонтанно продуцируемую или индуцированную ингаляцией гипертонического раствора мокроту на клетки воспаления – эозинофилы или нейтрофилы [30]. Кроме того, в качестве неинвазивных маркеров воспаления в дыхательных путях при БА были предложены уровни окиси азота (FeNO) [31] и окиси углерода (FeCO) [32] в выдыхаемом воздухе. У больных БА отмечается повышение уровня FeNO (в отсутствие терапии ИГКС) по сравнению с лицами без БА, однако эти результаты неспецифичны для БА. В проспективных исследованиях значение эозинофилии мокроты или FeNO для диагностики БА не оценивалось. Тем не менее исследуется возможность использования этих показателей для подбора оптимальной терапии [33, 34, 56], хотя показано, что применение FeNO в качестве меры контроля БА не улучшает контроль и не дает возможности снизить дозу ИГКС [55].

Оценка аллергического статуса. Существует четкая взаимосвязь БА с аллергическим ринитом, поэтому наличие аллергических реакций, аллергических заболеваний и в особенности аллергического ринита увеличивает вероятность БА у пациентов с симптомами заболевания дыхательных путей. Кроме того, выявление у больных БА аллергии (подтвержденной с помощью кожных проб или определения специфических IgE в сыворотке крови) может помочь в установлении факторов риска, вызывающих симптомы БА у конкретных пациентов. Провокационные пробы с ингаляцией предполагаемого аллергена или сенсибилизирующего агента могут помочь в диагностике профессиональной БА, но не рекомендованы для широкого применения, так как редко способствуют постановке диагноза, должны проводиться опытным персоналом и могут привести к развитию угрожающего жизни бронхоспазма [35].

Кожные пробы с аллергенами представляют собой основной метод оценки аллергического статуса. Они просты в применении, не требуют больших затрат времени и средств и обладают высокой чувствительностью. Однако неправильное выполнение проб может привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Определение специфических IgE в сыворотке крови не превосходит кожные пробы по надежности и является более дорогостоящим методом. Главным недостатком методов оценки аллергического статуса является то, что положительные результаты тестов не обязательно указывают на аллергическую природу заболевания и на связь аллергена с развитием БА, так как у некоторых пациентов специфические IgE могут обнаруживаться в отсутствие каких-либо симптомов и не играть никакой роли в развитии БА. Наличие соответствующего воздействия аллергена и его связь с симптомами БА должны подтверждаться данными анамнеза. Измерение уровня общего IgE в сыворотке крови не является методом диагностики атопии.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В зависимости от возраста (у младенцев, детей, молодых или пожилых взрослых) БА приходится дифференцировать с разными заболеваниями.

Дети в возрасте 5 лет и младше

Диагностика БА у детей младшего возраста представляет собой чрезвычайно сложную задачу и основывается в первую очередь на клинических признаках, оценке симптомов и данных физикального обследования. Установление диагноза бронхиальной астмы у детей со свистящими хрипами влечет за собой важные клинические последствия, поэтому при постановке диагноза необходимо исключить другие причины хронических или рецидивирующих свистящих хрипов.

Эпизоды свистящих хрипов и кашля очень часто встречаются у детей даже в отсутствие БА, особенно в возрасте до 3 лет [36]. У детей в возрасте 5 лет и младше было описано три типа свистящих хрипов в грудной клетке.

- **Преходящие ранние хрипы**, которые дети часто «перерастают» в первые 3 года жизни. Такие хрипы нередко бывают связаны с недоношенностью детей и курением родителей.
- **Персистирующие хрипы с ранним началом** (в возрасте до 3 лет). У таких детей обычно отмечают повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов, связанные с острыми респираторными вирусными инфекциями, причем у детей отсутствуют признаки атопии [37] и (в отличие от детей следующей возрастной группы с поздним началом свистящих хрипов/бронхиальной астмой) нет семейного анамнеза атопии. Эти эпизоды, как правило, продолжаются и в школьном возрасте; в возрасте 12 лет их всё еще можно выявить у значительной части детей. Причиной эпизодов появления свистящих хрипов у детей до 2 лет обычно является респираторно-синцициальная вирусная инфекция, тогда как у детей 2–5 лет преобладающей причиной являются другие вирусы.
- **Хрипы с поздним началом/бронхиальная астма.** Такие дети страдают БА, которая часто длится в течение всего детства и продолжается во взрослом возрасте [38, 39]. Типичной особенностью таких пациентов является атопия в анамнезе (часто проявляющаяся как экзема) и характерная для БА патология дыхательных путей.

О высокой вероятности диагноза «бронхиальная астма» говорит наличие следующих симптомов: частые эпизоды свистящих хрипов (более одного в месяц), кашель или хрипы, вызванные физической нагрузкой, кашель по ночам в отсутствие вирусной инфекции, отсутствие сезонных изменений хрипов, а также сохранение симптомов в возрасте старше 3 лет. Было показано, что простой клинический индекс, в основе которого лежит наличие свистящих хрипов в возрасте до 3 лет в сочетании с одним «большим» фактором риска (БА или экзема у родителей) или двумя из трех «малых» факторов риска (эозинофилия, свистящие хрипы в отсутствие простудного заболевания, аллергический ринит), позволяет оценить риск БА в старшем возрасте [38].

Однако лечение детей из групп риска ингаляционными ГКС не сопровождалось уменьшением частоты развития БА [40].

При повторных эпизодах свистящих хрипов необходимо также исключать другие причины хрипов, к которым относятся:

- хронический риносинусит;
- гастроэзофагеальный рефлюкс;
- повторные вирусные инфекции нижних дыхательных путей;
- муковисцидоз;
- бронхолегочная дисплазия;
- туберкулез;
- пороки развития, обуславливающие сужение внутригрудных дыхательных путей;

- аспирация инородного тела;
- синдром первичной цилиарной дискинезии;
- иммунодефицит;
- врожденный порок сердца.

Появление симптомов в неонатальном периоде (в сочетании с недостаточной прибавкой веса), хрипы, связанные с рвотой, признаками очагового поражения легких или сердечно-сосудистой патологии, указывают на возможность другого заболевания и необходимость дальнейшего обследования.

Полезным методом подтверждения диагноза БА у детей в возрасте 5 лет и младше является пробное лечение бронхолитиками короткого действия и ИГКС. Выраженное клиническое улучшение на фоне терапии и ухудшение после ее прекращения говорит в пользу диагноза «бронхиальная астма». Проведение спирометрии и других методов диагностики, рекомендованных у детей старшего возраста и взрослых, например, оценка бронхиальной гиперреактивности и определение маркеров воспаления, затруднительно и требует сложного оборудования [41], что делает их непригодными для повседневного применения. Однако дети в возрасте 4–5 лет могут научиться пользоваться пикфлоуметром, но для получения точных результатов пикфлоуметрии должна проводиться под наблюдением родителей [42].

Дети в возрасте старше 5 лет и взрослые

У большинства пациентов для подтверждения диагноза требуется тщательный сбор жалоб и анамнеза, результаты физикального обследования и выявление обратимой и вариабельной бронхиальной обструкции (желательно с помощью спирометрии). Следует проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- гипервентиляционный синдром и панические атаки;
- обструкция верхних дыхательных путей и аспирация инородных тел [43];
- дисфункция голосовых связок [44];
- другие обструктивные заболевания легких, в особенности ХОБЛ;
- необструктивные заболевания легких (например, диффузные поражения паренхимы легких);
- нереспираторные заболевания (например, левожелудочковая недостаточность).

Поскольку БА широко распространена, она может сочетаться с любым из перечисленных выше состояний, что затрудняет диагностику, оценку степени тяжести и уровня контроля БА. Это особенно справедливо, когда БА сочетается с гипервентиляционным синдромом, дисфункцией голосовых связок и ХОБЛ. Для того чтобы определить роль БА и сопутствующего заболевания в развитии симптомов у конкретного пациента, нередко требуется проводить не только тщательную диагностику, но и лечение обоих заболеваний.

Пожилые пациенты

У пожилых лиц недиагностированная БА служит частой причиной респираторных симптомов, которые проходят на фоне терапии; наличие сопутствующих заболе-

ваний осложняет диагностику. При наличии свистящих хрипов, одышки и кашля, обусловленных левожелудочковой недостаточностью, иногда говорят о «сердечной астме». Этот термин может вводить в заблуждение, и его использование не рекомендуется. Увеличение выраженности симптомов при физической нагрузке и в ночное время может еще больше затруднить диагностику, поскольку встречается как при БА, так и при левожелудочковой недостаточности. Пациенты этой возрастной группы часто используют β -блокаторы, в том числе топические (при глаукоме). Обычно тщательный сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки позволяют установить диагноз. У пожилых пациентов отличить БА от ХОБЛ особенно трудно; для решения этой задачи может потребоваться пробная терапия бронхолитиками и/или пероральными/ингаляционными ГКС.

Существует ряд факторов, затрудняющих лечение, оценку уровня контроля и достижение контроля над БА у пожилых, в том числе: неадекватное восприятие симптомов пациентами, признание одышки «нормальным» состоянием в пожилом возрасте и заниженные ожидания возможностей движения и активности.

Профессиональная бронхиальная астма

Бронхиальная астма, развившаяся на рабочем месте, нередко не диагностируется. Благодаря постепенному развитию профессиональная БА часто расценивается как хронический бронхит или ХОБЛ, что ведет к неправильному лечению или отсутствию лечения. Это заболевание следует заподозрить в случае появления симптомов ринита, кашля и/или свистящих хрипов, особенно у некурящих пациентов. Для установления диагноза БА, обусловленной профессиональной деятельностью, необходимо систематически собирать подробную информацию о рабочем анамнезе и факторах среды на рабочем месте. Критериями диагностики профессиональной БА служат: четко установленное связанное с профессиональной деятельностью воздействие известных или предполагаемых сенсibilизирующих агентов; отсутствие симптомов БА до приема на работу или отчетливое ухудшение течения БА после приема на работу. Наличие зависимости симптомов от рабочего места (уменьшение выраженности симптомов вне работы и увеличение – по возвращении на работу) может помочь установить взаимосвязь между предполагаемыми сенсibilизирующими агентами и БА [45].

Поскольку лечение профессиональной БА часто вынуждает пациента сменить работу, установление диагноза БА приводит к важным социально-экономическим последствиям, и поэтому диагноз нуждается в объективном подтверждении. Оно может быть получено с помощью специфических бронхопровокационных тестов [46], хотя количество центров, в которых есть условия для проведения таких тестов, ограничено. Еще одним методом подтверждения диагноза является регистрация ПСВ не менее 4 раз в сутки на протяжении 2 нед во время рабочего периода и еще 2 нед во время отпуска [47–50]. Растущее понимание того, что симптомы профессио-

нальной БА могут сохраняться или прогрессировать даже после прекращения контакта с аллергеном [51], подчеркивает необходимость в ранней диагностике с целью абсолютного исключения дальнейшего воздействия аллергена и назначения лекарственного лечения. В недавних публикациях реализован основанный на принципах доказательной медицины подход к выявлению профессиональной БА; в них также сопоставляются специальные провокационные ингаляционные тесты с альтернативными тестами, предназначенными для подтверждения ответственности вредных субстанций [52, 61].

Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы

и хронической обструктивной болезни легких

Бронхиальная астма и ХОБЛ представляют собой широко распространенные хронические обструктивные болезни, в основе которых лежит воспаление дыхательных путей. Для ХОБЛ характерно наличие не полностью обратимой бронхиальной обструкции, которая обычно прогрессирует и связана с аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на воздействие вредных частиц или газов. У пациентов с БА контакт с повреждающими агентами (особенно курение) может привести к развитию постоянной бронхиальной обструкции и воспалительной реакции с чертами, характерными как для БА, так и для ХОБЛ. Таким образом, хотя обычно БА можно дифференцировать с ХОБЛ, у некоторых пациентов с хроническими респираторными симптомами и постоянной бронхиальной обструкцией дифференциальная диагностика этих двух заболеваний затруднена. Для облегчения дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ был предложен вопросник для врачей первичного звена; в основе этого вопросника лежат особенности клинических проявлений двух заболеваний [53, 54].

КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Этиология

Неоднократно предпринимались попытки классифицировать БА на основе этиологии, особенно с учетом сенситбилизирующих внешних факторов. Однако возможности такой классификации ограничены, так как для некоторых больных не удастся выявить внешние факторы риска. Несмотря на это поиск внешних факторов развития БА (например, профессиональной БА) должен являться частью первоначальной диагностики, так как от его результатов будет зависеть подход к ведению пациентов и к элиминации аллергенов. Выделение аллергической БА нецелесообразно, так как причиной БА редко является единственный специфический аллерген.

Фенотип

В настоящее время появляется всё больше данных о гетерогенности проявлений БА и изменений этих проявлений в ответ на лечение. Часто для описания такой ге-

терогенности используют термин «фенотип» [57, 58]. Фенотип – это набор признаков, которые формируются на основе генотипа пациента под воздействием окружающей среды. С помощью кластерного анализа клинических и других особенностей БА выявлено несколько фенотипов, например, аспириновая бронхиальная астма, бронхиальная астма, склонная к обострению. Ученые продолжают поиск патологических и молекулярных особенностей указанных клинических форм. Больших успехов удалось достичь в распознавании воспалительных фенотипов с помощью метода индуцированной мокроты. Доказано, что пациенты с эозинофильным и неэозинофильным фенотипами по-разному реагируют на ингаляцию ГКС [59, 60]. Воспалительные маркеры являются предикторами риска обострения после уменьшения дозы ГКС [61]. По всей видимости, фенотипы воспаления имеют умеренную стабильность, хотя данных об этом недостаточно [62, 63]. В связи с тем, что многие врачи не имеют доступа к сертифицированным лабораториям для изучения мокроты, наиболее целесообразно определение воспалительного фенотипа у пациентов с тяжелой БА или в исследовательских целях.

Контроль над бронхиальной астмой

Можно дать несколько определений понятию контроля над бронхиальной астмой. Говоря простым языком, контроль над заболеванием – это предотвращение или даже излечение заболевания. Однако на сегодняшний день в лечении БА эти цели недостижимы, поэтому в данном случае указанный термин обозначает контроль над проявлениями заболевания. Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля в течение длительного периода времени [64] с учетом безопасности терапии, потенциальных нежелательных реакций и стоимости лечения. Поэтому при оценке контроля над БА следует ориентироваться не только на контроль над клиническими проявлениями (симптомы, ночные пробуждения, использование препаратов короткого действия, ограничение активности, функция внешнего дыхания), но и на контроль над будущими рисками (обострения, быстрое ухудшение функции легких, побочные эффекты лекарственных препаратов). Достижение хорошего клинического контроля над БА позволяет снизить риск обострений [65]. Однако у некоторых пациентов обострения могут продолжаться, несмотря на регулярный прием препаратов. Достижение контроля у курильщиков удастся реже, поэтому у них сохраняется риск обострений [66]. Нужно отметить, что ингаляционные ГКС не только улучшают клинический контроль, но и снижают риск обострений, хотя одни лекарственные препараты в большей степени улучшают клинический контроль, а другие снижают риск обострений. Таким образом, лечение пациентов с некоторыми фенотипами может подбираться целенаправленно для решения ведущей проблемы.

В табл. 2-2 представлены клинические проявления контролируемой, частично контролируемой и неконтролируемой БА. Данная рабочая схема основана на современных представлениях, но официально не утверждена. Однако было показано, что приведенная класси-

Таблица 2-2. Уровни контроля над БА (см. также главу 4, компонент 3 (с. 73))			
А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед)			
Характеристики	Контролируемая БА (всё нижеперечисленное)	Частично контролируемая БА (любое проявление)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Отсутствуют (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	Наличие трех или более признаков частично контролируемой БА*. **
Ограничения активности	Отсутствуют	Любые	
Ночные симптомы/пробуждения	Отсутствуют	Любые	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Отсутствует (или ≤ 2 эпизодов в неделю)	>2 эпизодов в неделю	
Функция легких (ПСВ или ОФВ ₁)***	Нормальная	$<80\%$ от должного значения или от наилучшего для данного пациента показателя (если таковой известен)	
Б. Оценка будущего риска (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения функции легких, побочные эффекты)			
Признаки, ассоциируемые с неблагоприятными будущими осложнениями, включают: плохой клинический контроль над БА, частые обострения в течение последнего года*, любая госпитализация в отделение неотложной помощи по поводу БА, низкий ОФВ ₁ *, воздействие табачного дыма, высокие дозы лекарственных препаратов			

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

** По определению, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой БА.

*** Без применения бронхолитика исследование функции легких не является надежным методом исследования у детей 5 лет и младше (ПСВ – пиковая скорость выдоха, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха в 1-ю секунду).

фикация хорошо коррелирует с тестом по контролю над астмой (Asthma Control Test) [67] и оценкой контроля над БА в соответствии с третьим отчетом экспертной группы США (US National Expert Panel Report 3 guidelines) [68, 69]. В клинической практике эту классификацию следует использовать в сочетании с оценкой клинического состояния пациента, а также риска и пользы изменения схемы лечения.

Для оценки клинического контроля над БА разработано несколько стандартизированных методов, которые представляют цели лечения в виде непрерывных переменных и позволяют получить числовые характеристики для различения разных уровней контроля. В качестве примеров можно привести: вопросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire (ACQ) www.qoltech.co.uk/Asthma1.htm) [70], тест по контролю над астмой (Asthma Control Test (ACT) www.asthmacontrol.com) [71], тест по контролю над астмой у детей (Childhood Asthma Control Test (C-ACT)) [72], вопросник для оценки эффективности терапии астмы (Asthma Therapy Assessment Questionnaire (ATAQ) www.ataqinstrument.com) [73] и шкалу оценки контроля над астмой (Asthma Control Scoring System) [74]. В некоторые шкалы включены показатели функции внешнего дыхания. Представленные методы можно использовать не только в исследованиях, но и в повседневной клинической и даже в амбулаторной практике. С помощью некоторых методов пациенты могут самостоятельно оценить контроль над БА [75]. Вопросы, тесты и шкала доступны на многих языках; их можно найти в Интернете или получить в виде распечатки. Пациент может заполнить форму перед посещением врача или во время приема. Методы оценки контроля БА позволяют получить воспроизводимый объективный

критерий, с помощью которого можно проводить мониторинг в течение нескольких недель или месяцев, что улучшает контакт между пациентом и врачом. Их ценность в клинической практике еще предстоит доказать, но, скорее всего, она станет очевидной в ближайшие годы. Все методы ограничены авторским правом, а использование некоторых из них в исследованиях является платным.

Особое значение имеет контроль не только клинических проявлений БА, но и воспалительных и патофизиологических особенностей. Доказано, что уменьшение воспаления с помощью базисной терапии позволяет достичь хорошего клинического контроля и уменьшить риск обострений. Кроме того, воспалительные и патофизиологические маркеры являются предикторами риска обострений и снижения функции легких независимо от уровня клинического контроля [66, 76]. Биомаркер-ориентированная терапия имеет значение прежде всего для тех фенотипов БА, для которых характерно расхождение между критериями клинического контроля и воспалением дыхательных путей. Например, лечение, ориентированное на количество эозинофилов в мокроте, несмотря на использование средних доз препаратов, снижало частоту обострений или приводило к уменьшению дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с неконтролируемой БА [77, 78].

Однако в связи с дороговизной или отсутствием эндобронхиальной биопсии и методов подсчета эозинофилов в мокроте и определения оксида азота в выдыхаемом воздухе [30–34] на амбулаторном этапе современные рекомендации сводятся к тому, что лечение должно быть направлено на контроль над клиническими симптомами, в том числе над нарушением функции легких.

Степень тяжести бронхиальной астмы

В предшествующих версиях GINA для пациентов, не получающих ИГКС, была введена классификация БА по степени тяжести. В зависимости от выраженности симптомов, тяжести бронхиальной обструкции и вариабельности показателей функции легких выделяли четыре степени тяжести БА: интермиттирующую, легкую персистирующую, персистирующую средней тяжести и тяжелую персистирующую. Часто данная классификация ошибочно использовалась для пациентов, получающих базисную терапию [79]. Классификацию можно найти на сайте www.ginasthma.com. Однако важно понимать, что степень тяжести БА зависит не только от тяжести основного заболевания, но и от ответа на терапию [80]. Так, пациент может обратиться к врачу с выраженными симптомами и тяжелой бронхиальной обструкцией, в то время как контроля над заболеванием удастся достичь с помощью низких доз препаратов. Кроме того, степень тяжести БА у конкретного пациента может меняться с течением времени (через несколько месяцев или лет). Главным недостатком данной классификации является то, что с ее помощью трудно предсказать объем терапии, в которой будет нуждаться пациент, и какой будет ответ пациента на терапию. Для этой цели больше подходит оценка контроля БА на первом приеме у врача и в динамике во время лечения [81].

С учетом указанных недостатков классификация тяжести БА в настоящее время, согласно консенсусу, основана на объеме терапии, который требуется для достижения контроля над течением заболевания [79, 80]. Легкая БА – это БА, контроль которой может быть достигнут при небольшом объеме терапии (низкие дозы ИГКС, антилейкотриеновые препараты или кромоны). Тяжелая БА – это БА, для контроля которой необходим большой объем терапии (например, ступень 4 по GINA), или БА, контроля над которой достичь не удастся, несмотря на большой объем терапии [82]. Известно, что у пациентов с разными фенотипами БА наблюдается разный ответ на традиционное лечение. Как только появится специфическое лечение для каждого фенотипа, бронхиальная астма, которая раньше считалась тяжелой, может стать легкой.

Неоднозначность терминологии, связанной с тяжестью БА, обусловлена тем, что термин «тяжесть» также используется для описания выраженности бронхиальной обструкции или симптомов. Многие пациенты считают, что выраженные или частые симптомы свидетельствуют о тяжелой БА. Однако важно понимать, что данные симптомы могут являться следствием неадекватного лечения. Поскольку термины «контроль» и «тяжесть» в простой речи используются в других контекстах, важно, чтобы врачи правильно применяли их при общении с пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(1):20-34.
2. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:104-9.

3. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300(12):633-7.
4. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57(2):178-82.
5. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1(8651):1346-8.
6. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-81S.
7. Randolph C. Exercise-induced asthma: update on pathophysiology, clinical diagnosis, and treatment. *Curr Probl Pediatr* 1997;27(2):53-77.
8. Tan WC, Tan CH, Teoh PC. The role of climatic conditions and histamine release in exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Acad Med Singapore* 1985;14(3):465-9.
9. Anderson SD. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med J Aust* 2002;177 Suppl:S61-3.
10. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):490-6.
11. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49(11):1109-15.
12. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1999;54(2):103-7.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
14. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.
15. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:1-100.
16. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998;28(12):1565-70.
17. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics* 2000;105(2):354-8.
18. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59(11):922-4.
19. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1320-5.
20. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47(3):162-6.
21. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994;7(10):1814-20.
22. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
23. Reddel HK, Vincent SD, Civitico J. The need for standardization of peak flow charts. *Thorax* 2005;60(2):164-7.

24. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010 Aug;138(2 Suppl):18S-24S.
25. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(1 Pt 1):23-30.
26. Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(3):371-8.
27. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75(5):573-7.
28. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89(3):209-14.
29. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39(12):912-8.
30. Pizichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):866-9.
31. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997;10(7):1683-93.
32. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005;26:523-48.
33. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21.
34. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73.
35. Hoepfner VH, Murdock KY, Kooner S, Cockcroft DW. Severe acute «occupational asthma» caused by accidental allergen exposure in an allergen challenge laboratory. *Ann Allergy* 1985;55:36-7.
36. Wilson NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989;64(8):1194-9.
37. Martine FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl):S76-82.
38. Castro-Rodrigue JA, Holberg CJ, Wright AL, Martine FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
39. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349(15):1414-22.
40. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
41. Frey U, Stocks J, Sly P, Bates J. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J* 2000;16(5):1016-22.
42. Sly PD, Cahill P, Willet K, Burton P. Accuracy of mini peak flow meters in indicating changes in lung function in children with asthma. *BMJ* 1994;308(6928):572-4.
43. Mok Q, Piesowicz AT. Foreign body aspiration mimicking asthma. *Intensive Care Med* 1993;19(4):240-1.
44. Place R, Morrison A, Arce E. Vocal cord dysfunction. *J Adolesc Health* 2000;27(2):125-9.
45. Tarlo SM, Liss GM. Occupational asthma: an approach to diagnosis and management. *CMAJ* 2003;168(7):867-71.
46. Tarlo SM. Laboratory challenge testing for occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):692-4.
47. Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1606-9.
48. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(3):592-8.
49. Vandenplas O, Malo JL. Inhalation challenges with agents causing occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(11):2612-29.
50. Bright P, Burge PS. Occupational lung disease. 8. The diagnosis of occupational asthma from serial measurements of lung function at and away from work. *Thorax* 1996;51(8):857-63.
51. Chan-Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL. Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(5):792-6.
52. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
53. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration* 2006;73(3):285-95.
54. Tinkelman DG, Price DB, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D, et al. Symptom-based questionnaire for differentiating COPD and asthma. *Respiration* 2006;73(3):296-305.
55. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 20;372(9643):1065-72.
56. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231-7.
57. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
58. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006;368:804-13.
59. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
60. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
61. Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophils predict loss of asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:64-72.
62. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
63. van Veen IH, Ten Brinke A, Gauw SA, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:615-7, 617 e1-2.
64. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, Pedersen SE. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.

65. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
66. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, Vollmer WM. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
67. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams A, Rosenzweig JR, Hillyer EV, Price D. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009;18:41-9.
68. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. August 2007. Available from: www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln
69. Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:124-9.
70. Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999;14:32-8.
71. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schat M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
72. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, Rosenzweig JC, Manjunath R. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
73. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1647-52.
74. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122:2217-23.
75. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ, O'Connor E, Zeiger RS. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am J Manag Care* 2007;13:661-7.
76. van Rensen EL, Sont JK, Evertse CE, Willems LN, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:837-41.
77. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
78. Jayaram L, Pizichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 2006;27:483-94.
79. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chane P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szefer SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-54.
80. Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-8.
81. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:396-402.
82. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.

ГЛАВА 3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Лекарственные препараты для лечения БА делят на препараты, контролирурующие течение заболевания (поддерживающая терапия), и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). Препараты для поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. Препараты для облегчения симптомов принимают по потребности; эти лекарственные средства действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы.
- Препараты для лечения БА можно вводить разными путями – ингаляционным, пероральным или инъекционным. Главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов.
- Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии.
- Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма и для профилактики бронхоспазма, обусловленного физической нагрузкой, у взрослых и у детей любого возраста.
- Растущее использование, особенно ежедневное использование, препаратов неотложной помощи указывает на ухудшение контроля БА и потребность в пересмотре терапии.

поддерживающей терапии принимают ежедневно и длительно, так как благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями БА. К этой группе препаратов относятся ингаляционные и системные ГКС, антилейкотриеновые средства, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, теofilлин замедленного высвобождения, кромоны и антитела к иммуноглобулину Е (анти-IgE). Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии. **Препараты для облегчения симптомов** принимают по потребности; эти лекарственные средства действуют быстро, устраняя бронхоспазм и купируя его симптомы. К этой группе относятся ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия, ингаляционные антихолинергические средства, теofilлин короткого действия и пероральные β_2 -агонисты короткого действия.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ВЗРОСЛЫХ

Пути введения

Препараты для лечения БА у взрослых можно вводить различными путями – ингаляционным, пероральным или парентеральным (с помощью подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции). Главным преимуществом ингаляционного способа введения является возможность доставки препаратов прямо в дыхательные пути, что позволяет достигать локально более высокой концентрации лекарственного вещества и значительно уменьшает риск системных побочных эффектов.

Ингаляционные препараты для лечения БА представлены в виде дозирующих аэрозольных ингаляторов (ДАИ), активируемых дыханием ДАИ, дозирующих порошковых ингаляторов (ДПИ), ингаляторов типа «soft mist» (новое устройство без пропеллентов, создающее медленно перемещающееся и долго сохраняющееся «облачко» мелкодисперсных частиц (менее 5,8 мкм) препарата. – Прим. пер.), растворов для небулайзер-

ВВЕДЕНИЕ

Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. Лекарственные препараты для лечения БА делят на препараты, контролирурующие течение заболевания (поддерживающая терапия) и препараты неотложной помощи (для облегчения симптомов). **Препараты для**

Таблица 3-1. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ИГКС у взрослых*

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы (мкг)	Высокие суточные дозы (мкг)**
Беклометазона дипропионат			
ХФУ	200–500	>500–1000	>1000–2000
ГФА	100–250	>250–500	>500–1000
Будесонид***	200–400	>400–800	>800–1600
Циклесонид***	80–160	>160–320	>320–1280
Флунизолид	500–1000	>1000–2000	>2000
Флутиказона пропионат	100–250	>250–500	>500–1000
Мометазона фураат***	200	≥400	≥800
Триамцинолона ацетонид	400–1000	>1000–2000	>2000

* Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.

** Пациенты, которым постоянно назначаются высокие дозы препаратов (за исключением коротких периодов), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии альтернативными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.

*** Показаны для применения один раз в сутки у пациентов с легкой БА.

Примечания

- Главным критерием адекватности дозы является суждение врача об ответе пациента на терапию. Врач должен оценивать ответ на терапию в динамике по уровню контроля клинических проявлений и при необходимости корректировать дозу препарата. Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, после достижения контроля над БА следует осторожно снизить дозу препарата до **минимальной**, способной поддерживать контроль.
- Деление на низкие, средние и высокие дозы дано (там, где это возможно) исходя из рекомендаций производителей. Четкие данные о зависимости эффекта от дозы препарата приводятся или доступны редко. Поэтому в основе подхода к терапии лежит определение минимальной эффективной поддерживающей дозы для каждого пациента, так как более высокие дозы могут не обеспечивать увеличения эффективности терапии и сопровождаться более высоким риском развития побочных эффектов.
- Поскольку фреоновые ингаляторы сняты с производства, врач должен внимательно изучить инструкции, вложенные в упаковки с бесфреоновыми ингаляторами, чтобы назначить препараты в эквивалентной дозе.

Обозначения

ХФУ – хлорфторуглеродные (фреоновые) ингаляторы; ГФА – гидрофторалкановые (бесфреоновые) ингаляторы.

ной терапии (так называемых «влажных» аэрозолей*). Разные ингаляторы различаются по эффективности доставки лекарственного препарата в нижние дыхательные пути, зависящей от типа ингалятора и формы лекарственного средства, размера частиц, скорости аэрозольного облачка или струи (не у всех ингаляторов) и простоты применения ингалятора у большинства

пациентов. Предпочтения отдельных больных, удобство и простота применения ингалятора могут повлиять не только на эффективность доставки препарата, но и на то, насколько аккуратно больной будет выполнять назначения врача, а также на контроль над заболеванием при длительной терапии.

Для пользования ДАИ необходимо предварительное обучение пациентов и умение координировать вдох с активацией ингалятора. Лекарственные препараты из этих ингаляторов распыляются в виде суспензии во хлорфторуглеродах (фреоновые ингаляторы) или в виде раствора в гидрофторалканах (бесфреоновые ингаляторы). Использование вместе с фреоном ДАИ спейсера (резервуарной камеры) улучшает доставку препарата, увеличивает оседание препарата в легких и может уменьшать частоту местных и системных побочных эффектов [1]. Однако фреоновые ингаляторы выходят из употребления из-за вредного влияния фторхлоруглеродов на озоновый слой атмосферы; им на смену приходят бесфреоновые ингаляторы. Для ДАИ, содержащих бронхолитики, переход с фреоновых на бесфреоновые ингаляторы не сопровождается изменением эффективности одной и той же дозы препарата [2]. Однако для некоторых ГКС применение гидрофторалкановых пропеллентов приводит к меньшим размерам частиц в аэрозоле, в результате чего меньшее количество препарата оседает во рту (следовательно, снижается частота побочных эффектов со стороны полости рта) и, соответственно, возрастает поступление препарата в легкие. Результатом этого может быть увеличение системной эффективности при эквивалентной дозе, вышедшей из распылителя, но также более выраженное системное воздействие и более высокий риск побочных эффектов [3–5]. Врачам рекомендуется внимательно изучить инструкцию, приложенную к каждому препарату, чтобы убедиться в том, что назначаемая доза эквивалентна дозе текущей терапии. В табл. 3-1 представлены сопоставимые дозы некоторых препаратов.

ДАИ могут использоваться при БА разной степени тяжести, в том числе при обострении. Активируемые дыханием ДАИ могут быть полезны больным, которые испытывают трудности при пользовании обычными ДАИ, требующими координации вдоха и нажатия на распылитель [6]. При применении ингаляторов типа «soft mist» четкая координация вдоха и нажатия на распылитель не является таким же критичным условием правильности ингаляции, как при использовании ДАИ. Дозирующие порошковые ингаляторы обычно проще использовать, однако они требуют определенного усилия вдоха (достижения минимальной скорости вдоха), которое может оказаться слишком большим для некоторых больных. ДПИ различаются по тому, какой процент от дозы, вышедшей из распылителя, поступает в легкие. При терапии некоторыми препаратами переход с ДАИ на ДПИ может потребовать коррекции дозы лекарственного средства [7]. Небулайзерная терапия редко бывает показана для лечения хронической БА у взрослых [8].

* Информацию о разных типах ингаляторов можно найти на веб-сайте GINA <http://www.ginasthma.org>

Препараты, контролирующие течение заболевания

Ингаляционные глюкокортикостероиды*

Место в терапии. В настоящее время ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения персистирующей БА. В исследованиях показано, что они эффективно уменьшают выраженность симптомов БА [9], улучшают качество жизни [9] и функцию легких [9], уменьшают бронхиальную гиперреактивность [10], угнетают воспаление в дыхательных путях [11], снижают частоту и тяжесть обострений [12] и частоту смертей при БА [13]. Однако эти препараты не излечивают БА, и в случае их отмены у части пациентов в течение недель или месяцев происходит ухудшение состояния [14, 15].

Ингаляционные ГКС различаются по активности и биодоступности, но из-за довольно пологого характера кривой зависимости ответа от дозы при БА сравнительно небольшое число исследований смогло подтвердить клиническую значимость этих различий [191]. В табл. 3-1 приведены примерно эквивалентные дозы различных ИГКС, полученные на основании литературных данных об эффективности; однако выделение низких, средних и высоких доз не означает, что для каждого препарата была показана четкая взаимосвязь дозы с ответом на лечение.

Эффективность некоторых препаратов изменяется при использовании разных типов ингаляторов [16]. Основной эффект ИГКС у взрослых достигается при применении сравнительно низких доз, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки [17]. Увеличение доз до высоких обеспечивает лишь небольшое возрастание эффективности, но повышает риск побочных эффектов [17, 18]. Однако существует выраженная индивидуальная вариабельность ответа на ИГКС. Эта вариабельность, а также известный феномен недостаточной приверженности к лечению ингаляционными ГКС приводят к тому, что многим пациентам требуется назначение более высоких доз препаратов для достижения полного эффекта терапии. Курение табака уменьшает чувствительность к ИГКС, поэтому курящим пациентам может потребоваться назначение более высоких доз препаратов.

Для того чтобы достигнуть контроля над клиническими проявлениями заболевания, предпочтительнее добавить препарат другого класса лекарственных средств, контролирующих течение заболевания, а не увеличивать дозу ИГКС [211]. Тем не менее существует четкая взаимосвязь между дозой ИГКС и предотвращением тяжелых обострений БА [12], хотя, по-видимому, существуют различия в ответе на воздействие в зависимости от фенотипа «симптом/воспаление» [212]. Поэтому для некоторых пациентов с тяжелой БА целесообразно длительное лечение повышенными дозами ИГКС.

* В этом разделе рекомендованные дозы ИГКС приводятся как «эквивалентные... мкг/сут будесонида», так как такой пересчет дозировок является стандартом, который используется в большинстве клинических публикаций, посвященных этой группе препаратов.

Побочные эффекты. Местные нежелательные эффекты ИГКС включают орофарингеальный кандидоз, дисфонию и иногда кашель из-за раздражения верхних дыхательных путей. Частоту этих эффектов можно уменьшить, применяя ДАИ с соответствующими спейсерами [1]. Промывание рта (полоскание полости рта и горла водой с последующим сплевыванием) после ингаляции может уменьшить риск кандидоза полости рта. Использование пролекарств, которые переходят в активную форму в легких, а не в глотке (например, циклосонида [19] и беклометазона), а также новых лекарственных форм и ингаляторов, которые уменьшают долю препарата, оседающего в ротоглотке, может свести к минимуму частоту этих побочных эффектов без потребности в спейсере или полоскании рта.

Ингаляционные ГКС всасываются из легких, что вносит определенный вклад в их системную биодоступность. Риск системных нежелательных эффектов ИГКС зависит от их дозы, активности, системы доставки, системной биодоступности, метаболизации (превращения в неактивные метаболиты) при первом прохождении через печень, времени полужизни фракции препарата, поступившего в системный кровоток (из легких и, возможно, из кишечника) [20]. Поэтому разные ИГКС обладают системными эффектами различной выраженности. В нескольких сравнительных исследованиях было показано, что циклосонид, будесонид и флутиказона пропионат в эквивалентных дозах обладают наименьшим системным действием [20, 23]. Современные данные позволяют утверждать, что у взрослых применение ИГКС в дозе, не превышающей эквивалентной 400 мкг/сут будесонида, не сопровождается системными эффектами.

Системные побочные эффекты длительной терапии высокими дозами ИГКС включают склонность к образованию синяков [24], угнетение коры надпочечников [1, 20] и снижение минеральной плотности костной ткани [25, 26]. С целью определения риска невертебральных переломов на фоне использования ИГКС (беклометазона дипропионат или эквивалентный препарат) у взрослых выполнен метаанализ исследований случай–контроль. Данные метаанализа свидетельствуют о том, что при увеличении дозы беклометазона дипропионата или эквивалентного препарата на каждые 1000 мкг/сут относительный риск невертебральных переломов у пожилых людей увеличивается на 12%. Однако величина этого риска значительно меньше, чем для основных факторов риска переломов у пожилых людей [213]. В одномоментных (поперечных) исследованиях также была отмечена взаимосвязь терапии ингаляционными ГКС с развитием катаракты [27] и глаукомы [28, 29], но данные проспективных исследований не показали увеличения риска задней подкапсульной катаракты [30–32]. Одним из препятствий для оценки клинической значимости таких нежелательных эффектов является сложность разделения эффекта высоких доз ИГКС и влияния курсов терапии пероральными ГКС у пациентов с тяжелой БА. Нет доказательств того, что использование ИГКС повышает риск легочных инфекций, в

том числе туберкулеза; ИГКС не противопоказаны пациентам с активным туберкулезом [33].

Антилейкотриеновые препараты

Место в терапии. Антилейкотриеновые препараты включают антагонисты рецепторов цистеиниловых лейкотриенов 1-го субтипа (монтелукаст, пранлукаст и зафирлукаст), а также ингибитор 5-липоксигеназы (зилейтон). Данные клинических исследований показали, что антилейкотриеновые препараты обладают слабым и вариабельным бронхорасширяющим эффектом, уменьшают выраженность симптомов, включая кашель [34], улучшают функцию легких, уменьшают активность воспаления в дыхательных путях и снижают частоту обострений БА [35–37]. Они могут использоваться как препараты второго ряда для лечения взрослых пациентов с легкой персистирующей БА [38–40], кроме того, некоторые больные с аспириновой БА хорошо отвечают на терапию антилейкотриеновыми средствами [41]. Однако при использовании в качестве монотерапии антилейкотриеновые препараты, как правило, обеспечивают менее выраженный эффект, чем низкие дозы ИГКС. Если пациенты уже получают ИГКС, их замена антилейкотриеновыми препаратами будет сопровождаться повышенным риском утраты контроля над БА [42, 43]. Использование антилейкотриенов в дополнение к ИГКС может позволить уменьшить дозу ИГКС, необходимых при БА средней тяжести или тяжелой БА [44], и может улучшить контроль над БА у пациентов с недостаточной эффективностью низких или высоких доз ИГКС [43, 45–47]. За исключением одного исследования, в котором было показано, что сравниваемые препараты одинаково эффективно предотвращают обострения [48], в нескольких публикациях было продемонстрировано, что добавление антилейкотриеновых препаратов к ИГКС менее эффективно, чем добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия [49–51, 192]. Лекарственная форма зилеутона с управляемым высвобождением позволяет назначать этот препарат в режиме приема дважды в день с клиническими эффектами, эквивалентными действию стандартной формы зилеутона, принимаемой 4 раза в день [203].

Побочные эффекты. Антилейкотриеновые препараты хорошо переносятся; в настоящее время показано, что побочные эффекты этого класса препаратов немногочисленны или отсутствуют. Прием зилеутона сопровождался гепатотоксическим эффектом [204], поэтому при терапии этим препаратом рекомендован контроль печени. Не выявлено никакой связи между синдромом Черджа–Стросс и антилейкотриеновыми препаратами после регулирования применения противоастматических препаратов, хотя выявить даже слабые взаимосвязи невозможно, поскольку синдром Черджа–Стросс встречается очень редко и сильно коррелирует со степенью тяжести БА [52].

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия

Место в терапии. Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, к которым относятся формотерол и

сальметерол, не должны использоваться в качестве монотерапии БА, так как нет данных о том, что эти препараты угнетают воспаление при БА. Они наиболее эффективны, если применяются в комбинации с ИГКС [55, 56, 193], и назначение такой комбинированной терапии является предпочтительным подходом к лечению больных, у которых применение средних доз ИГКС не позволяет достигнуть контроля над БА. Добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия к регулярной терапии ингаляционными ГКС уменьшает выраженность симптомов днем и ночью, улучшает функцию легких, снижает потребность в быстродействующих ингаляционных β_2 -агонистах [57–59] и количество обострений [12, 57–62], не увеличивает риск госпитализаций, обусловленных БА [214], и позволяет достигнуть контроля над БА у большего числа больных, быстрее и при меньшей дозе ГКС по сравнению с монотерапией ингаляционными ГКС [63].

Более высокая эффективность комбинированной терапии обусловила создание ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия (комбинации флутиказона пропionato с сальметеролом и будесонида с формотеролом). Данные контролируемых исследований показали, что введение таких препаратов с помощью одного ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию, так же эффективно, как прием каждого препарата из отдельного ингалятора [64, 65]. Ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации, более удобны для больных, могут улучшать комплаентность (выполнение пациентами назначений врача) [66], их применение гарантирует то, что больные будут принимать β_2 -агонист длительного действия всегда вместе с ГКС. Кроме того, ингаляторы, содержащие фиксированные комбинации формотерола и будесонида, могут использоваться как для неотложной помощи, так и для регулярной поддерживающей терапии. При назначении по потребности оба компонента комбинации будесонид/формотерол способствуют эффективному предотвращению тяжелых обострений у пациентов, получающих комбинированную терапию в качестве поддерживающего лечения [67, 194], и улучшают контроль над БА при сравнительно невысоких дозах препаратов [67–70]. (См. GINA. Карманное руководство для лечения и профилактики бронхиальной астмы (у взрослых и детей возраста 5 лет и старше). Пересмотр 2009 г. Приложение В: Комбинированная терапия бронхиальной астмы – GINA. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Adults and Children 5 years and Older). Appendix B: Combination Medications for Asthma.)

β_2 -агонисты длительного действия, если они используются как часть комбинированной терапии с ИГКС, также могут использоваться для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, и способны обеспечивать более длительную защиту от бронхоспазма, чем β_2 -агонисты быстрого действия [71]. Сальметерол и формотерол обладают одинаковой продолжительностью бронходилатационного и протективного эффекта (защита от воздействия факторов,

вызывающих бронхоспазм), но имеют некоторые фармакологические различия. Для формотерола характерно более быстрое развитие эффекта по сравнению с салметеролом [72, 73], что позволяет использовать формотерол не только для профилактики, но и для купирования симптомов [68].

Побочные эффекты. Терапия ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия сопровождается меньшей частотой системных нежелательных эффектов (таких как стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц и гипокалиемия) по сравнению с пероральными β_2 -агонистами длительного действия. Регулярное использование β_2 -агонистов может приводить к развитию относительной рефрактерности к ним (это относится к препаратам и короткого, и длительного действия) [74]. Учитывая данные исследования на небольшой группе пациентов о возможном увеличении риска смерти от БА при использовании салметерола [75], β_2 -агонисты длительного действия не следует назначать вместо ингаляционных или пероральных глюкокортикостероидов. β_2 -агонисты следует использовать только в комбинации с адекватной дозой ИГКС, подобранной врачом [215]. Согласно данным метаанализов исследований β_2 -агонистов длительного действия, среди пациентов, получавших β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ИГКС, зарегистрировано чуть больше смертей, чем среди пациентов, получавших только ИГКС. Поскольку эффекты крайне малы, необходимо учитывать, что использование ИГКС в комбинации с β_2 -агонистами улучшает контроль над БА и уменьшает частоту обострений [205, 214]. Не было выявлено влияния фенотипа β_2 -адренорецептора на эффективность или безопасность лечения β_2 -агонистами длительного действия при совместном назначении с ИГКС, как в виде единого ингалятора для базисной терапии и экстренной помощи, так и в виде регулярной фиксированной дозы [206, 220].

Теофиллин

Место в терапии. Теофиллин является бронхолитиком; при назначении в низких дозах он обладает небольшим противовоспалительным эффектом [77–79] и увеличивает комплайнс [66]. Он выпускается в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением, которые можно принимать один или два раза в сутки. Информации о сравнительной эффективности теофиллина для длительной поддерживающей терапии недостаточно. Однако имеющиеся данные позволяют предположить незначительную эффективность теофиллина замедленного высвобождения в качестве первого препарата для поддерживающего лечения бронхиальной БА [80]. Добавление теофиллина может улучшать результаты лечения у пациентов, у которых монотерапия ингаляционными ГКС не позволяет достигнуть контроля над БА [81–83]. При этом у таких пациентов отмена теофиллина замедленного высвобождения сопровождалась ухудшением течения БА [84]. При добавлении к ИГКС теофиллин менее эффективен, чем ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия [85, 86].

Побочные эффекты теофиллина, особенно в высоких дозах (10 мг/кг веса в сутки или более), могут быть значительными, что ограничивает применение препарата. Побочные эффекты можно уменьшить путем тщательного подбора доз и динамического контроля концентраций препарата в крови; при длительном применении побочные эффекты обычно уменьшаются или исчезают. К нежелательным эффектам относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, жидкий стул, нарушения ритма сердца, судороги и даже смерть. Самыми частыми побочными эффектами в начале применения теофиллина являются тошнота и рвота. Концентрации препарата в сыворотке рекомендовано измерять: при начале терапии высокими дозами теофиллина; в случае, если у больного отмечаются побочные эффекты при приеме стандартных доз; в случае отсутствия ожидаемого эффекта терапии; при наличии у больного заболевания/состояния, которое может влиять на метаболизм теофиллина. Так, лихорадка, беременность и прием противотуберкулезных препаратов [87] приводят к снижению концентрации теофиллина в крови, а заболевания печени, застойная сердечная недостаточность и терапия определенными лекарственными средствами, включающими циметидин, некоторые фторхинолоны и макролиды, повышают риск токсических эффектов теофиллина. Применение низких доз теофиллина, которые, по имеющимся данным, в полной мере обеспечивают противовоспалительное действие препарата [82], реже сопровождается развитием побочных эффектов. У пациентов, получающих низкие дозы теофиллина, отсутствует необходимость в измерении концентрации теофиллина в плазме, за исключением случаев подозрения на передозировку препарата.

Кромоны: кромогликат натрия и недокромил натрия

Место в терапии. Кромогликат натрия и недокромил натрия играют ограниченную роль в длительной терапии БА у взрослых. Сообщалось о благоприятном действии этих препаратов у больных с легкой персистирующей БА и бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой. Кромоны обладают слабым противовоспалительным эффектом, они менее эффективны, чем низкие дозы ИГКС [88].

Побочные эффекты развиваются редко и включают кашель после ингаляции и боли в горле. Некоторые пациенты считают, что недокромил натрия имеет неприятный вкус.

Пероральные β_2 -агонисты длительного действия

Место в терапии. К пероральным β_2 -агонистам длительного действия относятся лекарственные формы сальбутамола, тербуталина и бамбутерола (пролекарства, которое в организме превращается в тербуталин) с замедленным высвобождением. Они применяются в редких случаях при потребностях в дополнительном бронхорасширяющем действии.

Побочные эффекты. Пероральные β_2 -агонисты длительного действия чаще, чем ингаляционные, вызывают

нежелательные эффекты, которые включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы (тахикардию), тревогу и тремор скелетных мышц. Нежелательные сердечно-сосудистые реакции могут возникать и при применении пероральных β_2 -агонистов в комбинации с теофиллином. Регулярное использование пероральных β_2 -агонистов длительного действия в виде монотерапии может быть опасным для пациентов, и эти препараты необходимо всегда применять только в комбинации с ИГКС.

Антитела к иммуноглобулину E*

Место в терапии. Применение анти-IgE (омализумаб) ограничивается пациентами с повышенным уровнем IgE в сыворотке. В настоящее время анти-IgE показаны пациентам с тяжелой аллергической БА [89], контроль над которой не достигается с помощью ИГКС (хотя в разных исследованиях использовали разные дозы конкурирующих препаратов). Об улучшении контроля над БА при применении анти-IgE свидетельствует уменьшение частоты симптомов и обострений, а также снижение потребности в препаратах неотложной помощи [90, 91]. Вероятно, дальнейшие исследования позволят получить дополнительную информацию о применении анти-IgE и в других клинических ситуациях.

Побочные эффекты. Результаты нескольких исследований, включавших пациентов с БА в возрасте 12 лет и старше [207], уже получавших ГКС (ингаляционные и/или пероральные) и β_2 -агонисты длительного действия [89], показали, что добавление анти-IgE к текущей терапии является достаточно безопасным [92–94], в том числе для пациентов, обычно рассматриваемых как группа высокого риска обострений [229]. У небольшого числа пациентов прекращение приема ГКС, обусловленное лечением анти-IgE, привело к проявлению фонового заболевания – синдрома Черджа–Стросс [221]. Клиницисты, получившие положительные результаты при отмене ГКС благодаря применению анти-IgE, должны быть осведомлены об указанном побочном эффекте.

Системные глюкокортикостероиды

Место в терапии. При тяжелой неконтролируемой БА может потребоваться длительная терапия пероральными ГКС (т.е. их применение в течение более длительного периода, чем при обычном двухнедельном курсе интенсивной терапии системными ГКС); однако длительное использование СГКС ограничивается риском развития серьезных нежелательных эффектов. У больных БА терапевтический индекс длительной терапии ингаляционными ГКС (т.е. отношение величины эффекта к величине побочных эффектов) всегда превосходит терапевтический индекс длительной терапии системными ГКС [95, 96]. В случае необходимости назначения пероральных ГКС на длительный срок следует принять

меры по уменьшению их системных побочных эффектов. При продолжительной терапии предпочтительно назначение пероральных препаратов, так как по сравнению с парентеральными (внутримышечными или внутривенными) они обладают менее выраженным минералокортикоидным эффектом, относительно коротким временем полужизни, меньшим воздействием на поперечно-полосатые мышцы, а также большей гибкостью дозировок, что позволяет титровать дозу до минимальной, необходимой для поддержания контроля над БА.

Побочные эффекты. К системным побочным эффектам длительной терапии пероральными и парентеральными ГКС относят остеопороз, артериальную гипертонию, сахарный диабет, угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, ожирение, катаракту, глаукому, мышечную слабость, а также истончение кожи, следствием которого являются стрии и склонность к образованию синяков. Больным БА, длительно получающим любые формы СГКС, необходимо назначать препараты для профилактики остеопороза (табл. 3-2) [97–99]. Изредка отмена пероральных ГКС может вызывать развитие надпочечниковой недостаточности или способствовать проявлению фонового заболевания, например синдрома Черджа–Стросс [54, 100]. С особой осторожностью следует принимать решение о терапии системными ГКС у больных с БА и сопутствующим туберкулезом, паразитарной инвазией, остеопорозом, глаукомой, сахарным диабетом, тяжелой депрессией или пептической язвой; такие больные нуждаются в тщательном наблюдении. Имеются сообщения о герпетической инфекции со смертельным исходом, развившейся у больных во время терапии системными ГКС, даже в виде коротких интенсивных курсов приема высоких доз СГКС.

Пероральные противоаллергические препараты

Место в терапии. В ряде стран для лечения легкой и среднетяжелой аллергической БА были предложены различные противоаллергические средства, к которым относятся триналаст, репиринаст, тазаноласт, пемироласт, озагрел, целатродаст, амлексанокс и ибудиласт. В целом их противоастматическое действие, по-видимому, является ограниченным [101], поэтому прежде чем давать рекомендации по включению этих препаратов в схемы длительной терапии БА, необходимы исследования по их сравнительной эффективности.

Побочные эффекты. При приеме некоторых из этих препаратов возможен седативный эффект.

Другие препараты для поддерживающей терапии

Место в терапии. Предлагались различные схемы терапии, направленные на снижение дозы пероральных ГКС у больных тяжелой БА. Эти препараты должны применяться только у специально отобранных пациентов под контролем специалиста по лечению БА, так как кроме возможного стероидсберегающего эффекта эти средства могут обладать не менее выраженными серьезными побочными эффектами. В двух метаанализах стеро-

* Посетите веб-сайт GINA (www.ginasthma.org) для рассмотрения обзора GRADE по вопросу: «Улучшает ли моноклональный анти-IgE (омализумаб) результаты лечения взрослых больных БА по сравнению с плацебо?»

Таблица 3-2. Глюкокортикостероиды и остеопороз

Больные БА, получающие высокие дозы ИГКС или пероральные ГКС, относятся к группе риска остеопороза и переломов костей, однако не доказано, что такой риск имеется у пациентов, получающих более низкие дозы ИГКС [1]. Врач должен помнить о том, что больные из группы риска требуют наблюдения. Ниже приведены основные рекомендации по наблюдению и лечению таких пациентов; однако имеются более подробные руководства по лечению «стероидного» остеопороза [2, 3].

Скрининг. Следует изучить рентгенограммы органов грудной клетки для выявления переломов позвонков. Обнаружение клиновидных позвонков, признаков компрессии и изменений тел позвонков по типу «рыбьих позвонков» указывает на перенесенные переломы и позволяет выявить лиц с наиболее высоким риском переломов в будущем. У мужчин эти признаки могут служить более надежными показателями риска переломов, чем минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Измерение МПКТ с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии показано следующим категориям больных:

- всем больным БА, принимающим более 6 мес пероральные ГКС в средней дозе $\geq 7,5$ мг/сут по преднизону/преднизолону;
- женщинам после менопаузы, принимающим преднизон/преднизолон в дозе >5 мг/сут в течение более 3 мес;
- всем больным БА при наличии в анамнезе перелома позвоночника или перелома иной локализации, который мог быть обусловлен остеопорозом.

Измерение МПКТ также следует рекомендовать:

- женщинам после менопаузы, получающим >2 мг/сут ингаляционного беклометазона дипропионата или эквивалентную дозу ИГКС;
- всем пациентам, которые часто получают короткие курсы терапии высокими дозами пероральных ГКС.

На наличие остеопороза указывают следующие показатели МПКТ в поясничном отделе позвоночника или области шейки бедренной кости:

- Т-индекс $<-2,5$ (на 2,5 стандартных отклонения ниже среднего показателя у здоровых молодых людей того же пола для пациентов в возрасте 19–69 лет);
- Z-индекс <-1 (на 1 стандартное отклонение ниже должного показателя, соответствующего возрасту и полу пациента).

Последующее наблюдение. Повторное исследование следует проводить:

- через 2 года у больных без признаков остеопороза при исходной денситометрии, которым продолжали терапию пероральными ГКС (в указанных выше дозах);
- через 1 год у больных с признаками остеопороза при исходной денситометрии, которым была назначена терапия по поводу остеопороза.

Лечение:

- общие меры включают отказ от курения, регулярные физические упражнения, прием минимальных возможных доз пероральных ГКС и прием пищи, богатой кальцием;
- женщинам с остеопорозом и длительностью постклимактерического периода до 10 лет рекомендованы бисфосфонаты или гормональная замещающая терапия [4–6] (**уровень доказательности А**);
- у мужчин, женщин в пременопаузе, женщин с длительностью постклимактерического периода более 10 лет следует рассмотреть возможность терапии бисфосфонатами [7] (**уровень доказательности А**).

Список литературы

1. Goldstein MF, Fallon JJ, Jr., Harning R. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease. Chest 1999; 116:1733-1749.
2. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. J Intern Med 1998; 244:271-292.
3. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, Fiatarone-Singh M, Flicker L, MacLennan A et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. Aust Fam Physician 2001; 30:793-796.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33.
5. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB. Effects of Estrogen Plus Progestin on Risk of Fracture and Bone Mineral Density. JAMA 2003;290(13):1729-1738.
6. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ. 2002;167:S1-34.
7. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001347.

идсберегающего действия низких доз метотрексата была отмечена невысокая эффективность терапии при сравнительно высокой частоте побочных эффектов [102, 103]. Возможность несколько уменьшить выраженность побочных эффектов ГКС была недостаточно значительной, чтобы перевесить риск побочных эффектов метотрексата [104]. У некоторых пациентов была показана эффективность циклоспорина [105] и препаратов золота [106, 107]. Макролид тролеандомицин обладает небольшим стероидсберегающим эффектом

при назначении вместе с системным метилпреднизолоном, однако причиной этого эффекта может быть замедление метаболизма ГКС под действием макролида, следовательно, такая комбинация вряд ли приведет к уменьшению нежелательных эффектов ГКС. Тем не менее продолжают исследования других эффектов длительной терапии макролидами [108]. Внутривенное введение иммуноглобулина не рекомендуется [109–111]. Данные об использовании моноклональных антител человека к фактору некроза опухоли α дают ос-

нования считать, что отношение риск–эффективность неблагоприятно для применения этого вида терапии при тяжелой БА [216].

Побочные эффекты. Применение макролидов часто сопровождается тошнотой, рвотой, болями в животе и иногда гепатотоксическим эффектом. Метотрексат также вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в редких случаях диффузные изменения паренхимы печени и легких, а также гематологические и тератогенные эффекты.

Аллергенспецифическая иммунотерапия

Место в терапии. Специфическая иммунотерапия играет небольшую роль в лечении взрослых пациентов с БА. Для адекватной иммунотерапии необходимо выявление и использование одного определенного и клинически значимого аллергена. Аллерген вводится в нарастающих дозах с целью выработки толерантности. Данные Кокрановского обзора [112], в который вошли 75 рандомизированных контролируемых исследований специфической иммунотерапии по сравнению с плацебо, подтвердили, что специфическая терапия уменьшает выраженность симптомов и потребность в лекарственных препаратах, а также снижает аллергенспецифическую и неспецифическую бронхиальную гиперреактивность. Об аналогичных ограниченных эффектах сделан вывод в систематическом обзоре по сублингвальной иммунотерапии (SLIT) [196]. Специфическая иммунотерапия обладает долгосрочным клиническим эффектом и потенциальной возможностью предотвратить развитие БА у детей с аллергическим риноконъюнктивитом на срок до 7 лет после завершения курса лечения [208]. Тем не менее, учитывая довольно умеренную эффективность аллергенспецифической иммунотерапии по сравнению с другими методами лечения, благоприятное действие иммунотерапии следует сопоставить с риском развития побочных эффектов и неудобством длительного курса инъекционной терапии, при котором после каждого введения аллергена необходимо не менее получаса наблюдать за пациентом. Возможность специфической иммунотерапии следует рассматривать только у таких пациентов, у которых тщательная элиминация аллергенов и фармакологическое лечение, включающее ИГКС, не позволили достигнуть контроля над БА [113]. Исследования, в которых бы проводилось сравнение специфической иммунотерапии с фармакологическим лечением БА, отсутствуют. Нет данных, подтверждающих эффективность иммунотерапии с использованием нескольких аллергенов.

Побочные эффекты. Введение специфического аллергена может сопровождаться местными и системными побочными эффектами. Выраженность местной реакции может колебаться от немедленного появления небольшого волдыря и припухлости до обширного и болезненного поражения в рамках отсроченной аллергической реакции. Системные эффекты могут включать анафилактические реакции, в том числе опасные для жизни, а также тяжелые обострения БА. У больных с тя-

желой БА были отмечены случаи смерти вследствие специфической иммунотерапии.

Средства неотложной помощи

Действие препаратов неотложной помощи заключается в быстром купировании бронхоспазма и сопутствующих ему симптомов.

Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия

Место в терапии. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма при обострении БА, а также для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. К ним относятся сальбутамол, тербуталин, фенотерол, левалбутерол ГФА [209], репротерол и пирбутерол. Благодаря быстрому началу действия формотерол, β_2 -агонист длительного действия, также может использоваться для облегчения симптомов БА, однако он может применяться для этой цели только у пациентов, получающих регулярную поддерживающую терапию ингаляционными ГКС [230].

Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия должны применяться только по потребности; дозы и кратность ингаляций должны быть по возможности наименьшими. Растущее, особенно ежедневное, применение этих препаратов указывает на потерю контроля над БА и необходимость пересмотра терапии. Точно так же, отсутствие быстрого и стабильного улучшения после ингаляции β_2 -агониста при обострении БА указывает на необходимость продолжить наблюдение за пациентом и, возможно, назначить ему короткий курс терапии пероральными ГКС.

Побочные эффекты. Применение пероральных β_2 -агонистов в стандартных дозах сопровождается более выраженными, чем при использовании ингаляционных форм, нежелательными системными эффектами (такими, как тремор и тахикардия).

Системные глюкокортикостероиды

Место в терапии. Системные ГКС обычно не считают препаратами неотложной помощи, однако они играют важную роль в лечении тяжелых обострений БА, так как предупреждают прогрессирование обострения БА, уменьшают потребность в обращении за неотложной медицинской помощью и в госпитализации, предупреждают ранний рецидив после оказания неотложной помощи и улучшают течение заболевания. Основные эффекты СГКС появляются только через 4–6 ч после применения. Предпочтительно использование пероральных препаратов, которые так же эффективны, как внутривенное введение гидрокортизона [114]. Стандартный короткий курс лечения обострения пероральным ГКС – 40–50 мг преднизолона в сутки в течение 5–10 дней в зависимости от тяжести обострения [115]. После купирования симптомов и возвращения показателей функции легких к лучшим значениям пациента возможна отмена или постепенное снижение дозы пероральных ГКС при условии продолжения лечения ингаляционными ГКС [116]. Внутримышечное введе-

ние ГКС для предупреждения рецидива не имеет преимуществ перед коротким курсом лечения пероральными ГКС [114, 116].

Побочные эффекты. Нежелательные эффекты коротких курсов терапии высокими дозами СГКС редки, но включают обратимые нарушения обмена глюкозы, повышенный аппетит, задержку жидкости, изменение овала лица (лунообразное лицо), изменения настроения, артериальную гипертензию, пептические язвы и асептический некроз головки бедренной кости.

Антихолинергические препараты

Место в терапии. К антихолинергическим препаратам, применяемым при БА, относятся ипратропия бромид и окситропия бромид. Ингаляционный ипратропия бромид является менее эффективным средством для облегчения симптомов БА, чем ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия. Данные метаанализа исследований ингаляционного ипратропия бромида в сочетании с ингаляционным β_2 -агонистом при обострении БА показали, что добавление антихолинергического препарата обеспечивает статистически значимое, хотя и небольшое улучшение функции легких и достоверно снижает риск госпитализации [117]. Преимущества ипратропия бромида при длительном лечении БА не установлены, хотя считается, что он является альтернативным бронхолитиком для больных, у которых при лечении β_2 -агонистами быстрого действия возникают такие нежелательные эффекты, как тахикардия, аритмия и тремор.

Побочные эффекты. Ингаляция ипратропия или окситропия может вызывать сухость и горечь во рту. Данные о нежелательном влиянии на секрецию слизи отсутствуют [118].

Теофиллин

Место в терапии. Теофиллин короткого действия может применяться для облегчения симптомов БА [119]. Мнения о роли теофиллина в лечении обострений остаются противоречивыми. Добавление теофиллина короткого действия к адекватным дозам β_2 -агонистов быстрого действия может не сопровождаться дополнительным бронхорасширяющим эффектом, однако может стимулировать акт дыхания.

Побочные эффекты. Терапия теофиллином может сопровождаться значительными нежелательными эффектами, риск которых можно уменьшить путем адекватного подбора доз и динамического контроля концентраций препарата в крови. Теофиллин короткого действия не следует назначать пациентам, уже получающим теофиллин замедленного высвобождения, за исключением случаев, когда известно, что концентрация теофиллина в сыворотке крови низкая и/или имеется возможность ее контроля.

Пероральные β_2 -агонисты короткого действия

Пероральные β_2 -агонисты короткого действия могут назначаться лишь немногим пациентам, которые не способны принимать ингаляционные препараты. Одна-

ко их применение сопровождается более частыми нежелательными эффектами.

Вспомогательные и нетрадиционные методы лечения

Вспомогательные и нетрадиционные методы лечения играют небольшую роль в лечении БА у взрослых из-за отсутствия достаточного числа исследований и, как правило, недоказанной эффективности. В целом эти методы не прошли валидизацию по обычным стандартам. Хотя психотерапевтическое воздействие врача отчасти обуславливает эффект плацебо при любых вмешательствах, оно играет важную роль в так называемом «комплексном» (холистическом) подходе специалистов по нетрадиционной медицине, что затрудняет оценку эффективности методов в крупных плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях. Однако в отсутствие данных таких исследований сравнительная эффективность альтернативных методов так и останется неустановленной [120].

Вспомогательные и нетрадиционные методы включают акупунктуру, гомеопатию, траволечение, применение ионизаторов, аюрведическую медицину, остеопатию, хиропрактику, спелеотерапию и др. Исследования приемлемого качества (за исключением описанных ниже), которые позволили бы сделать выводы об эффективности таких вмешательств, отсутствуют.

Польза от применения пищевых добавок, в том числе селена [197], не доказана, а соблюдение диеты с низким содержанием соли в качестве дополнения к стандартной терапии у взрослых с БА не оказывает терапевтического эффекта. Кроме того, диета не влияет на бронхиальную реактивность к метахолину [217]. Результаты наиболее точных исследований свидетельствуют о том, что мануальная терапия неэффективна для лечения БА [121]. Согласно систематическим обзорам, эффективность гомеопатии не превышает эффективность плацебо [222].

Некоторые исследования, в которых для лечения БА и/или нарушения дыхания использовались техники дыхания и/или релаксационные методы, в том числе метод Бутейко и метод Папурорта [210], свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов, снижении необходимости в использовании β_2 -агонистов короткого действия, улучшении качества жизни и/или психологического состояния. Однако улучшения физиологических показателей не наблюдалось. В одном исследовании с использованием двух физиологически противоположных техник дыхания проводилось сравнение количества обращений к врачам и инструкторам по поводу применения ингаляционных препаратов скорой помощи. Полученные результаты свидетельствуют об одинаковом уменьшении использования препаратов скорой помощи и ИГКС в обеих группах [122]. Улучшение на фоне применения техник дыхания, главным образом, обусловлено релаксацией, добровольным сокращением использования ингаляционных препаратов или вовлечением пациентов в процесс лечения. Таким образом, техники дыхания являются хорошим дополне-

Таблица 3-3. Выбор типа ингалятора для детей с БА*		
Возрастная группа	Предпочтительный тип ингалятора	Альтернативный тип ингалятора
Младше 4 лет	ДАИ плюс соответствующий спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–6 лет	ДАИ плюс соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с мундштуком
Старше 6 лет	ДПИ, или активируемый дыханием ДАИ, или ДАИ со спейсером и мундштуком	Небулайзер с мундштуком

* С учетом эффективности доставки препарата, экономической эффективности, безопасности, простоты и удобства применения.

нием к традиционной терапии БА, особенно у пациентов, испытывающих чувство тревоги, или у пациентов, которые злоупотребляют препаратами скорой помощи. Недостатком техник дыхания является высокая стоимость некоторых из них.

Побочные эффекты. Среди последствий акупунктуры описаны гепатит В, двусторонний пневмоторакс и ожоги. Побочные эффекты других нетрадиционных и вспомогательных методов лечения плохо изучены. Однако некоторые из популярных растительных средств могут быть опасными, примером чему может служить развитие окклюзионной болезни печеночных вен вследствие употребления имевшегося в продаже препарата окопника. Препараты окопника продаются в виде чаев и измельченных корней; их токсическое действие связано с наличием алкалоидов пирролизидина.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ*

Пути введения

Ингаляционная терапия – краеугольный камень лечения БА. Практически все дети могут научиться правильно пользоваться ингаляторами. Для эффективного лечения детей разного возраста требуются разные ингаляторы; выбор типа ингалятора должен быть индивидуальным. При лечении детей информация о дозе препарата, которая попадает в легкие, для конкретной лекарственной формы обычно отсутствует; к тому же между разными ингаляторами существуют выраженные различия в величине легочной фракции. Это следует учитывать в случае замены одного ингалятора на другой. Кроме того, при выборе типа ингалятора необходимо принимать во внимание эффективность доставки препарата, стоимость, безопасность, простоту

* Для получения более подробной информации о терапевтическом значении и побочных эффектах различных препаратов см. также раздел «Лекарственные средства для лечения бронхиальной астмы у взрослых» в начале данной главы. В настоящем разделе представлена информация только об особенностях лечения БА у детей.

использования, удобство и наличие данных о применении этого типа ингалятора в данной возрастной группе пациентов [123–125]. В целом использование ДАИ со спейсерами следует предпочесть небулайзерной терапии, так как ДАИ более удобны, обеспечивают более эффективную доставку препарата в легкие при меньшем риске побочных эффектов и меньшей стоимости. В табл. 3-3 приведена общая стратегия выбора ингаляторов у детей с учетом всех приведенных выше соображений.

В спейсерах задерживаются крупные частицы взвеси препарата, которые без спейсера оседали бы в ротоглотке. В результате снижается всасывание препарата во рту и желудочно-кишечном тракте и, следовательно, системная биодоступность ингалируемого препарата. Это в первую очередь важно, когда ИГКС, метаболизируемые при первом прохождении (через печень), доставляются с помощью ДАИ (беклометазона дипропионат, флунизолид, триамцинолон, будесонид). Использование спейсера также уменьшает частоту побочных эффектов со стороны ротоглотки. В случае острого приступа БА необходимо применять ДАИ только со спейсером, так как в такой ситуации ребенок может не суметь правильно скоординировать вдох с активацией ДАИ. Предпочтительно использовать имеющиеся в продаже спейсеры с хорошо изученными характеристиками доставки препарата. В случае их недоступности возможно применение самодельного спейсера (например, сделанного из пластиковой бутылки от газированной воды емкостью 500 мл) [126].

Небулайзеры не обеспечивают точную дозировку препаратов, являются дорогостоящими и требуют затрат времени на использование и обслуживание, а также нуждаются в техническом обслуживании. Они в основном предназначены для детей, не способных пользоваться другими типами ингаляторов. Небулайзеры часто применяются при тяжелых обострениях БА, хотя в этой ситуации ДАИ со спейсером не менее эффективны [127].

Препараты, контролирующие течение заболевания

К препаратам, контролирующим течение БА у детей, относятся ингаляционные и системные ГКС, антилейкотриеновые препараты, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия, теофиллин, кромоны и пероральные β_2 -агонисты длительного действия.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Место в терапии. Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными препаратами для поддерживающей терапии и рекомендуются для лечения БА у детей любого возраста. В табл. 3-4 приведены примерные эквивалентные дозы различных ИГКС при применении разных типов ингаляторов.

Дети старше 5 лет. Исследования эффекта препаратов в зависимости от дозы и титрования доз препаратов у детей [128, 129] показали выраженное и быстрое уменьшение выраженности симптомов и улучшение показателей функции легких при использовании

низких доз ИГКС (например, 100–200 мкг будесонида в сутки) [130–134] и достижение контроля над заболеванием при использовании таких доз у большинства пациентов с легкой БА [132]. Раннее воздействие ингаляций будесонида ассоциируется с улучшением контроля над БА и меньшим использованием дополнительных противовоспалительных препаратов [211]. Некоторым больным для достижения оптимального контроля над БА и защиты от БА, вызванной физической нагрузкой, требуется применение более высоких доз (400 мкг/сут). Лишь небольшая часть пациентов нуждается в назначении высоких доз ИГКС [133, 134]. У детей в возрасте старше 5 лет поддерживающая терапия ингаляционными ГКС устраняет симптомы БА, уменьшает частоту обострений и число госпитализаций, улучшает качество жизни, функцию легких, уменьшает бронхиальную гиперреактивность и бронхоконстрикцию, вызванную физической нагрузкой [10]. Контроль симптомов и улучшение функции легких отмечаются быстро (через 1–2 нед), хотя для максимально выраженного снижения бронхиальной гиперреактивности могут потребоваться более длительное лечение (в течение месяцев) и иногда более высокие дозы препаратов [10]. В случае отмены ИГКС контроль над БА ухудшается через несколько недель или месяцев [10].

Дети в возрасте 5 лет и младше. Терапия ингаляционными ГКС у детей в возрасте 5 лет и младше обычно обеспечивает такие же клинические эффекты, как и у старших детей, однако зависимость эффекта от дозы в младшей возрастной группе изучена хуже. Величина клинического ответа на ИГКС может зависеть от выбора ингалятора и способности ребенка правильно им пользоваться. При использовании спейсера суточные дозы ≤400 мкг будесонида (или эквивалентные) обеспечивают эффект, близкий к максимальному, у большинства пациентов [136, 137]. Применение ИГКС не избавляет от БА; ее симптомы возобновляются в случае прекращения терапии [138].

Результаты интермиттирующей терапии системными или ингаляционными ГКС у детей с преходящими эпизодами свистящих хрипов, обусловленными вирусной инфекцией, остаются противоречивыми. Хотя в некоторых исследованиях, включавших старших детей, был показан небольшой эффект такой терапии, в исследовании, включавшем детей младшего возраста, не отмечено влияния данной терапии на свистящие хрипы [139]. Не получено данных в пользу поддерживающей терапии низкими дозами ИГКС для профилактики преходящих хрипов у детей раннего возраста [136, 139, 199].

Побочные эффекты. Большинство исследований системных эффектов ИГКС было проведено у детей в возрасте старше 5 лет.

Рост. При оценке влияния ИГКС на рост детей с БА важно принимать во внимание действие других факторов. Например, у многих детей, страдающих БА и получающих ИГКС, отмечается замедление скорости роста к концу первого десятилетия жизни [140]. Это замедление сохраняется до середины второго десятилетия и сопровождается более поздним половым созреванием.

Таблица 3-4. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ИГКС для детей старше 5 лет*

Препарат	Низкие суточные дозы (мкг)	Средние суточные дозы (мкг)	Высокие суточные дозы (мкг)**
Беклометазона дипропионат	100–200	>200–400	>400
Будесонид***	100–200	>200–400	>400
Будесонид Неб	250–500	>500–1000	>1000
Циклесонид***	80–160	>160–320	>320
Флунизолид	500–750	>750–1250	>1250
Флутиказона пропионат	100–200	>200–500	>500
Мометазона фураат***	100	≥200	≥400
Триамцинолона ацетонид	400–800	>800–1200	>1200

* Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.

** Пациенты, которым постоянно назначаются высокие дозы препаратов (за исключением коротких периодов), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии альтернативными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.

*** Показаны для применения один раз в сутки у пациентов с легкой БА.

Примечания

- Главным критерием адекватности дозы является суждение врача об ответе пациента на терапию. Врач должен оценивать ответ на терапию в динамике по уровню контроля клинических проявлений и при необходимости корректировать дозу препарата. Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, после достижения контроля над БА следует осторожно снизить дозу препарата до **минимальной**, способной поддерживать контроль.
- Деление на низкие, средние и высокие дозы дано (там где это возможно) исходя из рекомендаций производителей. Четкие данные о зависимости эффекта от дозы препарата приводятся редко или малодоступны. Поэтому в основе подхода к терапии лежит определение минимальной эффективной поддерживающей дозы для каждого пациента, так как более высокие дозы могут не обеспечивать увеличения эффективности терапии и сопровождаться более высоким риском развития побочных эффектов.
- Поскольку фреоновые ингаляторы сняты с производства, врач должен внимательно изучить инструкции, вложенные в упаковки с бесфреоновыми ингаляторами, чтобы назначить препараты в эквивалентной дозе.

ем. Замедление роста в препубертатном периоде сопоставимо с отставанием в росте. Однако отставание в росте в пубертатном периоде также сопровождается отставанием в созревании костной ткани, так что костный возраст ребенка соответствует его (ее) росту [140, 141]. Рост таких пациентов во взрослом возрасте не снижен, хотя они достигают этого роста позднее, чем другие дети. Применение 400 мкг/сут будесонида или другого ИГКС в эквивалентной дозе для обеспечения контроля над БА оказывает меньшее влияние на рост, чем низкий социально-экономический статус [141].

Краткие результаты исследований влияния ИГКС на рост приведены в табл. 3-5.

Таблица 3-5. Резюме: глюкокортикостероиды и рост детей [140–142]

- Неконтролируемая или тяжелая БА оказывает неблагоприятное влияние на процесс роста и итоговый рост во взрослом возрасте.
- Ни в одном из продолжительных контролируемых исследований не сообщалось о каких-либо статистически или клинически значимых нежелательных влияниях терапии ингаляционными ГКС в дозе 100–200 мкг/сут на рост.
- Замедление роста возможно при назначении любого ИГКС в высокой дозе.
- Как в краткосрочных, так и в продолжительных исследованиях показано, что замедление роста является дозозависимым.
- Вероятно, существуют важные различия в выраженности замедления роста при терапии разными ИГКС и ингаляторами.
- Разные возрастные группы, по-видимому, различаются по чувствительности к замедляющему рост действию ИГКС; дети в возрасте 4–10 лет более чувствительны, чем подростки.
- Вероятно, замедление роста под действием ГКС в течение первого года терапии является преходящим.
- Дети с БА, получающие ИГКС, достигают нормального взрослого роста (прогнозируемого по росту членов семьи), хотя и в более позднем возрасте.

Таблица 3-6. Резюме: глюкокортикостероиды и костная ткань у детей [10, 143, 144]

- Ни в одном исследовании не сообщалось о каком-либо статистически значимом увеличении риска переломов костей у детей, получающих ИГКС.
- Терапия пероральными или иными системными ГКС повышает риск переломов. Риск переломов возрастает с увеличением числа курсов терапии; после четырех курсов риск увеличивается на 32%. Применение ИГКС снижает потребность в курсах терапии системными ГКС.
- В контролируемых продольных исследованиях продолжительностью 2–5 лет и нескольких поперечных исследованиях не обнаружено неблагоприятного воздействия терапии ингаляционными ГКС на минеральную плотность костной ткани.
- Применение ИГКС потенциально может уменьшить скорость формирования костной ткани у детей мужского пола в пубертатном периоде, но этот риск, вероятно, перекрывается пользой от возможности снижения количества таблетированных ГКС, назначаемых этим детям [218].

Костная ткань. Потенциальные клинически значимые нежелательные влияния ИГКС на костную ткань у детей – остеопороз и переломы. Риск этих событий на фоне длительной терапии ингаляционными ГКС оценивали в нескольких поперечных и продольных (продленных) эпидемиологических исследованиях [132, 135, 143–149]. Обобщенные выводы представлены в табл. 3-6.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая (ГГН) система. Несмотря на существующие различия между разными ИГКС и типами ингаляторов, у детей терапия ингаляционными ГКС в дозе менее 200 мкг/сут будесонида или эквивалентной обычно не сопровождается сколько-нибудь значимым угнетением ГГН-системы [135]. Использование более высоких доз может приводить к небольшим изменениям со стороны ГГН-системы, выявляемым с помощью чувствительных методов [148]. Клиническая значимость таких измене-

ний не выяснена, так как в клинических исследованиях применения ИГКС у детей не было отмечено сообщений о случаях острой надпочечниковой недостаточности. Тем не менее сообщалось об острой надпочечниковой недостаточности, развившейся у детей, которые получали чрезмерно высокие дозы ИГКС [150].

Катаракта. Применение ИГКС не сопровождалось увеличением частоты развития катаракты у детей [30, 135].

Влияние на центральную нервную систему. Сообщения об отдельных случаях позволили предположить, что терапия ингаляционными ГКС может обуславливать гиперактивное поведение, агрессивность, бессонницу, расторможенность и нарушения концентрации, однако в двух продолжительных контролируемых исследованиях ингаляционного будесонида с общей длительностью терапии более 10000 пациенто-лет не было показано увеличения частоты таких эффектов [132, 135].

Кандидоз полости рта, охриплость голоса и образование синяков. Клинически выраженная молочница является редким побочным эффектом у детей, получающих ингаляционные или системные ГКС. Вероятно, это побочное действие связано с сопутствующей терапией антибиотиками, применением высоких доз ИГКС, большой частотой ингаляций и определенными типами ингаляторов. Использование спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта [151]. Также благоприятное действие оказывает полоскание рта [152]. Частота охриплости или иных заметных изменений голоса на фоне терапии будесонидом соответствует частоте при приеме плацебо [30]. Терапия будесонидом в средней суточной дозе 500 мкг в течение 3–6 лет не сопровождается повышенным риском образования синяков [30].

Побочные влияния на зубы. Терапия ингаляционными ГКС не приводит к увеличению риска кариеса. Однако у детей с БА описано повышение уровня эрозии зубов [153]. Это может быть вызвано снижением pH в полости рта, что отмечается, главным образом, после ингаляции β_2 -агонистов [154].

Другие местные побочные эффекты. Продолжительное применение ИГКС не сопровождается увеличением заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей, включая туберкулез.

Антилейкотриеновые препараты

Дети в возрасте старше 5 лет. Клиническая эффективность терапии антилейкотриеновыми препаратами была показана у детей в возрасте старше 5 лет при всех степенях тяжести БА [155–159], однако обычно эти препараты по эффективности уступают ИГКС в низких дозах [160]. Антилейкотриеновые препараты обеспечивают частичную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в течение нескольких часов после приема при полном сохранении бронхопротективного действия [200]. Добавление антилейкотриеновых препаратов к лечению в случае недостаточной эффективности низких доз ИГКС обеспечивает умеренное клиническое улучшение, в том числе статис-

тически значимое уменьшение частоты обострений [161, 162]. Комбинированная терапия менее эффективна для контроля заболевания у детей с персистирующей БА средней тяжести, чем увеличение доз ИГКС до средних [201]. Нет достаточных доказательств того, что монтелукаст может быть эффективной альтернативой, позволяющей снизить дозу ИГКС у детей с БА средней тяжести и тяжелой БА [219].

Дети в возрасте 5 лет и младше. В дополнение к положительным эффектам, описанным выше [163, 164], антилейкотриеновые препараты снижают частоту обострений БА, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА в анамнезе [164].

Побочные эффекты. При использовании антилейкотриеновых препаратов у детей не выявлено существенных побочных эффектов.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия

Место в терапии. β_2 -агонисты длительного действия в основном используются в качестве дополнительной терапии у детей в возрасте старше 5 лет в случае недостаточного контроля над БА на фоне применения средних доз ИГКС, а также в виде отдельных ингаляций перед интенсивной физической нагрузкой. Следует избегать монотерапии ингаляционными β_2 -агонистами длительного действия [75].

Дети в возрасте старше 5 лет. Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия преимущественно изучались у детей в возрасте старше 5 лет в качестве дополнительной терапии, назначаемой в случае отсутствия контроля над БА, несмотря на применение низких, средних или высоких доз ИГКС. В большинстве исследований было отмечено значительное улучшение ПСВ и других показателей функции легких [55, 165–169]. Однако данные о влиянии этих препаратов на другие показатели, например на симптомы и потребность в препаратах неотложной терапии, были менее убедительными и наблюдались только примерно в половине проведенных исследований. Не показано, что добавление ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия уменьшает частоту обострений [170]. Ингаляция единичной дозы ингаляционного β_2 -агониста длительного действия в течение нескольких часов эффективно предотвращает бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой [171]. При ежедневной терапии время защитного эффекта несколько уменьшается [171], но остается более длительным, чем при использовании β_2 -агонистов короткого действия.

Комбинированные препараты, содержащие ИГКС и ингаляционный β_2 -агонист длительного действия, следует предпочесть использованию ингаляционного β_2 -агониста длительного действия и ИГКС из разных ингаляторов. Применение ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации, гарантирует, что терапия β_2 -агонистом длительного действия всегда будет сопровождаться применением ГКС.

Дети в возрасте 5 лет и младше. Эффекты ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия

изучены недостаточно. Показано, что применение комбинированного препарата будесонид/формотерол для поддерживающей терапии и купирования приступов снижает частоту обострений БА у детей в возрасте 4 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА [202].

Побочные эффекты. Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия хорошо переносятся у детей даже при длительном применении, однако вследствие противоречивых данных об их влиянии на обострения БА эти препараты не рекомендуются в тех случаях, когда требуется более одного лекарства для контроля течения заболевания [170]. β_2 -агонисты длительного действия следует использовать только в комбинации с адекватной дозой ИГКС согласно назначению врача, предпочтительно в виде фиксированной комбинации.

Теофиллин

Место в терапии. Показано, что теофиллин эффективен в качестве монотерапии и терапии, назначаемой в дополнение к ингаляционным или пероральным ГКС у детей в возрасте старше 5 лет. Он значительно более эффективен, чем плацебо, устраняет дневные и ночные симптомы и улучшает функцию легких [172–174]. Поддерживающая терапия обеспечивает пограничный защитный эффект от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [175]. Показано, что добавление теофиллина у детей с тяжелой БА, получающих ингаляционные или пероральные ГКС, позволяет улучшить контроль над БА и снизить поддерживающую дозу ГКС [176, 177]. Данные немногочисленных исследований, проведенных у детей в возрасте 5 лет и младше, также свидетельствовали об определенном клиническом эффекте препарата. Однако по эффективности теофиллин уступает низким дозам ИГКС.

Большинство данных об применении теофиллина у детей было получено в исследованиях, в которых поддерживали терапевтическую концентрацию препарата в плазме крови – в пределах 55–110 мкмоль/л (5–10 мкг/мл). В более поздних исследованиях было показано, что контроль над БА может достигаться и при более низкой концентрации теофиллина в плазме (соответствует дозе около 10 мг/кг/сут). Для поддерживающей терапии предпочтительно использование препаратов с замедленным высвобождением, так как их можно принимать два раза в сутки. Предпочтение отдается препаратам замедленного высвобождения с изученным всасыванием и полной биодоступностью вне зависимости от приема пищи. Скорость элиминации теофиллина у разных людей может различаться в десять раз. При использовании теофиллина в дозе менее 10 мг/кг/сут у детей без сопутствующих заболеваний необходимость в измерении концентрации препарата в плазме крови отсутствует. Однако при применении более высоких доз или длительном приеме препаратов, способных повышать уровень теофиллина в плазме крови, концентрацию теофиллина следует измерять за 2 ч до введения следующей дозы препарата в период достижения равновесного состояния (через 3 дня).

Побочные эффекты. Самыми частыми побочными эффектами теофиллина являются анорексия, тош-

нота, рвота и головная боль [178]. Также возможны легкая стимуляция центральной нервной системы, дрожь, тахикардия, аритмии, боли в животе, диарея и редко желудочное кровотечение. Эти побочные эффекты преимущественно встречаются при использовании доз >10 мг/кг/сут. Риск нежелательных эффектов снижается, если терапию начинают с доз 5 мг/кг/сут и дозу постепенно увеличивают до 10 мг/кг/сут. Тяжелая передозировка теофиллина может приводить к смерти.

Антитела к иммуноглобулину E

Место в терапии. Эффективность применения анти-IgE (омализумаб) доказана у детей в возрасте от 6 до 12 лет с аллергической (IgE-опосредованной) персистирующей БА средней тяжести и тяжелой персистирующей БА. В 28-недельном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [223, 224] приняли участие 334 ребенка с аллергической персистирующей БА средней тяжести и тяжелой персистирующей БА. Течение БА хорошо контролировалось приемом ИГКС в дозе 200–500 мкг/сут в пересчете на беклометазон. В течение 16 нед на фоне использования стабильных доз ИГКС клинические эффекты плацебо и анти-IgE не различались. В следующие 12 нед на фоне постепенного снижения доз ИГКС количество незапланированных визитов к врачу в группе анти-IgE уменьшилось на 30,3%, в группе плацебо – на 12,9% [223]. У пациентов, получавших анти-IgE, наблюдалось статистически достоверное улучшение качества жизни как на фоне стабильных доз ИГКС, так и на фоне их постепенного снижения [224]. Остальные исходы не различались между группами.

Исследование продолжительностью 1 год было направлено на оценку эффективности и безопасности применения анти-IgE у 627 детей с IgE-опосредованной БА при отсутствии должного контроля на фоне использования ИГКС в дозе 200 мкг/сут или более (средняя доза 500 мкг/сут) в пересчете на флутиказона пропионат [225]. Терапия анти-IgE статистически значимо уменьшала частоту обострений, а общая частота тяжелых нежелательных явлений у детей, получавших анти-IgE, была статистически достоверно ниже, чем у детей, получавших плацебо.

Уровень IgE у многих детей с БА, которая трудно поддается лечению, выше, чем верхняя граница, рекомендуемая для терапии анти-IgE (1300 МЕ) [226]. Эффективность омализумаба у данной категории пациентов неизвестна. В настоящее время не существует тестов, которые позволяли бы спрогнозировать, будет ли пациент отвечать на терапию [227].

Терапия анти-IgE является дорогостоящей, требует регулярного введения препарата и наблюдения за пациентом после каждой инъекции. Согласно данным анализа стоимости и эффективности, для того чтобы сократить расходы, терапию анти-IgE следует назначать детям, у которых было не менее 5 госпитализаций с общей продолжительностью пребывания в стационаре не менее 20 дней [228].

Побочные эффекты. При терапии анти-IgE наблюдаются нежелательные явления легкой и средней степени тяжести; к ним относятся: крапивница, сыпь, гиперемия,

зуд [223]. Долгосрочная (более 1 года) безопасность и эффективность терапии не исследовались.

Кромоны: кромогликат натрия и недокромил натрия

Место в терапии. Кромогликат натрия и недокромил натрия играют небольшую роль в длительной терапии БА у детей. Результаты одного метаанализа показали, что длительная терапия кромогликатом натрия у детей с БА статистически значимо не превосходила по эффективности плацебо [179]. Данные другого метаанализа подтвердили превосходство низких доз ИГКС перед кромогликатом натрия при персистирующей БА. Однако поскольку в этих исследованиях отсутствовали группы плацебо, результаты исследований, вошедших в анализ, не могли подтвердить эффективность кромогликата натрия; не было отмечено различий в безопасности кромогликата и ИГКС [180].

Показано, что недокромил натрия уменьшает частоту обострений, однако его влияние на другие показатели состояния при БА не отличалось от влияния плацебо [135]. Однократный прием кромогликата натрия или недокромила натрия уменьшает выраженность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой или вдыханием холодного воздуха [181]. Исследований применения этих препаратов у детей в возрасте 5 лет и младше мало, а их результаты противоречивы.

Побочные эффекты. Кашель, раздражение глотки и бронхоспазм развиваются у небольшой части пациентов, получающих кромогликат натрия. Самыми частыми побочными эффектами недокромила являются неприятный вкус, головная боль и тошнота [182].

Пероральные β_2 -агонисты длительного действия

Терапия пероральными β_2 -агонистами длительного действия, например препаратами сальбутамола, тербуталина и бамбутерола замедленного высвобождения, уменьшает выраженность ночных симптомов БА [183, 184]. Из-за возможности развития таких побочных эффектов, как стимуляция сердечно-сосудистой системы, тревога и тремор скелетных мышц, назначение этих препаратов не рекомендуется. В случае, если они всё же применяются, необходимы индивидуальный подбор доз и динамическое наблюдение за пациентами с целью ограничить побочные эффекты [185]. Терапия пероральными β_2 -агонистами длительного действия практически не обеспечивает защиты от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Системные глюкокортикостероиды

Учитывая риск побочных эффектов при длительном применении, пероральные ГКС следует использовать у детей с БА только при лечении тяжелых обострений, вызванных вирусной инфекцией либо иными причинами.

Средства неотложной помощи

Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия и пероральные β_2 -агонисты короткого действия

Место в терапии. Ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия являются наиболее эффективными из су-

ществующих бронхолитиков и, следовательно, препаратами выбора для купирования острых симптомов БА у детей любого возраста. По сравнению с пероральным или внутривенным применением ингаляционный путь введения обеспечивает более быструю бронходилатацию при более низкой дозе и меньших побочных эффектах [186]. Кроме того, ингаляционная терапия обеспечивает выраженную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой и другими провоцирующими факторами, в течение 0,5–2 ч (применение β_2 -агонистов длительного действия сопровождается более продолжительным защитным эффектом) [187]. При системном введении этот эффект отсутствует [188]. Потребность в пероральных препаратах возникает редко, обычно у маленьких детей, не способных получать ингаляционную терапию.

Побочные эффекты. Тремор скелетных мышц, головная боль, сердцебиение и небольшое возбуждение являются самыми частыми жалобами, связанными с назначением детям высоких доз β_2 -агонистов. Эти жалобы чаще отмечаются при системном применении препаратов и обычно исчезают при продолжении терапии [189].

Антихолинергические препараты

Место в терапии. Ингаляционные антихолинергические средства не рекомендованы для длительного лечения БА у детей [190].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48(3):233-8.
2. Dolovich M. New delivery systems and propellants. *Can Respir J* 1999;6(3):290-5.
3. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998;12(6):1346-53.
4. Harrison LI, Soria I, Cline AC, Ekholm BP. Pharmacokinetic differences between chlorofluorocarbon and chlorofluorocarbon-free metered dose inhalers of beclomethasone dipropionate in adult asthmatics. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(11):1235-40.
5. Juniper EF, Price DB, Stampone PA, Creemers JP, Mol SJ, Fireman P. Clinically important improvements in asthmaspecific quality of life, but no difference in conventional clinical indexes in patients changed from conventional beclomethasone dipropionate to approximately half the dose of extrafine beclomethasone dipropionate. *Chest* 2002;121(6):1824-32.
6. Langley PC. The technology of metered-dose inhalers and treatment costs in asthma: a retrospective study of breath actuation versus traditional press-and-breathe inhalers. *Clin Ther* 1999;21(1):236-53.
7. Newman SP. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J Aerosol Med* 1995;8 Suppl 3:21-6S.
8. Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):102-8.
9. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyper-responsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(4):832-6.
10. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
11. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(4 Pt 1):890-9.
12. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
13. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-6.
14. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1252-7.
15. Jayasiri B, Perera C. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
16. National Heart, Lung, and Blood Institute, Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/> Date last updated: July 2007. Date last accessed, July 15, 2007.
17. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
18. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
19. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):465-72.
20. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
21. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):531-8.
22. Kamada AK, Szefer SJ, Martin RJ, Boushey HA, Chinchilli VM, Drazen JM, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. The Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1739-48.
23. Lee DK, Bates CE, Currie GP, Cowan LM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(3):253-8.
24. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5(9):1068-74.
25. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(26):1902-9.
26. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):827-32.

27. Ernst P, Baltzan M, Deschenes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27(6):1168-74.
28. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277(9):722-7.
29. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337(1):8-14.
30. Agertoft L, Larsen FE, Pedersen S. Posterior subcapsular cataracts, bruises and hoarseness in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1998;12(1):130-5.
31. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):571-9.
32. Simons FE, Persaud MP, Gillespie CA, Cheang M, Shuckett EP. Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993;342(8874):776-8.
33. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
34. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist afirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39(4):291-7.
35. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353(9146):57-62.
36. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206.
37. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of afirlukast trials. *Thorax* 2000;55(6):478-83.
38. Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, et al. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1232-9.
39. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1213-20.
40. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339(3):147-52.
41. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (4 Pt 1): 1187-94.
42. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral afirlukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1123-9.
43. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1862-8.
44. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319(7202):87-90.
45. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1): 578-85.
46. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58(3):211-6.
47. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58(3):204-10.
48. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ* 2003;327(7420):891.
49. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1088-95.
50. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120(2):423-30.
51. Ringdal N, Elira A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97(3):234-41.
52. Harrold LR, Patterson K, Andrade SE, Dube T, Go AS, Buist AS, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16:620-26
53. Reference deleted
54. Reference deleted
55. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2594-603.
56. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
57. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327(20):1420-5.
58. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144 (3 Pt 1):622-5.
59. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kalberg C, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):463-70.
60. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320(7246):1368-73.
61. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the

- dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-8.
62. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-24.
 63. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
 64. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, Krofta K, Ankerst J, Johansen B, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;123(5):1480-7.
 65. Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, Svensson K, Pauwels RA, O'Byrne PM. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):996-1001.
 66. Stolf SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):245-51.
 67. Rabe KF, Pizichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
 68. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
 69. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403-18.
 70. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
 71. Nelson JA, Strauss L, Skowronski M, Ciufo R, Novak R, McFadden ER, Jr. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1998;339(3):141-6.
 72. Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lotvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. *Eur Respir J* 1997;10(11):2484-9.
 73. van Noord JA, Smeets JJ, Raaijmakers JA, Bommer AM, Maesen FP. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur Respir J* 1996;9(8):1684-8.
 74. Newnham DM, McDevitt DG, Lipworth BJ. Bronchodilator sub-sensitivity after chronic dosing with formoterol in patients with asthma. *Am J Med* 1994;97(1):29-37.
 75. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26.
 76. Reference deleted.
 77. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343(8904):1006-8.
 78. Kidney J, Domingue M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1907-14.
 79. Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(6):813-8.
 80. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96(6):432-8.
 81. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):325-32.
 82. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
 83. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10(12):2754-60.
 84. Baba K, Sakakibara A, Yagi T, Niwa S, Hattori T, Koishikawa I, et al. Effects of theophylline withdrawal in well-controlled asthmatics treated with inhaled corticosteroid. *J Asthma* 2001;38(8):615-24.
 85. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respir Med* 1998;92(2):256-63.
 86. Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 87. Ahn HC, Lee YC. The clearance of theophylline is increased during the initial period of tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(6):587-91.
 88. Szefer SJ, Nelson HS. Alternative agents for anti-inflammatory treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 (4 Pt 2):S23-35.
 89. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
 90. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.
 91. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
 92. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
 93. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
 94. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583-93.
 95. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 96. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(5 Pt 1):688-700.

97. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996;39(11):1791-801.
98. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59(9):761-8.
99. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998;244(4):271-92.
100. Guillevin L, Pagnoux C, Mouthon L. Churg-strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25(5):535-45.
101. Kurosawa M. Anti-allergic drug use in Japan--the rationale and the clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1994;24(4):299-306.
102. Aaron SD, Dales RE, Pham B. Management of steroid-dependent asthma with methotrexate: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Med* 1998;92(8):1059-65.
103. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112(1):29-33.
104. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
105. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):509-14.
106. Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. Auranofin Multicenter Drug Trial. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(2):317-24.
107. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992;47(5):349-54.
108. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002997.
109. Kishiyama JL, Valacer D, Cunningham-Rundles C, Sperber K, Richmond GW, Abramson S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin for oral corticosteroid-dependent asthma. *Clin Immunol* 1999;91(2):126-33.
110. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):810-5.
111. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy* 1994;49(6):413-20.
112. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
113. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 1):401-5.
114. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1(8474):181-4.
115. Rowe BH, Edmonds ML, Spooner CH, Diner B, Camargo CA, Jr. Corticosteroid therapy for acute asthma. *Respir Med* 2004;98(4):275-84.
116. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324-7.
117. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
118. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49(6):545-8.
119. Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *N Engl J Med* 1996;334(21):1380-8.
120. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD001002.
121. Ernst E. Spinal manipulation for asthma: a systematic review of randomized clinical trials. *Respir Med* 2009;103:1791-5. Ernst E. Spinal manipulation for asthma: a systematic review of randomized clinical trials. *Respir Med* 2009;103:1791-5.
122. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, Belousova EG, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, Thien FC, Jenkins CR. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. *Thorax* 2006 Aug;61(8):651-6.
123. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J Asthma* 1997;34(6):443-67.
124. Pedersen S. Inhalers and nebulizers: which to choose and why. *Respir Med* 1996;90(2):69-77.
125. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.
126. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol-a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82(6):495-8.
127. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD000052.
128. Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132(6):976-82.
129. Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):773-80.
130. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(39):1-34.
131. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD002738.
132. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
133. Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003534.
134. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004109.

135. Reference 135 deleted.
136. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
137. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):540-6.
138. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354(19):1985-97.
139. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354(19):1998-2005.
140. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):521-35.
141. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1064-9.
142. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
143. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):178-83.
144. Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(2):143-8.
145. Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):469-73.
146. van Staa TP, Bishop N, Leufkens HG, Cooper C. Are inhaled corticosteroids associated with an increased risk of fracture in children? *Osteoporos Int* 2004;15(10):785-91.
147. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18(5):913-8.
148. Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, et al. Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):458-66.
149. Roux C, Kolta S, Desfougères JL, Minini P, Bidat E. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1): e706-13.
150. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348(9019):27-9.
151. Selroos O, Backman R, Forsen KO, Lofroos AB, Niemisto M, Pietinalho A, et al. Local side-effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids--a comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler. *Allergy* 1994;49(10):888-90.
152. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5(7):481-504.
153. Shaw L, al-Dlaigan YH, Smith A. Childhood asthma and dental erosion. *ASDC J Dent Child* 2000;67(2):102-6, 82.
154. Kargul B, Tanboga I, Erganli S, Karakoc F, Dagli E. Inhaler medication effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *J Clin Pediatr Dent* 1998;22(2):137-40.
155. Szeffler SJ, Phillips BR, Martine FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):233-42.
156. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr* 2005;147(2):213-20.
157. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116(2):360-9.
158. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
159. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998;133(3):424-8.
160. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, Nunez R, Gonzalez-Quintela A. Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(6):655-8.
161. Phipatanakul W, Cronin B, Wood RA, Eggleston PA, Shih MC, Song L, et al. Effect of environmental intervention on mouse allergen levels in homes of inner-city Boston children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92(4):420-5.
162. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138(5):694-8.
163. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):E48.
164. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):315-22.
165. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(5):423-8.
166. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(1):66-71.
167. Zimmerman B, D'Urzo A, Berube D. Efficacy and safety of formoterol Turbuhaler when added to inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(2):122-7.
168. Meijer GG, Postma DS, Mulder PG, van Aalderen WM. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):1887-92.
169. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):221-34.
170. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(5):391-8.
171. Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997;99(5):655-9.

172. Kat RM, Rachelefsky GS, Siegel S. The effectiveness of the short- and long-term use of crystallized theophylline in asthmatic children. *J Pediatr* 1978;92(4):663-7.
173. Bierman CW, Pierson WE, Shapiro GG, Furukawa CT. Is a uniform round-the-clock theophylline blood level necessary for optimal asthma therapy in the adolescent patient? *Am J Med* 1988;85(1B):17-20.
174. Pedersen S. Treatment of nocturnal asthma in children with a single dose of sustained-release theophylline taken after supper. *Clin Allergy* 1985;15(1):79-85.
175. Magnussen H, Reuss G, Jorres R. Methylxanthines inhibit exercise-induced bronchoconstriction at low serum theophylline concentration and in a dose-dependent fashion. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):531-7.
176. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304(2):71-5.
177. Brenner M, Berkowit R, Marshall N, Strunk RC. Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988;18(2):143-50.
178. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):297-301.
179. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van Der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):913-20.
180. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003558.
181. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
182. Armenio L, Baldini G, Bardare M, Boner A, Burgio R, Cavagni G, et al. Double blind, placebo controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child* 1993;68(2):193-7.
183. Kuusela AL, Marenk M, Sandahl G, Sanderud J, Nikolajev K, Persson B. Comparative study using oral solutions of bambuterol once daily or terbutaline three times daily in 2-5 year-old children with asthma. Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):194-201.
184. Zarkovic JP, Marenk M, Valovirta E, Kuusela AL, Sandahl G, Persson B, et al. One-year safety study with bambuterol once daily and terbutaline three times daily in 2-12 year-old children with asthma. The Bambuterol Multicentre Study Group. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(6):424-9.
185. Lonnerholm G, Foucard T, Lindstrom B. Oral terbutaline in chronic childhood asthma; effects related to plasma concentrations. *Eur J Respir Dis* 1984;134 Suppl:205-10S.
186. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. *Thorax* 1981;36(8):629-32.
187. Dinh Xuan AT, Lebeau C, Roche R, Ferriere A, Chaussain M. Inhaled terbutaline administered via a spacer fully prevents exercise-induced asthma in young asthmatic subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1989;17(6):506-13.
188. Fuglsang G, Hert B, Holm EB. No protection by oral terbutaline against exercise-induced asthma in children: a dose-response study. *Eur Respir J* 1993;6(4):527-30.
189. Bengtsson B, Fagerstrom PO. Extrapulmonary effects of terbutaline during prolonged administration. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31(6):726-32.
190. McDonald NJ, Bara AI. Anticholinergic therapy for chronic asthma in children over two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD003535.
191. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006 Aug;100(8):1297-306.
192. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, DiMango E, Fahy JV, Kraft M, Leone F, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Martin RJ, Pesola GR, Peters SP, Sorkness CA, Szefer SJ, Israel E; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Feb 1;175(3):228-34.
193. Gibson PG, Powell H, Ducharme FM. Differential effects of maintenance long-acting beta-agonist and inhaled corticosteroid on asthma control and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Feb;119(2):344-50.
194. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006 Aug 26;368(9537):744-53.
195. Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, Edwards LD, Klotzman M, Anderson WH, Dorinsky PM. Salmeterol response is not affected by beta2-adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Oct;118(4):809-16.
196. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006 Oct;61(10):1162-72.
197. Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, Potts JF, Kelly FJ, White PT, Burney PG. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax* 2007 Jun;62(6):483-90.
198. Manocha R, Marks GB, Kenchington P, Peters D, Salome CM. Sahaja yoga in the management of moderate to severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2002;57:110-5.
199. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A; IFWIN study team. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):754-62.
200. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, Decimo F, de Benedictis D, Capristo A. Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children. *Eur Respir J* 2006 Aug;28(2):291-5.
201. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Sep;97(3):397-401.
202. Bisgaard H, Le Roux P, Bjammer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006 Dec;130(6):1733-43.
203. Nelson H, Kemp J, Berger W, Corren J, Casale T, Dube L, Walton-Bowen K, LaVallee N, Stepanians M. Efficacy of ileuton controlled-release tablets administered twice daily in the treatment of moderate persistent asthma: a 3-month randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 Aug;99(2):178-84.
204. Watkins PB, Dube LM, Walton-Bowen K, Cameron CM, Kasten LE. Clinical pattern of ileuton-associated liver injury: results of a 12-month study in patients with chronic asthma. *Drug Saf* 2007;30(9):805-15.
205. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, Yancey S. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008 Jul 1;149(1):33-42.

206. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007 Dec 22;370(9605):2118-25.
207. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):302-8.
208. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007 Aug;62(8):943-8.
209. Pearlman DS, Rees W, Schaefer K, Huang H, Andrews WT. An evaluation of levalbuterol HFA in the prevention of exercise-induced bronchospasm. *J Asthma* 2007 Nov;44(9):729-33.
210. Holloway EA, West RJ. Integrated breathing and relaxation training (the Papworth method) for adults with asthma in primary care: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007 Dec;62(12):1039-42.
211. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1192-9.
212. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 1;178(3):218-24.
213. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, Beasley R. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy*. 2008 Sep;38(9):1451-8.
214. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, Thabane L, Cheng J, Schunemann HJ, Sears MR, Guyatt G. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 15;178(10):1009-16.
215. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006363
216. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al; T03 Asthma Investigators. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Apr 1;179(7):549-58.
217. Pogson ZE, Antoniak MD, Pacey SJ, Lewis SA, Britton JR, Fogarty AW. Does a low sodium diet improve asthma control? A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jul 15;178(2):132-8.
218. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, Tonascia J, Green RP, Strunk RC; CAMP Research Group. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. *Pediatrics*. 2008 Jul;122(1):e53-61.
219. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al.; CARE Network. A itromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Dec;122(6):1138-1144.e4.
220. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to long-acting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;374(9703):1754-64.
221. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-s Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009;136(2):507-18.
222. Ernst E. Homeopathy: what does the «best» evidence tell us? *Med J Aust* 2010;192(8):458-60.
223. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of Childhood Asthma with Anti-Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2): 6-45
224. Lemanske R, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Oamlizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002;110(5): e55-9.
225. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Fowler Taylor A, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clinical Immunol* 2009;124(6):1210-1216.
226. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, Payne DN, Wilson N, Tsartsali L, Rosenthal M, Balfour-Lynn IM, Nicholson AG, Bush A. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J*. 2009;34(5):1052-9.
227. Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009;64(12):1780-7
228. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):265-9.
229. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1005-15.
230. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD008418.

ГЛАВА 4

ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма оказывает выраженное влияние на пациентов, их семьи и общество. Хотя БА неизлечима, адекватное лечение и сотрудничество врача с пациентом и членами его семьи позволяет достигнуть контроля над заболеванием у большинства пациентов.

Задачами лечения БА являются:

- достижение и поддержание контроля над симптомами;
- поддержание нормального уровня активности, включая физические нагрузки;
- поддержание функции легких на нормальном или максимально приближенном к нормальному уровню;
- предупреждение обострений БА;
- предотвращение нежелательных эффектов противостатических препаратов;
- предупреждение смертей от БА.

Эти задачи лечения отражают представление о БА как о хроническом воспалительном заболевании дыхательных путей, для которого характерны повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов, одышки, заложенности в грудной клетке и кашля. По данным клинических исследований, терапия, направленная на подавление воспаления и устранение его последствий, а также лечение бронхоспазма и связанных с ним симптомов позволяют достигнуть контроля над БА. Кроме того, раннее устранение воздействий факторов риска, вызывающих сенсибилизацию дыхательных путей, может способствовать улучшению контроля над заболеванием и снижению потребности в лекарствах. Опыт ведения больных профессиональной БА показал, что длительное воздействие сенсибилизирующих агентов может приводить к необратимой бронхиальной обструкции.

Возможны различные подходы к ведению больных с БА, зависящие от доступности разных видов лечения, предпочтений врачей в разных странах и особенностей систем здравоохранения. Приведенные в данной главе рекомендации отражают современные научные представления о БА и, по возможности, основываются на данных контролируемых клинических исследований, ссылки на которые приводятся в тексте. Рекомендации по тем вопросам лечения БА, которые не изучались в специальных клинических исследованиях, основаны на данных обзоров литературы, клиническом опыте и мнении экспертов, участвовавших в создании этого руководства.

Рекомендации по ведению больных с БА сгруппированы в виде пяти взаимосвязанных компонентов.

1. Развитие сотрудничества между пациентом и врачом.
2. Выявление факторов риска и уменьшение их воздействия.
3. Оценка состояния, лечение и мониторинг БА.
4. Лечение обострений БА.
5. Особые случаи.

КОМПОНЕНТ 1: РАЗВИТИЕ СОТРУДНИЧЕСТВА МЕЖДУ ПАЦИЕНТОМ И ВРАЧОМ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для успешного лечения БА необходимо развитие сотрудничества между пациентом с БА и медицинским работником(ами) (а также с родителями или лицами, осуществляющими уход за ребенком, в случае БА у детей).
- Целью такого сотрудничества является управляемое самоведение, т.е. создание пациенту с БА условий для контроля собственного состояния под руководством лечащего врача.
- Такое сотрудничество формируется и укрепляется по мере того как пациент и его лечащий врач обсуждают и согласовывают цели лечения, разрабатывают и записывают индивидуальный план самоведения (включающий самостоятельную оценку состояния пациентом) и периодически оценивают результаты лечения и уровень контроля над БА.
- Обучение больных должно служить неотъемлемой частью любых контактов между медицинскими работниками и пациентами, причем это справедливо для пациентов любого возраста.
- Индивидуальные планы действий при БА помогают пациентам корректировать свою терапию в ответ на изменение уровня контроля над БА, выявленное по изменению выраженности симптомов и/или ПСВ; такая коррекция производится в соответствии с ранее разработанными и утвержденными врачом письменными инструкциями.

ВВЕДЕНИЕ

Для успешного лечения БА необходимо развитие сотрудничества между пациентом с БА и медицинским работником(ами), а также с родителями или лицами, осуществляющими уход за ребенком, в случае БА у детей. Цель такого сотрудничества – дать возможность пациенту с БА приобретать знания, навыки и уверенность в важности личного участия в лечении своего заболевания. Такое сотрудничество формируется и укрепляется по мере того как пациент и его лечащий врач обсуждают и согласовывают цели лечения, разрабатывают и записывают индивидуальный план самоведения (включающий самостоятельную оценку состояния па-

Таблица 4.1-1. Важнейшие элементы сотрудничества между врачом и пациентом с целью достижения управляемого самоведения при БА

- Обучение пациентов.
- Совместное определение целей.
- Мониторирование своего состояния. Пациента обучают улавливать оценку уровня контроля над БА с интерпретацией основных симптомов заболевания.
- Регулярная оценка врачом уровня контроля над БА, необходимости в пересмотре терапии и навыков пациента.
- Письменный план действий. Пациенту предоставляют письменные инструкции, какие лекарственные препараты следует принимать постоянно, а какие – по потребности и как изменять терапию в ответ на ухудшение контроля над БА.
- Мониторирование своего состояния совмещено с письменными инструкциями по самоведению как при длительной поддерживающей терапии БА, так и при лечении обострений БА.

Таблица 4.1-2. Обучение и сотрудничество между врачом и пациентом

Цель: обеспечить пациента с БА, членов его семьи и других лиц, осуществляющих уход, необходимой информацией и научить их, как поддерживать хорошее состояние пациента и корректировать терапию в соответствии с планом лечения, разработанным вместе с врачом.

Основные компоненты:

- ☐ акцент на развитии сотрудничества;
- ☐ признание того, что это непрерывный процесс;
- ☐ обмен информацией;
- ☐ всестороннее обсуждение ожидаемых результатов;
- ☐ обсуждение страхов и опасений.

Обеспечить специальной информацией, обучением и рекомендациями по следующим вопросам:

- ☐ диагностика;
- ☐ разница между препаратами неотложной помощи и препаратами, контролирующими течение заболевания;
- ☐ потенциальные побочные эффекты лекарственных препаратов;
- ☐ использование ингаляционных устройств;
- ☐ профилактика симптомов и обострений;
- ☐ признаки, позволяющие предположить, что течение БА ухудшается, и действия, которые необходимо предпринять;
- ☐ способы мониторингования БА;
- ☐ как и когда необходимо обращаться за медицинской помощью.

Кроме того, пациента необходимо обеспечить:

- ☐ планом управляемого самоведения;
- ☐ регулярным руководством, повторными осмотрами, поощрением и поддержкой.

циентом) и периодически оценивают результаты лечения и уровень контроля над БА (табл. 4.1-1).

Такой подход получил название управляемого самоведения. Показано, что его использование позволяет снизить болезненность БА как у взрослых, так и у детей (**уровень доказательности А**). Было разработано большое количество специальных систем управляемого самоведения [1–10] для использования в разных лечебных учреждениях и ситуациях: в амбулаторных условиях [1, 4, 6], больницах [2, 3, 7, 10], отделениях неотложной помощи [8], при мониторинговании на дому с помощью Интернета [340, 372] и мобильных телефонов [395]; показано, что это позволяет достичь успеха в улучшении контроля БА. Программы самоведения проверены в различных группах, включая муниципальных медицинских работников [371], беременных женщин с БА [11], детей и подростков [12, 13], а также в популяциях с разнообразным расовым составом [14].

Управляемое самоведение может подразумевать разные степени независимости: от самостоятельного лечения, при котором пациент может изменять терапию по утвержденному письменному плану, но без обсуждения с лечащим врачом, до лечения под руководством врача, при котором пациенты следуют письменному плану, но большинство существенных изменений согласовывают с лечащим врачом во время плановых или внеплановых визитов. Значение образования пациентов и стратегий самоведения при БА оценивалось в Кокрановских систематических обзорах [13, 15–18].

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Обучение больных должно служить неотъемлемой частью любых контактов между медицинскими работниками и пациентами, причем это справедливо для пациентов любого возраста. Хотя при лечении детей младшего возраста главными объектами для обучения являются родители или лица, осуществляющие уход за ребенком, уже начиная с трехлетнего возраста ребенка можно научить простым навыкам контроля над БА. В подростковом возрасте у пациентов может возникать характерное для этого периода нежелание выполнять рекомендации врача; эти трудности можно преодолеть путем обучения подростка в составе группы ровесников в дополнение к обучению лечащим врачом [12], но региональные особенности и уровень развития детей могут влиять на конечные результаты таких программ [373].

В табл. 4.1-2 представлены основные компоненты образовательных программ для больных БА. Каждому пациенту могут потребоваться свои навыки и объем информации; аналогичные различия существуют в способностях и уровне ответственности пациентов. Поэтому все пациенты должны получить ключевую информацию, навыки и умения, но большая часть обучения должна быть индивидуализирована и проводиться поэтапно. Для закрепления полезных изменений в поведении пациентов необходима социальная и психологическая поддержка.

Хорошее взаимопонимание является необходимой основой для последующего хорошего комплайенса (соблюдения пациентом рекомендаций врача) [19–22] (**уровень доказательности В**). Достичь хорошего взаимопонимания с пациентом помогут следующие ключевые факторы [23]:

- благожелательная манера поведения (дружелюбие, юмор и внимательное отношение);
- вовлечение пациента в диалог;
- одобрение и ободрение пациента;
- сочувственное отношение к тревожащим пациента проблемам, их обсуждение с целью устранения тревоги;
- предоставление информации, необходимой конкретному пациенту;
- установление общих целей;
- обратная связь и проверка.

Обучение медицинских работников, направленное на улучшение навыков общения, может привести к существенному улучшению результатов лечения, включая возрастающую удовлетворенность пациентов, улучшение их состояния и снижение обращаемости за медицинской помощью. Причем эти результаты могут быть достигнуты без увеличения продолжительности консультаций [24]. В исследованиях также показано, что *пациентов можно обучить получать больший эффект от врачебных консультаций*. У пациентов, обученных более четко доносить информацию до врача, умеющих использовать методы поиска информации и проверять свое понимание слов врача, отмечалось достоверное улучшение комплайенса (выполнения рекомендаций) и общего состояния здоровья [25]. Для передачи знаний об отдельных вопросах респираторной медицины (например, обучение самоведению при БА) можно привлекать и тренировать инструкторов без медицинского образования, при этом достигаются результаты, сопоставимые с теми, которые достигаются средним медицинским персоналом первичного звена [362] (**уровень доказательности В**).

Первое обращение к врачу

В начале консультации пациенту с БА необходимо предоставить информацию о заболевании и краткие сведения об имеющихся методах лечения, обоснование рекомендуемых конкретных терапевтических вмешательств, стратегии исключения воздействия факторов, провоцирующих появление симптомов БА [374]. Возможна демонстрация разных типов ингаляторов и вовлечение пациента в выбор наиболее подходящего для него ингалятора. Изображения некоторых типов ингаляторов и способы их использования приведены на веб-сайте GINA (<http://www.ginasthma.org>). Критерии первичного выбора ингалятора включают доступность и стоимость ингалятора, наличие у пациента соответствующих навыков и предпочтения врача и пациента [26–28]. Необходимо дать пациенту возможность высказаться о том, чего он ожидает от заболевания и терапии. Следует дать открытую оценку того, насколько реальны эти ожидания, и согласовать конкретные задачи терапии.

На первом визите вербальную информацию следует дополнить предоставлением печатных материалов или

рисунков [29, 30], иллюстрирующих особенности заболевания и лечения. На веб-сайте GINA (<http://www.ginasthma.org>) имеются обучающие материалы для пациентов, а также ссылки на некоторые сайты, посвященные БА. Пациенту и членам его семьи следует предложить записывать любые вопросы, которые могут возникнуть в процессе ознакомления с этими материалами или в результате визита; на следующем визите необходимо уделить время для ответа на эти вопросы.

Индивидуальные планы действий при бронхиальной астме

Индивидуальные планы действий при БА помогают пациентам корректировать свою терапию в ответ на изменение уровня контроля над БА, выявленное по изменению выраженности симптомов и/или ПСВ; такая коррекция производится в соответствии с ранее разработанными и утвержденными врачом письменными инструкциями [28, 31, 32].

Наилучшие результаты были достигнуты в тех случаях, когда одновременно использовали все перечисленные элементы: обучение, мониторинг своего состояния, регулярную оценку состояния врачом и управляемое самоведение с использованием письменного индивидуального плана действий (**уровень доказательности А**). В рамках этих исследований эффекты были также сильнее выражены, когда предусматривалось увеличение дозы ИГКС и добавление таблетированных ГКС как индивидуальными планами действий, так и планами, основанными на пикфлоуметрии, если последние были ориентированы на наилучшие личные показатели, а не на процент от должной ПСВ [396]. У пациентов на 1/3–2/3 снижались частота госпитализаций, обращений за неотложной помощью, незапланированных визитов к врачу, число пропущенных рабочих дней и ночных пробуждений. По оценкам, внедрение программы самоведения у 20 пациентов позволяет предотвратить одну госпитализацию, а успешное выполнение этой программы у восьми пациентов позволяет предотвратить одно обращение за неотложной помощью [16–18, 23]. Менее интенсивные вмешательства, включающие обучение самоведению, но без использования письменных планов действий, менее эффективны [15]. Эффективность вмешательства не зависела от того, сами ли пациенты корректировали терапию в соответствии с индивидуальным письменным планом, или эти изменения делал врач [15] (**уровень доказательности В**). Таким образом, структурированная программа регулярной врачебной проверки обеспечивает достижение хороших результатов даже у таких пациентов, которые не способны к управляемому самоведению. Хотя интерактивные компьютерные программы обучения пациентов с БА могут улучшить знания пациентов о БА и ее симптомах, их влияние на объективные клинические результаты менее существенно [353].

Примеры утвержденных планов самоведения можно найти на нескольких веб-сайтах: <http://www.asthma.org.uk> (Национальная кампания по борьбе с БА в Великобритании – UK National Asthma Campaign Plan), <http://www.nhlbiupport.com/asthma/index.html> (Междуна-

Таблица 4.1-3. Пример содержания плана действий по поддержанию контроля над БА

Ваша регулярная терапия:

1. Каждый день принимайте _____
2. Перед физической нагрузкой примите _____

КОГДА СЛЕДУЕТ УВЕЛИЧИТЬ ОБЪЕМ ТЕРАПИИ

Оцените ваш уровень контроля над БА

За последнюю неделю вы отмечали:

- симптомы БА в дневное время более 2 раз?
- ограничения активности или физических нагрузок из-за БА?
- ночные пробуждения из-за БА?
- потребность в вашем [препарат неотложной помощи] более 2 раз?
- значения ПСВ (если вы следите за ПСВ) менее _____?

Нет	Да
Нет	Да
Нет	Да
Нет	Да
Нет	Да

Если вы ответили **ДА** на три вопроса или более, у вас отсутствует контроль над БА, и может потребоваться увеличение объема терапии.

КАК УВЕЛИЧИВАТЬ ОБЪЕМ ТЕРАПИИ

УВЕЛИЧИВАЙТЕ объем терапии в соответствии с указанными рекомендациями и ежедневно оценивайте улучшение:

_____ [впишите препараты и дозы для увеличения объема терапии]

Продолжайте это лечение в течение _____ дней [укажите число дней]

КОГДА СЛЕДУЕТ ПОЗВОНИТЬ ВРАЧУ/В КЛИНИКУ

Позвоните вашему лечащему врачу/в клинику: _____ [впишите номера телефонов]

Если ваше состояние не улучшится через _____ дней [укажите число дней]

_____ [строки для дополнительных инструкций, заполняются по выбору]

ВНЕЗАПНАЯ/ТЯЖЕЛАЯ ПОТЕРЯ КОНТРОЛЯ

Если:

- ✓ вы отмечаете тяжелую одышку, так что можете разговаривать только короткими предложениями;
- ✓ у вас развился тяжелый приступ БА, и вы чувствуете страх;
- ✓ вы нуждаетесь в вашем препарате неотложной помощи чаще чем через каждые 4 ч, и улучшение отсутствует;

то:

- 1) сделайте 2–4 ингаляции _____ [препарат неотложной помощи];
- 2) примите _____ мг _____ [пероральный ГКС];
- 3) обратитесь за медицинской помощью: в _____; по адресу _____; телефон: _____;
- 4) продолжайте принимать ваш _____ [препарат неотложной помощи], пока не получите медицинскую помощь.

родный план лечения БА «Зональная система» – International Asthma Management Plan «Zone System»), <http://www.asthmanz.co.nz> (Новозеландская система «Кредитная карта» – New Zealand «Credit Card» System).

В табл. 4.1-3 приведен пример плана действий по поддержанию контроля над заболеванием у пациентов с БА.

Последующее наблюдение и коррекция терапии

Визиты последующего наблюдения проводятся через регулярные промежутки времени. Во время таких визитов обсуждаются вопросы пациента и рассматриваются любые проблемы, которые могли возникнуть с течением БА и ее начальной терапией. Следует при каждом визите предлагать пациентам продемонстрировать технику использования ингалятора, и если она неправильна, то поправлять пациента и повторно проверять [33, 375]. Во время рассматриваемых визитов также проверяется приверженность пациента (комплаенс) плану терапии и рекомендациям по уменьшению воздействия факторов риска. Если пациенту предлагалось вести дневник симптомов (и ПСВ, если ее измерение проводится), то эти записи также должны регулярно проверяться. После начального периода обучения частота оценки симптомов и ПСВ отчасти зависит от уровня контроля над БА у конкретного пациента. Рутинные визиты последующего наблюдения могут быть эффективно использованы для проверки письменного плана самоведения и его понимания пациентом [354]. Также следует проверить информацию, имеющуюся у пациента после обучения; при необходимости проводится дополнительное обучение. Применение односторонней памяти для врача способно улучшить обеспечение детей с БА профилактической помощью во время визитов к врачу [341]. Последующее дистанционное медицинское наблюдение, по-видимому, не дает преимуществ при БА легкого течения, но может

Таблица 4.1-4. Факторы, обуславливающие несоблюдение назначений

Факторы, связанные с лекарственными препаратами	Факторы, не связанные с лекарственными препаратами
Трудности в использовании ингалятора	Непонимание или отсутствие инструкций
Неудобный режим приема (например, четыре раза в день или необходимость приема нескольких лекарств)	Боязнь побочных эффектов
Побочные эффекты	Недовольство врачом
Стоимость лекарственных препаратов	Неожиданно возникшие/необсужденные страхи или тревоги
Неприятное отношение к лекарственной терапии	Неоправданные ожидания
Отдаленность аптек	Недостаточное наблюдение, обучение и врачебный контроль
	Раздражение по поводу своего состояния или соответствующего лечения
	Недооценка тяжести заболевания
	Культурные аспекты
	Нежелание показаться больным
	Забывчивость или самоуспокоенность
	Отношение к заболеванию
	Религиозные аспекты

принести пользу для больных тяжелой БА с риском госпитализации [397].

Улучшение соблюдения врачебных назначений

Несмотря на то что были разработаны меры по усилению соблюдения врачебных назначений [363], в исследованиях, включавших взрослых и детей с БА [34], было показано, что примерно 50% пациентов, которым была назначена длительная терапия, не принимали препаратов согласно назначениям по крайней мере в течение части времени исследования. Обеспокоенность пациента побочными эффектами ИГКС (реальными или ощущаемыми) может влиять на соблюдение врачебных назначений [342]. Несоблюдение назначений можно определить эмпирически как неудачу реализации плана лечения, который следовало выполнять как было согласовано ранее между пациентом и лечащим врачом. Несоблюдение назначений может быть установлено путем мониторинга (учета) назначений (рецептов), подсчета таблеток или измерения уровня лекарственных препаратов в крови, но на клиническом уровне несоблюдение назначений лучше всего устанавливается путем опроса пациента о лечении, причем вопросы должны быть построены так, чтобы по ответам можно было подтвердить или отвергнуть подозрения о неполном соблюдении назначений (например, «Для того чтобы мы могли спланировать лечение, не могли бы вы мне сказать, как часто вы в действительности принимаете препарат?»). Применение кратких вопросников может помочь выявлению плохого соблюдения врачебных назначений [376]. Само по себе предоставление клиницистам информации о соблюдении врачебных назначений не улучшает использование ИГКС у пациентов с БА, если только клиницисты не уделяют достаточного внимания данному вопросу с учетом особенностей применения этих препаратов [398]. В табл. 4.1-4 представлены специфические лекарственные и нелекарственные факторы, обуславливающие несоблюдение назначений.

Самоведение детей

Дети с БА должны знать, какие меры следует принимать (с помощью родителей или лиц, осуществляющих уход) для лечения своего заболевания. Показано, что проведение простых образовательных программ (целью которых являлось обучение навыкам самоведения) у де-

тей, госпитализированных по поводу БА, позволило значительно снизить частоту повторных госпитализаций и осложнений [13]. По данным систематического обзора, программы для обучения методам самоведения у детей и подростков обеспечивали улучшение функции легких и ощущения самостоятельного контроля над заболеванием, снижали частоту пропусков школы, число дней с ограниченной активностью и число обращений за неотложной помощью [13, 343]. Для детей планы самоведения, основанные на симптомах, более эффективны, чем планы, основанные на пикфлоуметрии [355]. Обучение детей с БА на базе школ улучшает знания о БА, самостоятельность и поведенческие навыки самоведения БА [377]. Исчерпывающая программа обучения подростков с БА на базе школ и педагогическая детализация для их лечащих врачей позволили значительно улучшить клинические показатели больных БА, включая снижение числа госпитализаций [399].

ОБРАЗОВАНИЕ ДРУГИХ ЛИЦ

Образование населения в области БА может помочь в том смысле, что оно дает возможность гражданам распознать симптомы БА и их осложнения, побуждает тех из них, кто страдает БА, обратиться за медицинской помощью и следовать их программам лечения. Большая осведомленность о БА также приведет к уменьшению чувства ущербности и поможет рассеять неправильные представления об этой болезни, которые могут иметь место.

Специальные программы, посвященные БА и ее лечению, должны быть предложены школьным учителям и инструкторам физического воспитания; многие организации выпускают соответствующие материалы. Школы могут нуждаться в рекомендациях по улучшению окружающей среды и качества воздуха для детей с БА [35]. Целесообразно обеспечить работодателям доступ к ясным рекомендациям относительно БА. Полезным также является распространение знаний о БА среди работодателей – большинство профессий подходят для тех, кто страдает БА, в той же степени, что и для тех, кто не страдает этим заболеванием, однако возможны некоторые обстоятельства, при которых необходимо соблюдать осторожность.

КОМПОНЕНТ 2: ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА И УМЕНЬШЕНИЕ ИХ ВОЗДЕЙСТВИЯ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Медикаментозное лечение больных с подтвержденной БА является высокоэффективным методом контроля симптомов и улучшения качества жизни. Однако необходимо при любой возможности принимать меры для предотвращения развития БА, симптомов БА или обострений БА путем уменьшения или устранения воздействия факторов риска.
- В настоящее время существует лишь небольшое количество мероприятий, которые можно рекомендовать для профилактики БА, так как в развитии этого заболевания участвуют сложные и до конца не выясненные механизмы.
- Обострения БА могут быть вызваны многими факторами риска, которые иногда называют триггерами; к их числу относят аллергены, вирусные инфекции, поллютанты и лекарственные препараты.
- Уменьшение воздействия на пациента некоторых категорий факторов риска позволяет улучшить контроль над БА и снизить потребность в лекарствах.
- Раннее выявление профессиональных сенситизаторов и предупреждение любого последующего их воздействия на сенситизированных пациентов являются важными компонентами лечения профессиональной БА.

ВВЕДЕНИЕ

Хотя медикаментозное лечение больных с подтвержденной БА является высокоэффективным методом контроля симптомов и улучшения качества жизни, необходимо при любой возможности принимать меры для предотвращения развития БА, симптомов БА или обострений БА путем уменьшения или устранения воздействия факторов риска [36]. В настоящее время существует лишь небольшое количество мероприятий, которые можно рекомендовать для профилактики БА, так как в развитии этого заболевания участвуют сложные и до конца не выясненные механизмы. Интенсивные исследования в этом направлении продолжаются; однако до разработки эффективных мер профилактики БА основные усилия должны быть направлены на предотвращение симптомов и приступов БА.

ПРОФИЛАКТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Мероприятия по профилактике БА могут быть направлены на предупреждение аллергической сенситизации (т.е. развития атопии, которая, вероятно, играет наиболее важную роль в развитии БА в пренатальном и перинатальном периодах) или на профилактику развития БА у сенситизированных пациентов.

Единственным доказанным и признанным вмешательством, способным предупредить развитие БА, является отказ матери от курения во время беременности или после рождения ребенка.

Аллергическая сенситизация может развиваться в пренатальном периоде [37, 38]. В настоящее время не имеется достаточных данных о критической дозе и периоде воздействия аллергена, чтобы обосновать вмешательство в этот процесс; поэтому отсутствуют какие-либо рекомендации по профилактике пренатальной аллергической сенситизации. Маловероятно, что назначение гипоаллергенной диеты беременным женщинам из группы высокого риска может значительно снизить риск рождения ребенка с атопией [39]. Более того, такая диета может нанести вред питанию матери и плода.

Значение питания, в особенности грудного вскармливания, для развития БА изучалось в многочисленных исследованиях. В целом показано, что у детей, вскармливавшихся детским питанием на основе цельного коровьего молока или соевого белка, частота свистящих хрипов в раннем детстве была выше, чем у детей, получавших грудное молоко [40]. Вскармливание только грудным молоком в первые месяцы жизни сопровождалось более низкой заболеваемостью БА у детей [41].

Рассмотрение противоречивых данных за и против «гигиенической гипотезы» развития БА привело к предположению о том, что стратегии профилактики аллергической сенситизации должны быть направлены на перестройку иммунного ответа новорожденных в сторону Th1-зависимого, неаллергического ответа или на модуляцию регуляторных Т-клеток [42], однако подобные стратегии пока не вышли из области гипотез и требуют проведения дальнейших исследований. Также не выяснена роль пробиотиков в профилактике аллергии и БА [43]. В нескольких исследованиях было показано, что контакт с кошками снижает риск развития атопии [44].

Воздействие табачного дыма в пренатальном и постнатальном периодах сопровождается вредными эффектами, в частности замедленным развитием легких [45] и повышенным риском развития у детей заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами [46]. Хотя убедительные доказательства того, что курение матери во время беременности влияет на риск аллергической сенситизации, отсутствуют [47], пассивное курение увеличивает риск аллергической сенситизации у детей [47, 48]. Курение матери во время беременности и после рождения ребенка влечет за собой неже-

лательные последствия [49]. Беременным женщинам и родителям маленьких детей следует рекомендовать отказ от курения (**уровень доказательности В**).

Даже после аллергической сенсibilизации пациента теоретически существует возможность предотвратить развитие собственно БА. В настоящее время продолжают исследования возможностей антагонистов H₁-рецепторов (антигистаминных препаратов) [50, 51] или аллергенспецифической иммунотерапии [52, 53] для профилактики развития БА у детей с другими атопическими заболеваниями; пока эти мероприятия не следует рекомендовать для широкого применения.

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ И ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Обострения БА могут быть вызваны многими факторами риска, которые иногда называют триггерами [400]; к их числу относят аллергены, вирусные инфекции, поллютанты и лекарственные препараты. Уменьшение воздействия на пациента некоторых из этих факторов риска (например, отказ от курения, уменьшение воздействия пассивного курения, уменьшение или исключение воздействия профессиональных факторов, вызывающих симптомы БА, отказ от продуктов, пищевых добавок или лекарственных препаратов, вызывающих симптомы БА) улучшает контроль над БА и снижает потребность в лекарственных препаратах. Также следует по возможности избегать других факторов риска (например, аллергенов, вирусных инфекций и воздействия поллютантов). Многие пациенты реагируют на разнообразные факторы, широко распространенные в окружающей среде; поэтому полное исключение контакта с этими факторами обычно невозможно и слишком сильно ограничивает жизнь пациентов. Поэтому важную роль играют лекарственные препараты для поддержания контроля над БА, так как хороший контроль над БА сопровождается снижением чувствительности пациентов к факторам риска. Вероятность обострений у пациентов с хорошо контролируемой БА меньше, чем у тех, у которых БА плохо контролируется [364].

Аллергены помещений

К многочисленным источникам аллергенов в жилых помещениях относятся домашние клещи, покрытые шерстью животные, тараканы и грибы. Однако данные об эффективности влияния мероприятий по обеспечению гипоаллергенного окружения и уменьшению воздействия аллергенов в домашних условиях на уменьшение частоты симптомов БА противоречивы [54, 55]. Большинство вмешательств, применявшихся по отдельности, не позволило существенно снизить аллергенную нагрузку и не привело к клиническому улучшению [55–57]. Вероятно, ни одно из вмешательств не является одновременно эффективным и рентабельным. Тем

не менее имеются данные, что в городских районах у детей с атопической БА индивидуальные комплексные мероприятия по удалению аллергенов в домах привели к уменьшению воздействия аллергенов помещений и к снижению болезненности, обусловленной БА [58]. Необходимо проведение дальнейших исследований с более высокой статистической мощностью и высоким уровнем дизайна для оценки эффективности комплексных мероприятий по уменьшению контактов с аллергенами в больших группах пациентов.

Домашние клещи. Аллергия к клещам домашней пыли представляет собой глобальную проблему для здоровья людей [59]. Клещи живут и размножаются в различных участках дома, поэтому снижение их численности затруднительно, а полное уничтожение невозможно (табл. 4.2-1). Ни одно из отдельно взятых мероприятий не может уменьшить воздействие аллергенов клещей; применение отдельных химических и физических методов по снижению концентрации аллергенов клеща не позволяет снизить частоту симптомов бронхиальной БА у взрослых [55, 60–62] (**уровень доказательности А**). В одном исследовании было показано, что использование чехлов для матрасов позволило не несколько уменьшить бронхиальную гиперреактивность у детей [63] (**уровень доказательности В**). Был предложен комплексный подход, включавший использование чехлов, удаление пыли и уничтожение очагов обитания клещей с благоприятным для них микроклиматом; однако уменьшение частоты симптомов БА с помощью такого подхода достигалось только в популяциях детей в детских домах, в условиях действия специфических факторов риска [58] (**уровень доказательности В**), поэтому эти мероприятия не рекомендованы для повсеместного применения.

Животные, покрытые шерстью. Невозможно полностью избежать контакта с аллергенами домашних животных, так как эти аллергены вездесущи и обнаруживаются во многих местах вне дома [64], в том числе в школах [65], общественном транспорте и зданиях, в которых никогда не содержали животных [66]. Следует поощрять удаление домашних животных, однако даже после удаления может потребоваться много месяцев для снижения уровня аллергенов в доме [67]. Клиническая эффективность этих и других мероприятий остается невыясненной (см. табл. 4.2-1).

Тараканы. Элиминационные мероприятия включают уничтожение условий для жизнедеятельности тараканов (заделывание щелей и трещин в штукатурке и напольных покрытиях, контроль влажности, уменьшение доступа к пище) или их миграции (шпаклевка «входных ворот» – дыр в обоях и вокруг дверей), химическую дезинсекцию и установку ловушек. Однако эти меры способны лишь частично удалить остаточные аллергены [68] (**уровень доказательности С**).

Грибы. Показано, что контакт с грибами может сопровождаться обострениями БА; наилучшим способом снижения количества грибных спор является удаление или очистка покрытых плесенью предметов [69]. В тропическом и субтропическом климате благодаря кон-

Таблица 4.2-1. Эффективность элиминационных мероприятий в отношении некоторых аллергенов помещений*

Мероприятие	Доказательства влияния на уровень аллергена	Доказательства клинической эффективности
Клещи домашней пыли		
Использование непроницаемых чехлов для постельных принадлежностей	Некоторые	Отсутствуют (у взрослых) Некоторые (у детей)
Стирка постельных принадлежностей при высокой температуре (55–60°C)	Некоторые	Отсутствуют
Замена ковровых покрытий настилкой полов	Некоторые	Отсутствуют
Применение акарицидов и/или дубильной кислоты	Слабые	Отсутствуют
Уменьшение количества предметов, способных собирать пыль	Отсутствуют	Отсутствуют
Использование пылесосов с интегральным HEPA-фильтром и двойным пылесборником	Слабые	Отсутствуют
Устранение мягких игрушек или их замораживание/стирка при высокой температуре	Отсутствуют	Отсутствуют
Домашние животные		
Удаление кошки/собаки из дому	Слабые	Отсутствуют
Содержание домашнего животного не в основных жилых помещениях/спальнях	Слабые	Отсутствуют
Использование очистителей воздуха с HEPA-фильтром	Некоторые	Отсутствуют
Мытье животных	Слабые	Отсутствуют
Замена ковровых покрытий настилкой полов	Отсутствуют	Отсутствуют
Использование пылесосов с интегральным HEPA-фильтром и двойным пылесборником	Отсутствуют	Отсутствуют

* Адаптировано из Custovic A., Wijk R.G. [60].

денсации воды и повышенной влажности грибок может расти на стенах дома. Во избежание этого стены можно покрыть кафельной плиткой или очищать по мере необходимости. Для снижения влажности до уровня <50% можно использовать кондиционеры и осушители возду-

ха, которые также отфильтровывают крупные грибковые споры. Однако установлено, что кондиционирование воздуха и установка герметически закрывающихся окон может сопровождаться повышением уровня аллергенов грибов и клещей домашней пыли [70].

Внешние аллергены

Полностью избежать контакта с такими внешними аллергенами, как пыльца и плесень, невозможно. Их воздействие можно уменьшить, закрывая окна и двери, оставаясь в помещении в период максимальной концентрации в воздухе пыльцы или плесневых спор и, по возможности, используя кондиционеры. В некоторых странах информация об уровне аллергенов в воздухе передается с помощью радио, телевидения и Интернета. Эффект таких мероприятий оценить трудно.

Воздушные поллютанты помещений

Самой важной мерой снижения загрязненности воздуха является исключение активного и пассивного курения. Пассивное курение увеличивает частоту и тяжесть симптомов у детей, страдающих БА. Родители детей с БА (или лица, осуществляющие уход за детьми) должны сами не курить и не позволять курить другим в комнатах, где бывают дети. Помимо увеличения выраженности симптомов БА и ухудшения функции легких в отдаленном периоде, активное курение сопровождается снижением эффективности ингаляционных и системных ГКС [71, 72] (**уровень доказательности В**). У пациентов с БА, которые курят и не получают терапии ИГКС, легочная функция снижается сильнее, чем у некурящих больных БА [378], поэтому всем курящим пациентам с БА следует настоятельно советовать бросить курить.

Другими важными воздушными поллютантами помещений являются окись и двуокись азота, угарный и углекислый газ, двуокись серы, формальдегид и биологические вещества, такие как эндотоксин [73]. Установка незагрязняющих, более эффективных устройств обогрева (тепловой насос, горелка для древесных гранул, газовая печь) жилищ детей с БА существенно не улучшает легочную функцию, но значительно уменьшает симптомы БА, пропуски школьных занятий, потребность в медицинской помощи и лекарственных препаратах [365].

Внешние воздушные поллютанты

Данные нескольких исследований позволили предположить, что внешние поллютанты вызывают увеличение выраженности симптомов БА [74, 356] и, возможно, усиливают действие аллергенов [75]. Показано, что повышение степени загрязненности воздуха сопровождается резким увеличением частоты обострений БА. Причиной этого могло быть общее увеличение уровней поллютантов или повышение концентраций специфических аллергенов, к которым сенсibilизированы пациенты [76–78]. В большинстве эпидемиологических исследований была выявлена четкая взаимосвязь уровней воздушных поллютантов – озона, окислов азо-

та, аэрозолей кислот и взвесей твердых частиц – с симптомами или обострениями БА. Иногда в результате погодных и атмосферных условий (например, при грозе [79]) создаются предпосылки к развитию обострений БА вследствие участия различных механизмов, в том числе увеличения запыленности и загрязнения воздуха, роста концентрации вдыхаемых аллергенов, изменений влажности и температуры.

У пациентов с контролируемой БА обычно отсутствует необходимость избегать неблагоприятных условий внешней среды. Больные с плохо контролируемой БА должны выполнять некоторые рекомендации для уменьшения воздействия неблагоприятных внешних условий: воздерживаться от интенсивной физической нагрузки в холодную погоду, при пониженной атмосферной влажности или высоком уровне загрязнения воздуха; избегать курения и помещений, в которых курят; оставаться в кондиционируемом помещении.

Профессиональные аллергены

Профессиональные аллергены являются причиной значительной доли заболеваемости БА у взрослых [357]. Раннее выявление профессиональных сенсибилизаторов и предупреждение любого последующего их воздействия на сенсибилизированных пациентов являются важными компонентами лечения профессиональной БА (**уровень доказательности В**). После сенсибилизации к профессиональному аллергену контакт даже с чрезвычайно малыми количествами аллергена может вызывать развитие обострений, тяжесть которых будет нарастать. Попытки уменьшить воздействие профессиональных аллергенов оказались достаточно успешными, особенно в промышленных условиях, и некоторые мощные сенсибилизаторы (например, соевое, касторовое масло) были заменены менее аллергенными веществами [80] (**уровень доказательности В**). Предотвращение сенсибилизации к латексу стало возможным благодаря производству гипоаллергенных перчаток, которые внутри не содержат талька и имеют низкое содержание аллергенов [81, 82] (**уровень доказательности С**). Использование гипоаллергенных перчаток экономически эффективно, несмотря на их более высокую стоимость по сравнению с обычными.

Пищевые продукты и добавки

Пищевая аллергия причиной обострения БА служит редко – главным образом, у детей младшего возраста. Не следует рекомендовать исключение какого-либо продукта, если не доказано (обычно с помощью пищевой пробы), что он вызывает аллергическую реакцию [83]. В случае доказанной аллергии на пищевой продукт исключение этого продукта может привести к снижению частоты обострений БА [84] (**уровень доказательности D**).

Сульфиты (консерванты, которые часто входят в состав лекарств и таких пищевых продуктов, как картофельные чипсы, креветки, сухофрукты, пиво и вино) нередко причастны к развитию тяжелых обострений БА, однако вероятность реакции на сульфиты зависит от

характера пищи, уровня остаточного сульфита, чувствительности пациента и механизма реакции, вызванной сульфитом [85]. Вероятно, другие пищевые компоненты – в том числе желтый краситель тартазин, бензоат и глутамат натрия – играют минимальную роль в развитии обострений БА; поэтому прежде чем исключать их из пищи, необходимо подтвердить их влияние на течение БА у пациента с помощью двойной слепой пробы.

Лекарственные средства

Некоторые лекарственные препараты могут вызывать обострения БА. Прием аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств может вызывать тяжелые обострения, и его необходимо избегать больным с реакциями на эти препараты в анамнезе [86]. Имеются некоторые доказательства того, что воздействие ацетаминофена (парацетамола) увеличивает риск БА и свистящих хрипов у детей [401] и взрослых, но требуются дальнейшие исследования [379].

Препараты из класса β -блокаторов для перорального приема или в виде глазных капель могут провоцировать бронхоспазм (**уровень доказательности А**); применение этих препаратов у больных БА возможно только при условии врачебного наблюдения [87]. Доказана польза от применения β -блокаторов при лечении пациентов с острым коронарным синдромом и для вторичной профилактики осложнений ИБС. Имеющиеся данные позволяют предположить, что среди пациентов с БА, которые получают новейшие, более кардиоселективные β -блокаторы в течение первых 24 ч госпитализации по поводу острых осложнений ИБС, наблюдается меньшая больничная летальность [366, 367].

Вакцинация против гриппа

Пациентам с БА средней тяжести или тяжелой БА следует рекомендовать проведение вакцинации против гриппа ежегодно [88] или по крайней мере при общей вакцинации населения. Тем не менее плановая вакцинация против гриппа у детей [89] и взрослых [90] с БА не защищает от развития обострений и не улучшает контроль над заболеванием. Инактивированные гриппозные вакцины редко вызывают побочные эффекты и обычно безопасны у страдающих БА взрослых и детей старше 3 лет, в том числе и у лиц с БА, трудно поддающейся лечению [91]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что применение интраназальных вакцин у детей в возрасте младше 3 лет может сопровождаться повышением частоты обострений БА [92].

Ожирение

Увеличение индекса массы тела связывают с увеличением распространенности БА, хотя механизмы, лежащие в основе этой взаимосвязи, не установлены [93]. Показано, что снижение веса у больных БА с ожирением улучшает функцию легких и качество жизни, уменьшает выраженность симптомов, болезненность и улучшает общее состояние здоровья [94] (**уровень доказательности В**).

Эмоциональный стресс

Стресс может приводить к развитию обострений БА у детей [402] и у взрослых. Выраженные проявления эмоций (смех, плач, гнев или страх) могут приводить к гипервентиляции и гиперкапнии, которые способны обусловить сужение дыхательных путей [95, 96]. Аналогичные последствия могут иметь панические атаки – редкие, но не исключительные явления у некоторых пациентов с БА [97, 98]. Однако важно помнить, что БА не относится к психосоматическим заболеваниям.

Другие факторы, которые могут привести к обострению бронхиальной астмы

Ринит, синусит и полипоз носа часто сопутствуют БА и требуют лечения. Показано, что у детей антимикробная терапия бактериального синусита сопровождается уменьшением тяжести симптомов БА [99]. Однако сочетание синусита и БА может быть простым совпадением. Если не считать синусит, то существует мало доказательств, что бактериальные инфекции могут вызывать обострения БА. Гастроэзофагеальный рефлюкс может провоцировать обострения БА, особенно у детей; иногда устранение рефлюкса приводит к уменьшению тяжести проявлений БА [100, 101]. Многие женщины жалуются на ухудшение течения БА во время менструации; подтверждено развитие обострений БА в период перед менструацией [102]. Во время беременности возможно улучшение, ухудшение или отсутствие изменений в течении БА [103]. Рандомизированное клиническое исследование эффективности самостоятельно регулируемого телефонного консультирования с особым вниманием к гендерным ролевым факторам в процессе лечения БА показало, что программа лечения БА, учитывающая женскую специфику, может существенно помочь пациенткам с БА [358].

КОМПОНЕНТ 3: ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Целью лечения БА является достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием. С помощью медикаментозного лечения, разработанного врачом в сотрудничестве с пациентом и членами его семьи, эта цель может быть достигнута у большинства пациентов.
- В процессе лечения необходима непрерывная циклическая оценка и коррекция терапии в соответствии с уровнем контроля над БА у конкретного пациента. Если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объем терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля. Если контроль над БА поддерживается в течение 3 мес и более, возможно уменьшение объема поддерживающей терапии.
- У больных с персистирующей БА, ранее не получавших поддерживающей терапии, следует начинать лечение со ступени 2, а в случае наличия чрезвычайно выраженных симптомов БА (при неконтролируемой БА) – со ступени 3. Для лечения на ступенях 2–5 имеется множество лекарственных средств, контролирующих течение БА.
- На каждой ступени терапии пациенты должны использовать по потребности препараты неотложной помощи для быстрого облегчения симптомов БА.
- Постоянное мониторирование необходимо для поддержания контроля над заболеванием и выявления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов с целью минимизации затрат и максимизации безопасности.

ВВЕДЕНИЕ

Целью лечения БА является достижение и поддержание клинического контроля над заболеванием. С помощью медикаментозного лечения, разработанного врачом в сотрудничестве с пациентом и членами его семьи, эта цель может быть достигнута у большинства пациентов [104, 344]. В зависимости от текущего уровня контроля над БА каждому пациенту назначается лечение, соответствующее одной из пяти «ступеней терапии»; в процессе лечения проводится непрерывная циклическая оценка и коррекция терапии на основе изменений уровня контроля над БА. Весь цикл терапии включает:

- оценку уровня контроля над БА;

- лечение, направленное на достижение контроля;
- мониторинг с целью поддержания контроля.

В данном разделе этот цикл рассмотрен применительно к длительной поддерживающей терапии БА. Лечение обострений подробно рассматривается в рамках компонента 4.

ОЦЕНКА УРОВНЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Состояние каждого пациента/пациентки должно оцениваться, чтобы установить объем (режим) текущей терапии, степень выполнения рекомендаций врача и уровень контроля над БА. Упрощенная схема для выявления контролируемой, частично контролируемой или неконтролируемой БА приведена в табл. 2-2 на с. 36. Это рабочая, невалидизированная схема, основанная на текущем мнении экспертов. Уже разработаны и проходят валидизацию несколько инструментов для оценки уровня контроля над БА (например, Тест по контролю над астмой (Asthma Control Test [105]), Вопросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire [106–108]), Вопросник для оценки эффективности терапии астмы (Asthma Therapy Assessment Questionnaire [109]) и Шкала оценки контроля над астмой (Asthma Control Scoring System [110])). Эти инструменты предназначены для использования как медицинским персоналом для определения уровня контроля над БА у пациентов, так и самими пациентами для самооценки в рамках разработанного персонального плана действий при БА. Неконтролируемая БА может привести к развитию обострения, и для восстановления контроля потребуются немедленное проведение мероприятий, описанных в разделе «Компонент 4: лечение обострений БА».

ЛЕЧЕНИЕ, НАПРАВЛЕННОЕ НА ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ

Выбор медикаментозной терапии зависит от текущего уровня контроля над БА и текущей терапии пациента. Так, если текущая терапия не обеспечивает контроля над БА, необходимо увеличивать объем терапии (переходить на более высокую ступень) до достижения контроля. В случае сохранения контроля над БА в течение 3 мес и более возможно уменьшение объема поддерживающей терапии с целью установления минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, достаточных для поддержания контроля (см. ниже раздел «Мониторинг с целью поддержания контроля»). В случае достижения частичного контроля над БА следует рассмотреть возможность увеличения объема терапии с учетом наличия более эффективных подходов к лечению (т.е. возможности увеличения доз или добавления других препаратов), их безопасности, стоимости и удовлетворенности пациента достигнутым уровнем

контроля. На этих принципах основана схема, представленная на рис. 4.3-1; однако выбор и последовательность назначения лекарственных препаратов в каждом медицинском учреждении могут меняться в зависимости от доступности (с учетом стоимости или иных причин), приемлемости и предпочтений врача и пациента.

Ступени терапии, направленной на достижение контроля

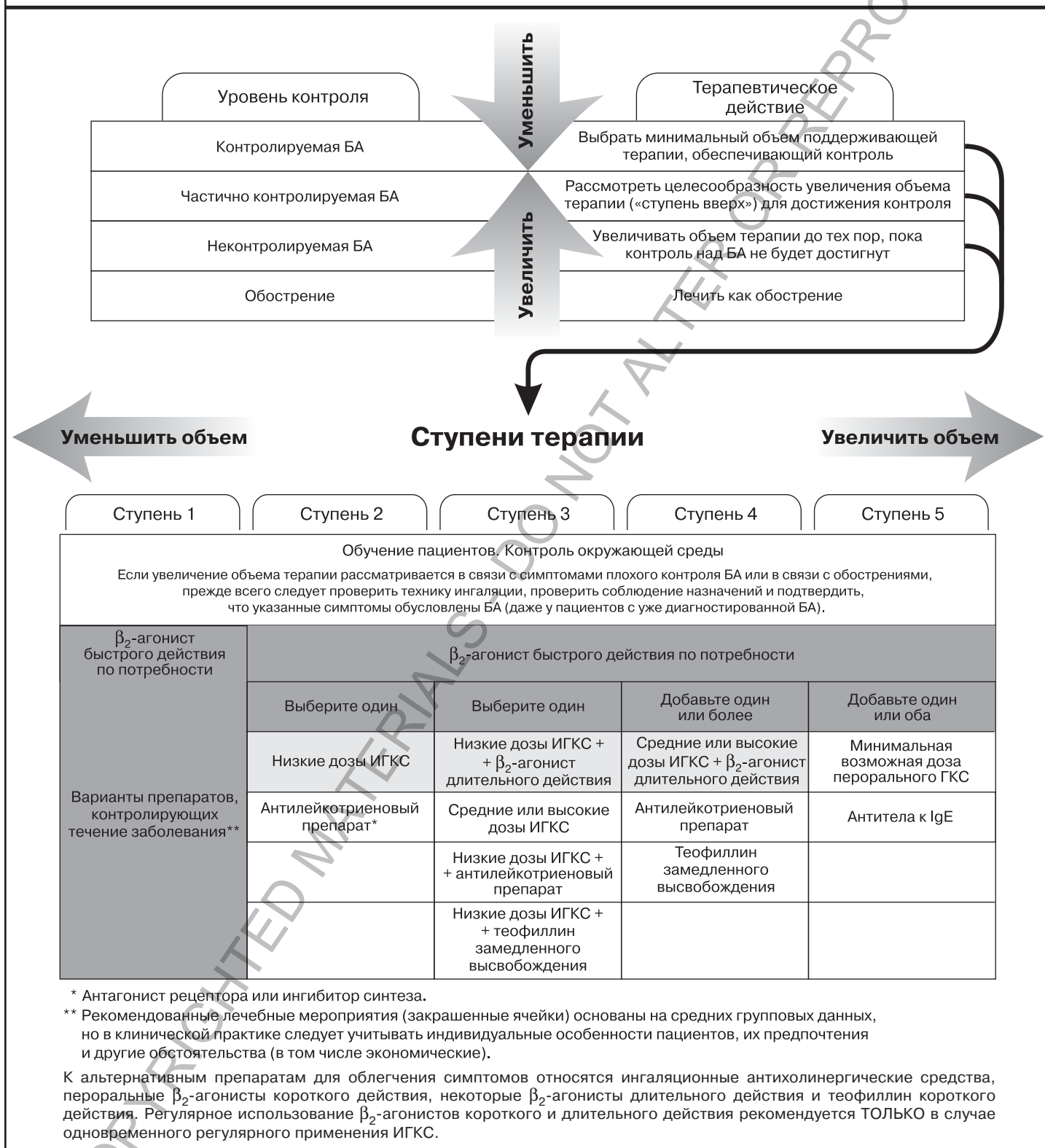
Большинство препаратов для лечения БА отличаются чрезвычайно благоприятными терапевтическими индексами по сравнению со средствами для лечения других хронических заболеваний. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не 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. У большинства больных с симптомами персистирующей БА, ранее не получавших поддерживающей терапии, следует начинать лечение со ступени 2. Если симптомы БА при первичном осмотре указывают на отсутствие контроля (см. таблицу на с. 15), лечение необходимо начинать со ступени 3.

На каждой ступени терапии пациенты должны использовать препараты неотложной помощи (**бронхолитики с быстрым началом действия** – как короткого, так и длительного действия). Однако регулярное использование препаратов неотложной помощи является одним из признаков неконтролируемой БА, указывающим на необходимость увеличения объема поддерживающей терапии. Поэтому уменьшение или отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи является и важной целью лечения, и критерием его эффективности. Для ступеней 2–5 имеется множество препаратов, контролирующих течение заболевания.

Ступень 1: препарат неотложной помощи по потребности. Ступень 1, включающая применение препаратов неотложной помощи по потребности, предназначена только для пациентов, не получавших поддерживающей терапии и эпизодически испытывающих кратковременные (до нескольких часов) симптомы БА в дневное время (кашель, свистящие хрипы, одышка, возникающие ≤ 2 раз в неделю, или еще более редкие ночные симптомы), соответствующие определению контролируемой БА (см. табл. 2-2 на с. 36). В межприступный период у таких пациентов отсутствуют проявления заболевания и ночные пробуждения, а функция легких в пределах нормы. В случае более частого появления симптомов или эпизодического ухудшения состояния пациентам показана регулярная поддерживающая терапия (см. ступень 2 или выше) в дополнение к препаратам неотложной помощи по потребности [111–113] (**уровень доказательности В**).

Для большинства больных рекомендуемыми препаратами неотложной помощи на ступени 1 являются **ингаляционные β_2 -агонисты быстрого действия** [114] (**уровень доказательности А**). Альтернативными средствами являются ингаляционные антихолинэргические

Рис. 4.3-1. Подход к лечению БА, ориентированный на контроль над заболеванием у детей в возрасте старше 5 лет, подростков и взрослых (для лечения БА у детей в возрасте 5 лет и младше см. «Глобальная стратегия для диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше» – Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and Younger; доступна на сайте <http://www.ginasthma.org>).



препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теофиллин короткого действия, хотя для этих препаратов характерно более медленное начало действия и более высокий риск побочных эффектов (**уровень доказательности А**).

Бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. Физическая активность является важной причиной появления симптомов БА у большинства больных; у некоторых она является единственной причиной. Однако развитие бронхоспазма при физической нагрузке часто указывает на отсутствие адекватного контроля над БА; при этом увеличение объема поддерживающей терапии обычно приводит к уменьшению частоты симптомов, связанных с нагрузкой. Пациентам, испытывающим бронхоспазм при физической нагрузке, несмотря на то, что в другое время у них отмечается хороший контроль над заболеванием, а также пациентам, у которых бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой, является единственным проявлением БА, рекомендуется применение ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия (короткого или длительного действия) перед физической нагрузкой или после нагрузки – для купирования появившихся симптомов [115]. Альтернативными средствами служат антилейкотриеновые препараты или кромоны [116, 117, 345] (**уровень доказательности А**). Физические тренировки и достаточная продолжительность разминки также уменьшают частоту и выраженность бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [118, 119] (**уровень доказательности В**). Информацию о лечении БА, вызванной физической нагрузкой у спортсменов, можно найти в совместном докладе Европейского респираторного общества, Европейской академии аллергии и клинической иммунологии и GA(2)LEN [359], а также на веб-сайте Всемирного антидопингового агентства (www.wada-ama.org).

Ступень 2: препарат неотложной помощи плюс один препарат для контроля течения заболевания. Ступени 2–5 включают комбинацию препарата неотложной помощи по потребности с регулярной поддерживающей терапией. В качестве начальной поддерживающей терапии БА у больных любого возраста на ступени 2 рекомендуются **ИГКС в низкой дозе** [111, 120] (**уровень доказательности А**). Эквивалентные дозы ИГКС, некоторые из которых можно использовать один раз в сутки, представлены в табл. 3-1 (для взрослых) и табл. 3-4 (для детей в возрасте 5 лет и младше).

Альтернативными средствами для контроля БА являются **антилейкотриеновые препараты** [121–123] (**уровень доказательности А**), в особенности у пациентов, которые не способны или не желают использовать ИГКС, или у пациентов, у которых ИГКС вызывают трудно переносимые побочные эффекты (например, постоянную охриплость голоса), а также у пациентов с сопутствующим аллергическим ринитом [124, 125] (**уровень доказательности С**).

Существуют и другие препараты, которые, однако, не рекомендуются для стандартного применения в качестве начальной терапии и не являются препаратами выбора на ступени 2. **Теофиллин замедленного высвобождения**

обладает только слабым противовоспалительным действием и невысокой эффективностью в качестве поддерживающей терапии [126–130] (**уровень доказательности В**), кроме того, он часто сопровождается развитием побочных эффектов различной выраженности – от легкой до тяжелой [131, 132]. **Кромоны (недокромил натрия и кромогликат натрия)** обладают сравнительно низкой эффективностью, хотя отличаются высокой безопасностью [133–136] (**уровень доказательности А**).

Ступень 3: препарат неотложной помощи плюс один или два препарата для контроля течения заболевания. На ступени 3 детям [403], подросткам и взрослым рекомендуется назначать комбинацию **низкой дозы ИГКС с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия**, прием которой осуществляется с помощью одного ингалятора с фиксированной комбинацией или с помощью разных ингаляторов [137–144] (**уровень доказательности А**). Благодаря аддитивному эффекту такой комбинации обычно оказывается достаточно назначения низких доз ИГКС; увеличение дозы требуется только если контроль над БА не был достигнут через 3–4 мес терапии в данном режиме (**уровень доказательности А**). Показано, что β_2 -агонист длительного действия формотерол, для которого характерно быстрое начало действия при применении в виде монотерапии [145–148] или в составе фиксированной комбинации с будесонидом [149, 150], не менее эффективен для купирования острых проявлений БА, чем β_2 -агонисты короткого действия. Однако монотерапия формотеролом в качестве препарата неотложной помощи не рекомендуется, поскольку он должен всегда использоваться только вместе с ИГКС.

У всех детей, а в особенности у детей в возрасте 5 лет и младше, комбинированная терапия изучена в меньшей степени, чем у взрослых, и добавление β_2 -агониста длительного действия может быть менее эффективным для снижения частоты обострений, чем увеличение дозы ИГКС [151–153]. Однако результаты некоторых исследований по данной проблеме трудно оценивать, так как в них не все дети получали конкурентный ИГКС [152, 153].

Ингалятор, содержащий комбинацию формотерола и будесонида, можно использовать как для поддерживающей терапии, так и для неотложной помощи. Показано, что такой подход обеспечивает уменьшение частоты обострений и улучшение контроля над БА у взрослых и подростков при сравнительно низких дозах препаратов [154–157] (**уровень доказательности А**). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить применимость такого подхода при использовании других комбинаций препарата, контролирующего течение заболевания, и препарата неотложной помощи.

Другим вариантом лечения взрослых и детей, который при ведении детей является единственным рекомендуемым подходом [158], является увеличение **доз ИГКС до средних доз** [104, 159–161] (**уровень доказательности А**). Больным любого возраста, получающим средние или высокие дозы ИГКС с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора, рекомендовано приме-

нение спейсера для улучшения доставки препарата в дыхательные пути, снижения орофарингеальных побочных действий и уменьшения системной абсорбции препарата [162–164] (**уровень доказательности А**).

Еще одним вариантом терапии на ступени 3 является комбинация ИГКС в низкой дозе с антилейкотриеновым препаратом [165–173] (**уровень доказательности А**). Вместо антилейкотриенового препарата возможно назначение низкой дозы теофиллина замедленного высвобождения [129] (**уровень доказательности В**). Эти варианты терапии не были исследованы достаточно полно у детей в возрасте 5 лет и младше.

Ступень 4: препарат неотложной помощи плюс два или более препаратов для контроля течения заболевания. Выбор препаратов на ступени 4 зависит от предшествующих назначений на ступенях 2 и 3. Однако порядок добавления дополнительных препаратов, по возможности, основывается на доказательствах их сравнительной эффективности, полученных в клинических исследованиях. Если есть возможность, больных, у которых не был достигнут контроль над БА на ступени 3, следует **направлять к специалисту с большим опытом лечения БА** с целью исключения альтернативных диагнозов и/или случаев БА, трудно поддающейся лечению.

На ступени 4 предпочтительно применение комбинации **ИГКС в средней или высокой дозе с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия**. Однако у большинства пациентов увеличение дозы ИГКС со средней до высокой обеспечивает лишь сравнительно небольшое увеличение эффекта [104, 159–161, 174] (**уровень доказательности А**), и применение высоких доз рекомендовано только в качестве пробной терапии длительностью 3–6 мес, когда контроль над БА не достигается с помощью комбинации ИГКС в средней дозе и β_2 -агониста и/или третьего препарата для поддерживающей терапии (например, антилейкотриенового препарата или теофиллина замедленного высвобождения) [130, 175, 346] (**уровень доказательности В**). Длительное применение высоких доз ИГКС сопровождается повышенным риском развития побочных эффектов. При назначении средних или высоких доз ИГКС большинство (но не все) препараты необходимо назначать 2 раза в сутки [176] (**уровень доказательности А**). При применении будесонида эффективность терапии можно увеличить путем увеличения кратности назначения (4 раза в сутки) [177] (**уровень доказательности В**). (Рекомендации по режиму дозирования различных ИГКС см. в табл. 3-1 для взрослых и в табл. 3-4 для детей в возрасте 5 лет и младше.)

Показано, что добавление **антилейкотриеновых препаратов** к средним и низким дозам ИГКС увеличивает эффект терапии (**уровень доказательности А**), но обычно меньше, чем добавление β_2 -агониста длительного действия [165–168, 175, 178] (**уровень доказательности А**). Добавление низких доз **теофиллина замедленного высвобождения** [130] к ИГКС в средних и низких дозах и β_2 -агонисту длительного действия также может повышать эффективность лечения (**уровень доказательности В**) [129].

Ступень 5: препарат неотложной помощи плюс дополнительные варианты применения средств для контроля течения заболевания. Добавление перорального ГКС к другим препаратам поддерживающей терапии может увеличивать эффект лечения [179] (**уровень доказательности D**), но сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями [180] (**уровень доказательности А**). Поэтому оно должно рассматриваться как вариант лечения только у больных с тяжелой неконтролируемой БА на фоне терапии, соответствующей ступени 4, при наличии у пациента ежедневных симптомов, ограничивающих активность, и частых обострений. Больной должен быть предупрежден о риске развития побочных эффектов; также необходимо рассмотреть возможность всех других альтернатив терапии.

Показано, что применение **антител к иммуноглобулину Е (anti-IgE)** в дополнение к другим препаратам поддерживающей терапии улучшает контроль над аллергической БА в тех случаях, когда контроль не достигается на фоне лечения комбинациями других препаратов поддерживающей терапии, включающими высокие дозы ингаляционных или пероральных ГКС [181–186] (**уровень доказательности В**).

МОНИТОРИРОВАНИЕ С ЦЕЛЬЮ ПОДДЕРЖАНИЯ КОНТРОЛЯ

После достижения контроля над БА необходимо постоянное мониторирование для поддержания контроля над заболеванием и выявления необходимых для реализации этой цели минимального объема терапии и наименьших доз препаратов, что способствует минимизации затрат и максимизации безопасности лечения. С другой стороны, БА представляет собой переменное заболевание, что обуславливает потребность в периодической коррекции терапии в ответ на утрату контроля, проявляющуюся ухудшением течения заболевания или развитием обострения.

Уровень контроля над БА должен оцениваться врачом, а также, желательно, и самим пациентом через регулярные промежутки времени; для этой цели следует использовать упрощенную схему, представленную на с. 16, или валидизированный комбинированный показатель (оценку) контроля. Частота визитов к врачу и оценки уровня контроля зависит от исходной тяжести заболевания у конкретного пациента, а также от того, насколько пациент обучен мерам самоконтроля и убежден в важности своих действий для поддержания контроля над БА. Обычно пациенты посещают врача через 1–3 мес после первичного визита, затем каждые 3 мес. После обострения следует назначить визит последующего наблюдения через 2 нед–1 мес (**уровень доказательности D**). Врачам общей практики рекомендуется оценивать контроль над БА при каждом визите, а не только тогда, когда пациент предъявляет жалобы по поводу БА [380].

Длительность терапии и ее коррекция

Большинство классов препаратов, контролирующих течение заболевания, обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект можно увидеть только спустя 3–4 мес [360]. При тяжелом заболевании и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть еще более длительным [188].

Снижение потребности в препаратах после достижения контроля над БА не вполне понятно, однако такое снижение может отражать обратимость некоторых последствий хронического воспаления в дыхательных путях. Для достижения этого эффекта могут потребоваться более высокие дозы противовоспалительных препаратов, чем для его поддержания. С другой стороны, снижение потребности в лекарственных препаратах может быть просто следствием самопроизвольного улучшения, обусловленного циклическим характером течения БА. Изредка возможно полное излечение БА, особенно у детей в возрасте 5 лет и младше, а также в пубертатном периоде. Какими бы ни были причины этого явления, всем пациентам следует подбирать минимальные поддерживающие дозы препаратов путем ступенчатого снижения доз и длительного наблюдения.

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. (Подход к лечению обострений представлен в разделе Компонент 4.)

Уменьшение объема терапии при контролируемой бронхиальной астме

Существует небольшое количество экспериментальных данных о выборе оптимального времени, последовательности и величины уменьшения объема терапии при БА, и каждый пациент требует особого подхода, зависящего от комбинации препаратов и доз, потребовавшихся для достижения контроля. В идеальных условиях такое уменьшение объема должно проводиться по согласованию между врачом и пациентом, после подробного обсуждения возможных последствий снижения доз, включая возобновление симптомов и увеличение риска развития обострений.

Несмотря на то что подходы к уменьшению объема противоастматической терапии требуют дальнейшего исследования, имеющиеся данные позволяют сделать некоторые рекомендации.

- При **монотерапии ингаляционными ГКС** в средних или высоких дозах следует предпринять снижение дозы препарата на 50% с трехмесячными интервалами [189–191] (**уровень доказательности В**).
- Если контроль над заболеванием был достигнут на фоне монотерапии низкими дозами ИГКС, у большинства пациентов возможен переход на однократный прием препаратов [192, 193] (**уровень доказательности А**).
- Если контроль над БА достигнут на фоне терапии **комбинацией ИГКС и β_2 -агониста длительного действия**,

предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ИГКС примерно на 50% при продолжении терапии β_2 -агонистом длительного действия [150] (**уровень доказательности В**). Если контроль над БА сохранится, следует продолжить снижение дозы ИГКС до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии β_2 -агонистом длительного действия (**уровень доказательности D**). Альтернативным подходом является переход на однократное применение комбинированной терапии [194]. Еще одной альтернативой может служить отмена β_2 -агониста длительного действия на более раннем этапе и замена комбинированной терапии монотерапией ингаляционным ГКС в такой же дозе, какая содержалась в фиксированной комбинации. Однако скорее всего это может привести к утрате контроля над БА [137, 368] (**уровень доказательности В**).

- Если контроль над БА был достигнут на фоне терапии **ингаляционным ГКС в сочетании с другими препаратами для поддерживающей терапии (кроме β_2 -агонистов длительного действия)**, следует уменьшать дозу ИГКС на 50% до достижения низких доз ИГКС, после чего перейти с комбинированной терапии на монотерапию по методу, описанному выше (**уровень доказательности D**).
- **Прекращение поддерживающей терапии** возможно, если контроль над БА сохраняется при минимальной дозе препарата, контролирующего течение заболевания, и отсутствии рецидива симптомов в течение 1 года (**уровень доказательности D**).

Увеличение объема терапии в ответ на утрату контроля

Терапию следует периодически пересматривать в ответ на ухудшение контроля над заболеванием, о котором может свидетельствовать возобновление умеренно выраженных проявлений или увеличение тяжести симптомов [195]. Рекомендованы следующие варианты терапии.

- **Бронхолитики быстрого действия – β_2 -агонисты короткого или длительного действия.** Повторные ингаляции бронхолитиков этого класса обеспечивают временное облегчение симптомов до момента исчезновения причин ухудшения. Потребность в повторных ингаляциях в течение 1–2 дней и более указывает на потребность в пересмотре и, возможно, увеличении объема поддерживающей терапии.
- **Ингаляционные ГКС.** В контексте исследований по самоведению БА увеличение дозы ИГКС не менее чем в два раза сопровождалось более благоприятными исходами и сокращением расходов на медицинское обслуживание [32]. В плацебоконтролируемых исследованиях временное двукратное увеличение дозы ИГКС было неэффективно [404] (**уровень доказательности А**). Это может быть обусловлено тем, что с момента усугубления симптомов до увеличения дозы ИГКС [194, 196] прошло в среднем 5–7 дней. В последнее время появляются доказательства того, что более высокие дозы ИГКС эффективны для профилактики прогрессирования тяжелых обострений

[195]. Пациенты, которые увеличивают дозы ИГКС в 4 раза после падения пиковой скорости выдоха, реже нуждаются в системных ГКС [381]. При остром ухудшении у взрослых высокие дозы ИГКС имеют такую же эффективность, как и короткий курс пероральных ГКС [195] (**уровень доказательности А**). В упомянутых исследованиях высокие дозы ИГКС использовались в течение 7–14 дней. Для того чтобы стандартизировать подход как у детей, так и у взрослых, необходимы новые исследования.

- **Комбинация ИГКС и бронхолитиков из класса β_2 -агонистов быстрого и длительного действия (например, формотерола) для одновременного облегчения симптомов и контроля течения заболевания.** Применение в одном ингаляторе фиксированной комбинации β_2 -агониста быстрого и длительного действия (формотерола) с ИГКС (будесонидом) как для контроля течения заболевания, так и для неотложной помощи эффективно для поддержания высокого уровня контроля над БА и снижения частоты обострений, требующих назначения СГКС и госпитализации [111, 156, 157, 197] (**уровень доказательности А**). Предотвращение обострений, вероятно, является следствием раннего вмешательства в самом начале развития обострения, так как исследования, в которых дозы комбинированных препаратов удваивали или увеличивали в четыре раза уже после явного ухудшения (длительностью 2 дня и более), показали лишь небольшой эффект, и результаты были противоречивы [195]. Так как исследования этого подхода с использованием других комбинаций (отличных от комбинации будесонид/формотерол) препаратов для контроля течения заболевания и для облегчения симптомов не проводились, альтернативные подходы, описанные в данном разделе, следует применять для ведения пациентов, получающих другую поддерживающую терапию.

У детей в возрасте от 6 до 17 лет с неконтролируемой БА, получающих терапию низкими дозами ИГКС, усиление терапии за счет β_2 -агонистов длительного действия более эффективно, чем увеличение объема терапии за счет ИГКС или антилейкотриеновых препаратов. Однако у многих детей наибольшую эффективность имеет усиление терапии за счет ИГКС или антилейкотриеновых препаратов, что указывает на необходимость регулярного контроля и коррекции терапии БА у детей [382].

Показано, что применение комбинированного препарата будесонид/формотерол для поддерживающей терапии и купирования приступов снижает частоту обострений БА у детей в возрасте 4 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой БА [347].

- Стандартная терапия обострения БА – высокая доза β_2 -агониста и короткий интенсивный курс высоких доз СГКС (перорально или внутривенно). (Более подробную информацию см. в разделе «Компонент 4: лечение обострений БА».)

По завершении терапии обострения БА обычно назначают поддерживающую терапию в прежнем объеме, за исключением тех случаев, когда обострение развилось

вследствие постепенного ухудшения контроля над заболеванием, что позволяет предположить хроническую «недолеченность» пациента. В таких случаях после проверки техники пользования ингалятором показано ступенчатое увеличение объема терапии (увеличение дозы или числа препаратов для контроля течения заболевания).

Бронхиальная астма, трудно поддающаяся лечению

Хотя большинство больных БА могут достигнуть целевого уровня контроля (см. таблицу на с. 16), у некоторых больных этого не происходит, несмотря на оптимальную терапию [104]. Если пациент не достигает приемлемого уровня контроля над БА при лечении в режиме ступени 4 (**препарат неотложной помощи плюс два или более препаратов для контроля течения заболевания**), можно считать, что пациент страдает БА, трудно поддающейся лечению [198]. У таких больных возможен недостаточный ответ на терапию ГКС, обуславливающий потребность в дозах ИГКС, более высоких, чем обычно назначаемые больным с БА, которую легко контролировать. Однако в настоящее время отсутствуют факты, которые бы подтверждали целесообразность терапии высокими дозами ИГКС более 6 мес в надежде на улучшение контроля над заболеванием. Вместо этого следует стремиться к оптимизации дозы путем снижения ее до такого уровня, который обеспечивает поддержание наилучшего возможного контроля, достигнутого на фоне более высокой дозы.

Так как пациентов, полностью резистентных к ГКС, очень мало, эти препараты остаются основой терапии БА, трудно поддающейся лечению. При этом можно и необходимо рассматривать применение дополнительных диагностических и общих лечебных мероприятий.

- Подтвердить **диагноз** БА. В частности, следует исключить наличие ХОБЛ. Необходимо рассмотреть возможность дисфункции голосовых связок.
- Оценить и подтвердить, что пациент **правильно принимает** назначенную врачом терапию. Неправильное или неадекватное применение лекарственных препаратов и ингаляторов [405] остается самой частой причиной неудач в достижении контроля.
- Выяснить, **курит ли пациент или курил ли он в прошлом**; убедить пациента полностью отказаться от курения. Курение в анамнезе ассоциируется с уменьшением вероятности достижения полного контроля над БА, и это лишь отчасти связано с наличием необратимой бронхиальной обструкции дыхательных путей. Кроме того, курение снижает эффективность лечения ингаляционными и пероральными ГКС [199]. Всем курящим пациентам с БА следует предложить консультирование и участие в программах для желающих бросить курить.
- Выявить **сопутствующие заболевания**, способные ухудшать течение БА. Хронический синусит, гастроэзофагеальный рефлюкс, ожирение/синдром обструктивного апноэ во сне отмечены у значительного числа больных с БА, трудно поддающейся лечению. Следует также помнить о возможности наличия у больных психологических и психических нарушений. При

выявлении сопутствующих заболеваний следует проводить соответствующую терапию, однако нет подтверждения того, что лечение сопутствующих заболеваний позволит улучшить контроль над БА [200, 348].

После выявления и коррекции возможных причин недостаточного ответа на терапию следует определить «компромиссный» уровень контроля и обсудить его с пациентом во избежание в будущем «перелечивания» (обуславливающего повышение затрат и риска побочных эффектов). При этом целью лечения будет являться снижение до минимума частоты обострений и потребности в неотложной медицинской помощи при одновременном достижении максимально возможного уровня клинического контроля, наименьшего ограничения активности и минимальных ежедневных проявлений БА. Для таких больных БА, трудно поддающейся лечению, допустимо частое применение средств неотложной помощи и хроническое нарушение функции легких.

Хотя недостаточный контроль над БА обычно сопровождается повышенным риском развития обострений, не у всех пациентов с хроническими нарушениями функции легких, сниженным уровнем активности и ежедневными симптомами БА отмечаются частые обострения. У таких пациентов следует применять наименьший объем терапии, при котором поддерживается лечебный эффект, достигнутый с помощью более высоких доз. Снижать дозы препаратов необходимо медленно и осторожно, с интервалами не менее 3–6 мес, так как остаточные эффекты более высоких доз могут сохраняться в течение нескольких месяцев и затруднять оценку результатов снижения дозы (**уровень доказательности D**). Может быть полезным направление таких больных к специалисту по лечению БА; также пользу может принести фенотипирование пациентов с выделением таких форм заболевания, как аллергическая, аспириновая и/или эозинофильная БА [201]. У пациентов с аллергической БА возможна эффективная терапия препаратами анти-IgE [183], а при аспириновой БА (которая также часто является эозинофильной) с успехом могут применяться антилейкотриеновые препараты [172].

Бронхиальная термопластика

Для оценки исследований, направленных на изучение бронхиальной термопластики, использовалась система категорий доказательности GRADE.

Вопрос: «Улучшает ли бронхиальная термопластика (по сравнению с плацебо) исходы у взрослых с БА, которая не поддается контролю, несмотря на использование рекомендуемых схем лечения?» *Согласованные рекомендации:*

- у взрослых с неконтролируемой БА, несмотря на использование рекомендуемой терапии и направления в специализированный центр, в некоторых странах может использоваться бронхиальная термопластика [406–408]. Процедура состоит из трех сеансов локального воздействия радиоволн на дыхательные пути во время бронхоскопии. Лечение, которое само по себе может провоцировать обострения БА в течение нескольких месяцев после бронхоскопии, приводит к

постепенному уменьшению частоты обострений. Бронхиальная термопластика не оказывает достоверного влияния на функцию легких и симптомы БА. Безопасность и эффективность бронхиальной термопластики в период более одного года на данный момент неизвестны. Бронхиальная термопластика должна проводиться только тем пациентам, которые прошли тщательный отбор.

КОМПОНЕНТ 4: ЛЕЧЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Обострения БА (приступы БА, или острая БА) представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов.
- Для обострений характерно снижение экспираторного воздушного потока, которое можно измерить и оценивать в динамике с помощью исследования функции легких (ПСВ или ОФВ₁).
- Основные мероприятия по лечению обострений включают повторные ингаляции бронхолитиков короткого действия, раннее применение системных ГКС, кислородотерапию.
- Целями лечения являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.
- Тяжелые обострения являются опасными для жизни, их лечение должно проводиться под непосредственным врачебным наблюдением. Большинство пациентов с тяжелым обострением должны направляться на лечение в отделение интенсивной терапии. Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют также повышенного внимания.
- Более легкие обострения, для которых характерны снижение пиковой скорости выдоха менее чем на 20%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, обычно можно лечить в амбулаторных условиях.

ВВЕДЕНИЕ

Обострения БА (приступы БА, или острая БА) представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной

клетке, или какой-либо комбинации перечисленных симптомов. Обострения обычно начинаются с прогрессирующего ухудшения состояния, но существует подгруппа пациентов (главным образом, среди взрослых), у которых обострение начинается особенно резко [361]. Часто развивается дыхательный дистресс. Для обострений характерно снижение объемной скорости потока выдыхаемого воздуха, которое можно измерить с помощью исследования функции легких (ПСВ или ОФВ₁) [202]. Эти показатели позволяют более точно оценить тяжесть бронхиальной обструкции, чем выраженность симптомов. Однако увеличение выраженности симптомов может быть более чувствительным признаком начала обострения, так как оно обычно развивается раньше, чем снижение пиковой скорости выдоха [203]. Правда, небольшая часть больных плохо ощущает выраженность симптомов, и такие больные могут не жаловаться на ухудшение даже при значительном снижении функции легких. Такой дисбаланс жалоб и показателей функции легких чаще отмечается у пациентов с угрожающими жизни обострениями БА в анамнезе и, вероятно, более распространен у мужчин. Описан пригодный для клинического применения метод оценки вероятности связанной с БА госпитализации взрослых пациентов с тяжелой или трудно поддающейся лечению БА [349].

Общие стратегии лечения обострений лучше всего адаптировать и внедрять на местном уровне [204, 205]. Тяжелые обострения являются опасными для жизни, их лечение должно проводиться под непосредственным врачебным наблюдением. Пациентов с тяжелым обострением следует немедленно направлять на прием к лечащему врачу или, в зависимости от организации местных учреждений здравоохранения, в ближайшую клинику или больницу, в которой оказывают помощь пациентам с острой БА. Очень важно оценивать ответ на терапию в динамике (ПСВ).

Основные мероприятия по лечению обострений включают (в порядке их назначения и в зависимости от тяжести обострений) повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение СГКС, кислородотерапию [202]. Целями лечения являются как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов.

Больные с высоким риском смерти, связанной с БА, требуют повышенного внимания и должны помнить о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения. К этой группе относятся:

- больные с угрожающими жизни обострениями БА, потребовавшими интубации и проведения искусственной вентиляции легких [206];
- пациенты, госпитализированные или обращавшиеся за неотложной помощью по поводу БА в течение последнего года;
- больные, принимающие в настоящее время или недавно прекратившие прием пероральных ГКС;
- лица, не получающие ИГКС [207];
- больные с повышенной потребностью в ингаляционных β_2 -агонистах быстрого действия, особенно нуж-

дающиеся более чем в одном баллончике сальбутамола (или эквивалента) в месяц [208];

- пациенты с психическим заболеванием или психосоциальными проблемами в анамнезе, включая употребление седативных препаратов [209, 350];
- пациенты, не выполнявшие назначения врача.

Ответ на лечение развивается не сразу, и пациенты нуждаются в пристальном наблюдении и контроле клинических проявлений и объективных показателей. Усиленное лечение следует продолжать до тех пор, пока показатели функции легких (ПСВ или ОФВ₁) не вернутся к своим лучшим (в идеале) значениям до обострения или не выйдут на плато; в это время на основании показателей функции легких можно принять решение о выписке или, напротив, госпитализации пациента. Выписка безопасна для пациента, если он ответил на лечение в течение первых 2 ч; через этот период времени можно принимать решение о дальнейшем пребывании пациента в клинике.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

От степени тяжести обострения (табл. 4.4-1) будет зависеть объем терапии. Во время лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения, в частности ПСВ (у пациентов в возрасте старше 5 лет), частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и показатели пульсоксиметрии [210].

ЛЕЧЕНИЕ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Большинство пациентов с тяжелым обострением следует лечить в режиме интенсивной терапии, например в отделении неотложной помощи больницы, где возможно обеспечить мониторинг, включающее объективную оценку бронхиальной обструкции, сатурации кислородом и функции сердца (по возможности). Более легкие обострения, для которых характерны снижение пиковой скорости выдоха менее чем на 20%, ночные пробуждения из-за БА и повышенная потребность в β_2 -агонистах короткого действия, обычно можно лечить в амбулаторных условиях. Если пациент отвечает на увеличение дозы бронхолитика уже после первых нескольких ингаляций, необходимость обращения в отделение интенсивной терапии отсутствует, однако дальнейшее лечение под наблюдением врача первичного звена может включать применение СГКС. Следует также провести обучение пациента и пересмотреть поддерживающую терапию.

Терапия

Бронхолитики. При легком и среднетяжелом обострении оптимальным и наиболее экономичным методом быстрого устранения бронхиальной обструкции является многократное применение ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия (от 2 до 4 ингаляций каждые

Таблица 4.4-1. Тяжесть обострения БА*				
	Легкое	Средней тяжести	Тяжелое	Остановка дыхания неизбежна
Одышка	При ходьбе Может лежать	При разговоре; у детей плач становится тише и короче, возникают затруднения при кормлении Предпочитает сидеть	В покое Дети прекращают принимать пищу Сидит, наклоняясь вперед	
Речь (разговор)	Предложениями	Фразами	Словами	
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможен или в состоянии спутанного сознания
Частота дыхания	Увеличена	Увеличена	Часто >30 в минуту	
Нормальная частота дыхания у детей в состоянии бодрствования: Возраст Нормальная частота дыхания <2 мес <60 в минуту 2–12 мес <50 в минуту 1–5 лет <40 в минуту 6–8 лет <30 в минуту				
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания и западение надключичных ямок	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальные движения грудной и брюшной стенок
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
Пульс (в минуту)	<100	100–120	>120	Брадикардия
Нормальная частота пульса у детей: грудного возраста 2–12 мес <160 в минуту младшего возраста 1–2 лет <120 в минуту дошкольного и школьного возраста 2–8 лет <110 в минуту				
Парадоксальный пульс	Отсутствует <10 мм рт. ст.	Может иметься 10–25 мм рт. ст.	Часто имеется >25 мм рт. ст. (взрослые) 20–40 мм рт. ст. (дети)	Отсутствие позволяет предположить утомление дыхательной мускулатуры
ПСВ после первого введения бронхолитика в % от должного или наилучшего индивидуального значения	>80%	Около 60–80%	<60% от должных или наилучших индивидуальных значений (<100 л/мин у взрослых) или эффект длится <2 ч	
PaO ₂ (при дыхании воздухом)** и/или PaCO ₂ **	Нормальное Анализ обычно не нужен <45 мм рт. ст.	>60 мм рт. ст. <45 мм рт. ст.	<60 мм рт. ст. Возможен цианоз >45 мм рт. ст. Возможна дыхательная недостаточность (см. в тексте)	
SatO ₂ , % (при дыхании воздухом)**	>95%	91–95%	<90%	
Гиперкапния (гиповентиляция) чаще развивается у маленьких детей, чем у взрослых и подростков				

* Наличие нескольких параметров (не обязательно всех) означает обострение.

** Международной единицей измерения являются килопаскали; при необходимости может быть осуществлен перевод единиц.
Обозначение: SatO₂ – сатурация кислородом (степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом).

20 мин в течение первого часа). После первого часа необходимая доза β₂-агонистов будет зависеть от степени тяжести обострения. Легкие обострения купируются 2–4 дозами («пшиками») каждые 3–4 ч; обострения средней тяжести потребуют 6–10 доз каждые 1–2 ч. Дозы препаратов также подбирают в зависимости от ответа конкретного пациента, и в случае отсутствия ответа или наличия сомнений в ответе на лечение необходимо направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Многие пациенты способны следить за собственной ПСВ после начала лечения повышенными дозами бронхолитиков. Ингаляции бронхолитика с помощью ДАИ (в идеале – со спейсером) обеспечивают по меньшей мере такое же улучшение функции легких, как аналогичная доза, введенная с помощью небулайзера [164,

211]. В условиях больницы такой путь доставки наиболее эффективен и с экономической точки зрения [212], если пациент способен использовать ДАИ. Если применение ингаляционного β₂-агониста быстрого действия полностью купирует приступ (ПСВ возвращается к значению, превышающему 80% от должной или наилучшей индивидуальной величины), и это улучшение сохраняется в течение 3–4 ч, то необходимость в дополнительных лекарственных препаратах отсутствует.

Глюкокортикостероиды. Для лечения обострений, особенно если они развились после проведения других краткосрочных мероприятий, рекомендуемых при утрате контроля над БА (см. в разделе «Компонент 3: оценка состояния, лечение и мониторинг бронхиальной астмы» подраздел «Увеличение объема терапии в ответ на утрату контроля»), рекомендуются перораль-

ные ГКС (преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг в сутки или эквивалент). Если терапия бронхолитиками не купирует приступ, о чем свидетельствует сохраняющаяся бронхиальная обструкция, то рекомендован срочный перевод в отделение неотложной помощи, особенно если пациент принадлежит к группе высокого риска.

ЛЕЧЕНИЕ В ОТДЕЛЕНИЯХ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Тяжелые обострения БА относятся к опасным для жизни экстренным ситуациям, лечение которых безопаснее проводить в отделении неотложной помощи (аналог приемного отделения, но с возможностями интенсивной терапии, распространенный в здравоохранении западных стран. – *Прим. пер.*). На рис. 4.4-1 представлен подход к лечению обострений, основанный на интенсивной терапии.

Оценка состояния

Сбор краткого анамнеза и физикальное обследование, имеющее отношение к обострению, проводятся параллельно немедленному началу терапии. При сборе анамнеза важно установить: степень тяжести и длительность симптомов, в том числе ограничений физической нагрузки и нарушений сна, все препараты текущей терапии с назначенными дозами и способами введения (типом ингалятора); обычно принимаемые дозы, дозы препаратов, принимаемые при ухудшении состояния, и ответ (или отсутствие ответа) на эту терапию; время с момента начала и причину нынешнего обострения; факторы риска смерти, связанной с БА.

При физикальном обследовании необходимо оценить степень тяжести обострения по таким критериям, как способность пациента произносить длинные предложения, частота сердечных сокращений, частота дыхания, участие вспомогательных мышц в акте дыхания и др. (см. рис. 4.4-1). Следует выявить все факторы,отягощающие состояние пациента (например, пневмонию, ателектаз, пневмоторакс или пневмомедиастинум).

Настоятельно рекомендуется проведение функциональных исследований, таких как определение ПСВ или ОФВ₁, а также измерение сатурации артериальной крови кислородом, так как физикальное обследование не может дать полную оценку тяжести обострения, в особенности выраженности гипоксемии [213, 214]. Исходные измерения ПСВ или ОФВ₁ следует, по возможности, сделать до начала терапии, однако это не должно служить поводом для задержки начала лечения; выполнение спирометрии может быть невозможно у детей с острой БА. Последующие измерения следует проводить с определенными интервалами до тех пор, пока не будет получен явный хороший ответ на терапию.

Необходимо тщательно мониторировать сатурацию артериальной крови кислородом, предпочтительно с помощью пульсоксиметрии. Это особенно важно при лечении детей, поскольку измерить у них объективные

показатели функции легких может быть затруднительно. В норме сатурация кислородом у детей превышает 95%, и сатурация кислородом <92% является надежным прогностическим признаком потребности в госпитализации [210] (**уровень доказательности С**).

У взрослых рентгенография органов грудной клетки не относится к стандартным методам исследования, однако ее следует проводить при подозрении на сопутствующее сердечно-легочное заболевание, при необходимости госпитализации, а также при отсутствии ответа на терапию для исключения пневмоторакса, клиническая диагностика которого представляет трудности [215]. Аналогичным образом, при лечении детей рентгенография грудной клетки проводится не всегда и рекомендована при выявлении физикальных признаков, позволяющих предположить заболевание паренхимы легких [216].

Определение газового состава артериальной крови обычно не требуется [216], однако оно должно проводиться у пациентов с ПСВ 30–50% от должных величин и у тех, кто не отвечает на начальную терапию, или когда можно прогнозировать ухудшение состояния больного. Во время проведения измерений пациент должен продолжать получать кислородотерапию. Значение PaO₂ <60 мм рт. ст. (8 кПа) в сочетании с нормальным или повышенным уровнем PaCO₂ (особенно >45 мм рт. ст., или 6 кПа) указывает на дыхательную недостаточность.

Лечение

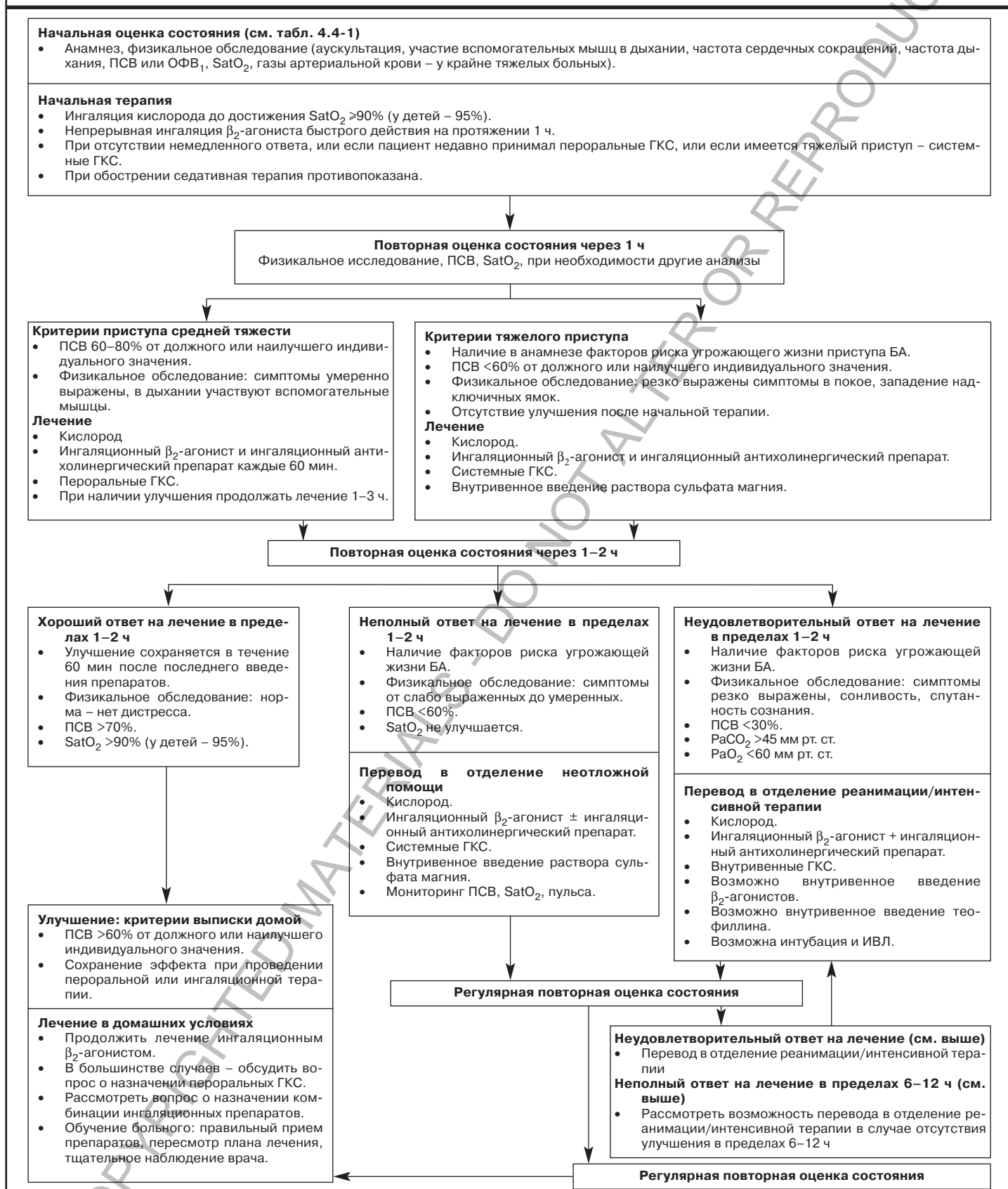
Обычно для быстрого купирования обострения одновременно назначают следующие виды терапии [217].

Кислород. Чтобы достичь сатурации кислородом ≥90% (>95% у детей) кислород должен быть назначен через интраназальный зонд, маску или, в редких случаях у некоторых маленьких детей, через шлем. У некоторых больных, особенно с наиболее тяжелой бронхиальной обструкцией, при дыхании 100% кислородом могут ухудшиться показатели PaCO₂ [218]. Кислородотерапию следует титровать с помощью пульсоксиметрии, чтобы поддерживать удовлетворительную сатурацию кислородом [219].

Ингаляционные β₂-агонисты быстрого действия. Ингаляции β₂-агонистов быстрого действия следует проводить через регулярные интервалы [220–222] (**уровень доказательности А**). Наиболее экономичным и эффективным способом доставки является применение дозированного ингалятора со спейсером [64, 211]. Хотя для большинства β₂-агонистов быстрого действия характерна короткая продолжительность эффекта, показано, что бронхолитик длительного действия формотерол, обладающий быстрым началом и большой продолжительностью действия, не уступает короткодействующим препаратам в эффективности и не вызывает увеличения частоты побочных эффектов, хотя и стоит значительно дороже [148]. Перечисленные свойства формотерола позволяют уверенно использовать комбинацию формотерола и будесонида в начале обострений БА.

Показано, что при лечении детей и взрослых с обострением БА левабутерол обладает несколько более

Рис. 4.4-1. Лечение больных с обострением БА в отделении неотложной помощи



выраженным бронхорасширяющим действием по сравнению с рацемическим альбутеролом [223–226]. В крупном исследовании, включавшем детей с острой БА [227], а также в исследовании, проведенном у взрослых больных, ранее не получавших ГКС [226], установлено, что применение левабутерола привело к снижению частоты госпитализаций по сравнению с лечением рацемическим альбутеролом, однако у детей не было выявлено различий в продолжительности госпитализаций [227].

Сравнительные исследования интермиттирующей и непрерывной небулайзерной терапии β_2 -агонистами короткого действия при обострениях БА показали противоречивые результаты. В систематическом обзоре шести исследований [228] не было отмечено значимых различий в выраженности бронхорасширяющего эффекта или частоты госпитализаций при использовании этих двух подходов к лечению. В одном исследовании [229] было обнаружено, что у больных, нуждающихся в госпитализации, интермиттирующая терапия «по потребности» достоверно сокращает пребывание в стационаре, уменьшает необходимость в использовании небулайзера и реже вызывает сердцебиение, чем режим регулярного введения препаратов через каждые 4 ч. Поэтому обоснованным подходом к ингаляционной терапии при обострениях БА является назначение вначале непрерывной терапии, а затем переход на интермиттирующее введение препаратов по потребности госпитализированным больным. Нет данных, которые бы позволили рекомендовать при тяжелых обострениях БА стандартное применение внутривенных β_2 -агонистов [230].

Адреналин. Подкожное или внутримышечное введение адреналина может потребоваться при неотложном лечении анафилаксии или ангионевротического отека; этот препарат не является стандартным средством для лечения обострения БА.

Дополнительное использование бронхолитиков. Ипратропия бромид. Небулайзерная терапия комбинацией β_2 -агониста и антихолинергического средства (ипратропия бромида) может обеспечивать более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем применение препаратов по отдельности [231] (**уровень доказательности В**), и должна быть назначена до решения вопроса о назначении метилксантинов. Использование комбинации β_2 -агониста и антихолинергического препарата сопровождается снижением частоты госпитализаций [212, 232, 233] (**уровень доказательности А**) и более выраженным улучшением ПСВ и ОФВ₁ [233] (**уровень доказательности В**). Аналогичные сведения приведены в литературе по педиатрии [212] (**уровень доказательности А**). Однако если ребенок с БА госпитализируется после проведения интенсивной терапии в отделении неотложной помощи, добавление ингаляции ипратропия бромида через небулайзер к небулайзерной терапии β_2 -агонистом и системному ГКС не дает никакого дополнительного эффекта [234].

Теофиллин. С учетом эффективности и сравнительной безопасности β_2 -агонистов быстрого действия

теофиллин играет минимальную роль в лечении острой БА [235]. Его применение может сопровождаться тяжелыми и потенциально смертельными побочными эффектами, особенно у пациентов, постоянно получающих теофиллин замедленного высвобождения; кроме того, теофиллин уступает β_2 -агонистам по выраженности бронхорасширяющего действия. Добавление теофиллина к рекомендуемой при тяжелом обострении БА терапии у взрослых не дает преимуществ. Однако в одном исследовании, включавшем детей с угрожающим жизни обострением БА, внутривенное введение теофиллина позволило повысить эффективность терапии у больных, уже получавших высокие дозы ингаляционных и внутривенных β_2 -агонистов, ингаляционный ипратропия бромид и внутривенные ГКС [236].

Системные глюкокортикостероиды. Применение СГКС ускоряет купирование обострений; эти препараты следует использовать при лечении всех обострений, кроме самых легких [237, 238] (**уровень доказательности А**), особенно если:

- начальная терапия ингаляционными β_2 -агонистами быстрого действия не обеспечила длительного улучшения;
- обострение развилось у пациента, уже получающего пероральные ГКС;
- предшествующие обострения требовали назначения пероральных ГКС.

Пероральные ГКС обычно не уступают по эффективности внутривенным ГКС и являются предпочтительными средствами в связи с неинвазивным характером введения и меньшей стоимостью [239, 240]. Если вскоре после приема перорального ГКС возникает рвота, следует ввести эквивалентную дозу внутривенно. При выписке из отделения неотложной помощи может быть целесообразным внутримышечное введение ГКС [241], особенно если врач сомневается в том, что пациент будет принимать пероральные препараты согласно назначению. После перорального приема ГКС клиническое улучшение развивается не ранее чем через 4 ч. Адекватными дозами системных ГКС для госпитализированных пациентов являются метилпреднизолон (или эквивалент) 60–80 мг/сут в виде однократного приема или гидрокортизон 300–400 мг/сут в несколько приемов; однако в большинстве случаев достаточными дозами препаратов, возможно, являются 40 мг метилпреднизолона или 200 мг гидрокортизона [238, 242] (**уровень доказательности В**). У детей с легкой персистирующей БА для лечения обострений рекомендуются пероральные ГКС в дозе 1 мг/кг в сутки [243]. Показано, что у взрослых 7-дневный курс терапии не уступает по эффективности 14-дневному [244], а у детей обычно оказывается достаточно терапии в течение 3–5 дней (**уровень доказательности В**). Имеющиеся в настоящее время данные позволяют предположить, что нет необходимости в постепенном снижении дозы пероральных ГКС в течение нескольких дней [245] или недель [246] (**уровень доказательности В**).

Ингаляционные глюкокортикостероиды. ИГКС эффективны как составная часть терапии обострений

БА. По данным одного исследования, применение комбинации высоких доз ИГКС и сальбутамола при острой БА обеспечивало более выраженный бронхорасширяющий эффект, чем использование только сальбутамола [247] (**уровень доказательности В**); использование такой комбинации приводило к более выраженному, чем при добавлении СГКС, улучшению всех показателей эффективности лечения, включая снижение частоты госпитализаций, особенно у больных с наиболее тяжелыми приступами [248].

Ингаляционные ГКС могут предотвращать рецидивы обострений так же эффективно, как пероральные ГКС [249, 250]. Показано, что частота рецидивов обострений после выписки из отделения неотложной помощи была ниже у больных, которые получали преднизон и ингаляционный будесонид, чем у больных, принимавших только преднизон [237] (**уровень доказательности В**). Терапия высокими дозами ИГКС (2,4 мг будесонида в сутки в четыре приема) сопровождалась такой же частотой рецидивов обострений, как и пероральный прием преднизона в дозе 40 мг/сут [251] (**уровень доказательности А**). Стоимостью лечения является важным фактором при использовании таких высоких доз ИГКС; необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения потенциальных преимуществ данного подхода при лечении острой БА, особенно экономической эффективности [252].

Магния сульфат*. Внутривенная инфузия раствора сульфата магния (обычно однократное введение 2 г препарата в течение 20 мин) не рекомендована для стандартной терапии обострения БА, однако может снизить частоту госпитализаций у некоторых категорий больных, в частности у взрослых с ОФВ₁ 25–30% от должных значений на момент обращения, у взрослых и детей с отсутствием ответа на начальную терапию, у детей с ОФВ₁, не достигшим 60% от должного через 1 ч после начала лечения [253, 254, 409] (**уровень доказательности А**). Небулайзерная терапия сальбутамолом, разведенным в изотоническом растворе магния сульфата, позволяет достигнуть более выраженного эффекта, чем при использовании физиологического раствора [255, 256] (**уровень доказательности А**). Внутривенное введение магния сульфата при лечении детей младшего возраста не исследовалось.

Гелиево-кислородная терапия. Систематический обзор исследований, в которых оценивали эффект ингаляции гелиево-кислородной смеси по сравнению с ингаляцией только кислорода, позволил предположить, что это вмешательство не следует рекомендовать для широкого применения. Возможность его применения следует рассмотреть у больных, не ответивших на стандартную терапию [257].

Антилейкотриеновые препараты. Существует мало данных о пользе применения антилейкотриеновых препаратов при обострении БА [258]. В небольших ис-

следованиях показано улучшение ПСВ [410], но оценка клинической значимости требует дополнительных исследований.

Седативные средства. Применение седативных препаратов при обострении БА запрещено из-за риска угнетения дыхания под действием анксиолитиков и снотворных препаратов. Показана взаимосвязь между применением этих препаратов и теми летальными исходами от БА, которых можно было бы избежать [209, 259].

Критерии выписки из отделения неотложной помощи или перевода в стационарное отделение
Критерии, позволяющие определить, можно ли выписать пациента из отделения неотложной помощи или его следует госпитализировать в стационарное отделение, были пересмотрены и систематизированы на основе консенсуса специалистов [260]. Больные, у которых до начала лечения ОФВ₁ или ПСВ составляет менее 25% от должного или наилучшего индивидуального значения, а также больные, у которых после лечения ОФВ₁ или ПСВ составляет менее 40% от должного или наилучшего индивидуального значения, обычно нуждаются в госпитализации. Пациентов, у которых показатели функции легких после лечения находятся в интервале 40–60% от должных значений, можно выписать при условии, что им будет обеспечено адекватное медицинское наблюдение в амбулаторных условиях и есть уверенность, что они будут выполнять врачебные рекомендации. Пациентов, у которых показатели функции легких после лечения $\geq 60\%$ от должных значений, можно выписать.

Лечение обострения БА в отделении интенсивной терапии выходит за рамки данного документа; информацию по этому вопросу читатели могут найти в недавно опубликованных обзорах [261].

Для пациентов, выписываемых из отделения неотложной помощи, рекомендуются следующие лечебные мероприятия.

- Провести курс лечения пероральными ГКС продолжительностью не менее 7 дней у взрослых и более короткий курс (3–5 дней) у детей в сочетании с продолжением лечения бронхолитиками.
- Бронхолитики можно использовать по потребности, которая определяется выраженностью симптомов и объективными признаками улучшения состояния; в дальнейшем пациенты могут постепенно вернуться к режиму терапии ингаляционными β_2 -агонистами, который был до начала обострения.
- По завершении острой фазы заболевания применение ипратропия бромиды вряд ли даст дополнительный эффект, поэтому можно быстро отменить данный препарат.
- Пациенты должны начать или продолжить терапию ингаляционными ГКС.
- Следует проверить, правильно ли пациент пользуется ингаляторами и пикфлоуметром для мониторинга терапии в домашних условиях. У пациентов, которых выписывают из отделения неотложной помощи с пикфлоуметром и планом действий, результаты ле-

* Посетите веб-сайт GINA (www.ginasthma.org) для рассмотрения обзора GRADE по вопросу: «Улучшает ли внутривенное введение магния сульфата основные результаты лечения взрослых с обострением БА по сравнению с плацебо?»

чения в последующем лучше, чем у пациентов, не имеющих этих инструментов [8].

- Необходимо установить, какие факторы вызвали обострение, и принять меры по избеганию воздействия этих факторов в будущем.
- Следует оценить реакцию пациента на обострение, пересмотреть план действий и снабдить пациента письменным руководством [411].
- Необходимо оценить применение противовоспалительной терапии (препаратами, контролирующими течение БА) во время обострения; важно установить, насколько быстро был увеличен объем терапии, до каких доз и почему (если это было необходимо) не был начат прием пероральных ГКС. Важно обеспечить пациента пероральным ГКС для короткого курса терапии на случай следующего обострения.
- Пациента или членов его семьи следует предупредить о необходимости обратиться к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА в течение 24 ч после выписки. В течение нескольких дней после выписки должен произойти визит пациента к врачу первичного звена или специалисту по лечению БА для последующего наблюдения; целью этого визита является обеспечить продолжение терапии до достижения основных показателей контроля заболевания, в том числе наилучших индивидуальных показателей функции легких. По данным проспективных исследований, после выписки из отделения неотложной помощи наблюдение пациента специалистом приводит к лучшим результатам, чем возвращение под наблюдение врача первичного звена [262].

Развитие достаточно тяжелого обострения, требующего госпитализации, может свидетельствовать о неадекватности плана самоведения пациента. Во время госпитализации пациенты особенно восприимчивы к информации и рекомендациям по лечению заболевания. Врач должен использовать эту возможность для повторного обсуждения с пациентом причин развития обострений и необходимости устранения факторов, способных вызывать обострения (включая отказ от курения), целей терапии и правильного применения лекарственных препаратов, а также мер, которые надо принимать в ответ на увеличение выраженности симптомов или снижение показателей пикфлоуметрии [263] (**уровень доказательности А**).

Следует рассмотреть возможность направления госпитализированного пациента к специалисту по лечению БА. После выписки из стационара больного должен регулярно наблюдать семейный врач или специалист по лечению БА в течение последующих нескольких недель вплоть до достижения наилучших индивидуальных показателей функции легких. Использование стимулов улучшает качество наблюдения врачом первичного звена, однако не влияет на отдаленные результаты лечения [264]. Больные, которые поступали в отделение неотложной помощи по поводу острого приступа БА, должны особенно настойчиво направляться в астма-школы для участия в образовательной программе, если таковая существует.

КОМПОНЕНТ 5: ОСОБЫЕ СЛУЧАИ

Следует особо остановиться на ведении БА при беременности, хирургическом лечении, рините, синусите и полипозе носа, а также на лечении профессиональной БА, респираторных инфекций, гастроэзофагеального рефлюкса, аспириновой БА и анафилаксии.

Беременность

Во время беременности тяжесть течения БА нередко меняется, и больным может потребоваться более пристальное наблюдение и изменение схемы лечения. Примерно у трети женщин течение БА ухудшается, у трети становится менее тяжелым, а у оставшейся трети не меняется [265–267].

Хотя существует общее предубеждение относительно использования любых лекарственных препаратов при беременности, плохо контролируемая БА может оказать нежелательное влияние на плод, приводя к повышению перинатальной смертности, увеличению риска преждевременных родов и низкому весу ребенка при рождении [266, 267]. Для детей, рожденных матерями, у которых во время беременности БА контролировалась хорошо, общий прогноз в перинатальном периоде сопоставим с прогнозом для детей, рожденных матерями, не болевшими БА [268]. По этой причине применение препаратов для достижения оптимального контроля над БА оправдано даже тогда, когда их безопасность при беременности не является безусловно доказанной. Для большинства противоастматических препаратов нет оснований считать, что они могут оказывать неблагоприятное воздействие на плод. Адекватно контролируемое лечение теофиллином, ингаляционными ГКС [351], β_2 -агонистами и антилейкотриеновыми препаратами (особенно монтелукастом) не сопровождается увеличением частоты пороков развития плода [369]. Показано, что терапия ингаляционными ГКС предотвращает развитие обострений БА при беременности [269, 270] (**уровень доказательности В**). Как и в других ситуациях, основная задача лечения БА заключается в достижении контроля симптомов заболевания и поддержании нормальной функции легких [271]. Обострения БА требуют интенсивного лечения с целью предотвращения гипоксии плода. Для этой цели проводится небулайзерная терапия β_2 -агонистами быстрого действия и кислородотерапия, при необходимости назначаются СГКС.

Хотя все больные должны иметь возможность обсудить безопасность применения назначенных им лекарственных препаратов, тем не менее необходимо объяснить беременным пациенткам с БА, что наибольший риск для их ребенка связан с плохо контролируемой БА, и подчеркнуть безопасность большинства современных противоастматических препаратов. Даже при хорошем контакте больного с врачом важным дополнительным средством убеждения [265, 273] служат независимые печатные материалы, например отчет о лечении БА во время беременности Национальной програм-

мы обучения пациентов с БА и профилактики заболевания (США) (US National Asthma Education and Prevention Program) [272].

Ожирение

У людей, страдающих ожирением, контролировать БА сложнее [383–386]. Это обусловлено наличием воспаления дыхательных путей другого рода (менее эозинофильного), сопутствующих заболеваний, таких как обструктивный апноэ сна и гастроэзофагеальный рефлюкс, механических и других факторов, о которых еще неизвестно. Не существует убедительных доказательств, позволяющих предположить, что лечение БА у пациентов с ожирением должно отличаться от лечения БА у пациентов с нормальной массой тела. Однако при наличии ожирения ИГКС менее эффективны, и хотя к антилейкотриеновым препаратам это относится в меньшей степени, ИГКС считаются основным компонентом терапии БА у данной категории пациентов [385, 386].

Несмотря на то что у людей, страдающих ожирением, БА диагностируется чаще, чем у людей с нормальной массой тела, диагноз необходимо подтвердить объективными данными о вариабельности бронхиальной обструкции или бронхиальной гиперреактивности, поскольку симптомы со стороны дыхательной системы, которые наблюдаются при ожирении, могут имитировать БА [388]. В план лечения пациентов, страдающих БА и ожирением, должно быть включено снижение массы тела, поскольку при этом облегчается контроль над БА, улучшается функция легких и уменьшается количество используемых препаратов [94, 389, 390].

Хирургическое лечение

Гиперчувствительность дыхательных путей, бронхиальная обструкция и гиперсекреция слизи предрасполагают больных БА к интра- и послеоперационным осложнениям со стороны органов дыхания. Вероятность этих осложнений зависит от степени тяжести БА на момент операции, характера операции (операции на грудной клетке и верхних отделах брюшной полости сопровождаются наибольшим риском) и вида анестезии (наибольший риск представляет общий наркоз с эндотрахеальной интубацией).

До операции необходимо оценить все эти факторы и провести исследование функции легких. По возможности, эту оценку следует проводить за несколько дней до операции, чтобы осталось время для дополнительной терапии. В частности, если величина ОФВ₁ составляет менее 80% от наилучших индивидуальных показателей пациента, показан короткий курс пероральных ГКС для уменьшения бронхиальной обструкции [274, 275] (**уровень доказательности С**). Кроме того, больные, которые получали СГКС в течение последних 6 мес, должны получать СГКС во время операции (внутривенно 100 мг гидрокортизона каждые 8 ч). Дозу СГКС следует быстро снизить в течение 24 ч после операции, так как более длительная терапия системным ГКС может ухудшить заживление операционной раны [276] (**уровень доказательности С**).

Ринит, синусит и полипоз носа

У некоторых пациентов с БА заболевания верхних дыхательных путей могут повлиять на функцию нижних отделов. Хотя механизмы такой взаимосвязи не установлены, вероятно, воспаление играет одинаково важную роль в патогенезе ринита, синусита и полипоза носа.

Ринит. Большинство пациентов с БА имеют в анамнезе ринит; до 30% больных хроническим ринитом страдают или будут страдать БА [277, 278]. Ринит часто предшествует БА и является как фактором риска ее развития [279], так и фактором, связанным с увеличением тяжести симптомов БА и повышенным использованием ресурсов здравоохранения [280]. Для ринита и БА характерны несколько общих факторов риска: обычные аллергены помещений и внешние аллергены, например клещи домашней пыли, перхоть животных и, реже, пыльцевые аллергены, одновременно воздействующие на нос и бронхи [281, 282], а также профессиональные сенсибилизаторы [283] и неспецифические факторы, подобные аспирину. Поэтому в докладе рабочей группы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) рекомендуется помнить о возможности развития БА у всех пациентов с ринитом и при планировании лечения учитывать оба заболевания [284].

Как БА, так и ринит считаются воспалительными заболеваниями дыхательных путей, однако между ними существует ряд различий в механизмах развития, клинических признаках и подходах к лечению. Хотя воспалительный процесс в слизистой оболочке носовой полости и бронхов имеет много общего, заложенность носа при рините, в первую очередь, обусловлена гиперемией, а при БА ведущую роль играет спазм гладких мышц бронхов [285].

Лечение ринита может уменьшить симптомы БА [286, 287] (**уровень доказательности А**). При обоих состояниях эффективны противовоспалительные препараты, к которым относятся ГКС и кромоны, а также антилейкотриеновые и антихолинэргические препараты. Однако некоторые препараты избирательно эффективны при рините (например, агонисты H₁-рецепторов), а другие – при БА (например, β₂-агонисты) [288] (**уровень доказательности А**). В некоторых, хотя и не во всех исследованиях показано, что применение интраназальных ГКС для лечения сопутствующего ринита оказывает небольшое влияние на уменьшение симптомов БА и снижение частоты осложнений [289–291]. Антилейкотриеновые препараты [125, 292], аллергенспецифическая иммунотерапия [284, 293] и антитела к IgE [294, 295] эффективны при обоих заболеваниях (**уровень доказательности А**).

Дополнительную информацию по этой теме можно найти на сайте рабочей группы «Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму» (ARIA): <http://www.whiar.com> [284].

Синусит представляет собой осложнение инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, аллергического ринита, полипоза носа и других форм назальной обструкции. Как острый, так и хронический синусит

может ухудшать течение БА. Клинические проявления синусита неспецифичны [296], поэтому этот диагноз желательно подтверждать данными компьютерной томографии. У детей с подозрением на риносинусит рекомендован курс антибиотикотерапии продолжительностью 10 дней [297] (**уровень доказательности В**). Лечение должно также включать препараты, уменьшающие заложенность носа (например, топические назальные деконгестанты, топические назальные ГКС или даже СГКС). Это лечение является дополнительным к основной противоастматической терапии [279, 288].

Полипы носа, которые могут сочетаться с БА и ринитом, а иногда и с гиперчувствительностью к аспирину [298], наблюдаются, главным образом, у больных старше 40 лет. От 36 до 96% больных с непереносимостью аспирина страдают полипозом носа, а у 29–70% больных с полипами носа может развиваться БА [298, 299]. Детей с полипами носа следует обследовать с целью исключения муковисцидоза и синдрома неподвижных ресничек.

Полипоз носа исключительно чувствителен к топическим ГКС [288]. У небольшой части пациентов с полипами, рефрактерными к ГКС, может оказаться полезным хирургическое лечение.

Профессиональная бронхиальная астма

После установления диагноза профессиональной БА важным компонентом ее лечения является устранение (в идеале полное) воздействия фактора, вызывающего симптомы БА [300–302, 412]. Симптомы профессиональной БА могут сохраняться даже через несколько лет после прекращения контакта с провоцирующим фактором, особенно если симптомы БА отмечались в течение длительного времени до устранения воздействия сенсибилизатора [303, 304]. Продолжение контакта с провоцирующим фактором может вести к нарастанию тяжести обострений вплоть до угрожающих жизни [305], а также к уменьшению вероятности последующей ремиссии и в конечном счете к стойкому нарушению функции легких [306]. Лекарственное лечение профессиональной БА аналогично терапии при других формах БА, но оно не может заменить прекращения контакта с провоцирующим агентом. Пациентам следует рекомендовать обратиться к специалисту по лечению БА или профессиональных заболеваний.

Рекомендации Британского фонда исследований профессиональных заболеваний (British Occupational Health Research Foundation) по профилактике, диагностике и лечению профессиональной БА представлены на веб-сайте фонда: <http://www.bohrf.org.uk/downloads/asthvre.pdf>

Респираторные инфекции

Респираторные инфекции тесно связаны с БА, поскольку они провоцируют возникновение свистящих хрипов и увеличение выраженности симптомов у многих больных [307], и обычно выявляются у детей с обострением БА [391]. По данным эпидемиологических исследований, инфекционными микроорганизмами, вызывающими увеличение выраженности симптомов БА, обычно являются респираторные вирусы [308], а бактерии – лишь в

редких случаях [309]. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция является наиболее частой причиной появления свистящих хрипов у детей первого года жизни [45], тогда как у детей старшего возраста и взрослых основными пусковыми механизмами свистящих хрипов и ухудшения течения БА служат риновирусы (вызывающие обычную простуду) [310]. Прочие респираторные вирусы, такие как вирус парагриппа, гриппа, аденовирусы и коронавирусы, также могут вызывать усиление свистящих хрипов и симптомов БА [311]. У взрослых пациентов с БА может быть повышен риск серьезной пневмококковой инфекции [370].

Обнаружен ряд механизмов, объясняющих появление свистящих хрипов и увеличение бронхиальной гиперреактивности при респираторных инфекциях. К таким механизмам относят повреждение эпителия дыхательных путей, стимуляцию образования вирус-специфических антител класса IgE, усиление высвобождения медиаторов и развитие позднего астматического ответа на ингалируемый антиген [312]. Таким образом, имеются данные о том, что вирусные инфекции усиливают выраженность воспалительной реакции и способствуют повреждению дыхательных путей за счет усиления в них воспалительного процесса [313].

Лечение вызванного инфекцией обострения проводится по тем же принципам, что и лечение прочих обострений БА, а именно: рекомендуется применение ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия и раннее назначение пероральных ГКС или увеличение (по меньшей мере в четыре раза) дозы ИГКС. Поскольку ухудшение течения БА нередко может сохраняться в течение нескольких недель после перенесенной инфекции, следует продолжать противовоспалительную терапию в течение всего этого периода для обеспечения адекватного контроля над заболеванием.

Роль хронических инфекций, вызванных *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, в патогенезе ухудшения течения БА пока не выяснена [314]. Остается также неясным, оказывает ли положительный эффект лечение антибиотиками из класса макролидов [315–317]. Согласно данным относительно небольшого, но достоверного исследования, применение кларитромицина у взрослых с легкой БА и БА средней тяжести, которые получают низкие дозы ИГКС, неоправданно [413]. Тем не менее необходимы новые исследования в этой области.

Гастроэзофагеальный рефлюкс

Достоверно известно, что у пациентов с БА гастроэзофагеальный рефлюкс встречается чаще, чем в общей популяции [392]. В связи с этим было выполнено исследование, которое позволило ответить на вопрос, может ли лечение гастроэзофагеального рефлюкса влиять на симптомы или контроль БА. Не вызывает сомнений, что гастроэзофагеальный рефлюкс является причиной сухого кашля, и то, что сухой кашель относят на счет БА, может быть обусловлено некоторой путаницей в литературе. Эта ситуация частично связана с использованием препаратов для лечения БА, таких как

β_2 -агонисты и теофиллин, которые вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера.

Обзор эффективных методов лечения гастроэзофагеального рефлюкса – применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, хирургическое лечение – свидетельствует об отсутствии их влияния на течение БА [320]. Согласно данным исследования, в котором приняли участие пациенты со среднетяжелой БА и бессимптомным гастроэзофагеальным рефлюксом, использование высоких доз ингибиторов протонной помпы не уменьшает выраженность симптомов и частоту обострений БА [393]. У пациентов с БА средней тяжести и тяжелой БА, для лечения которой использовались противовоспалительные препараты, и с симптомным гастроэзофагеальным рефлюксом, для лечения которого использовались ингибиторы протонной помпы, наблюдалось небольшое и клинически незначимое улучшение функции легких и качества жизни [392]. По лечению детей с симптомами БА и гастроэзофагеального рефлюкса существует незначительное количество исследований [394].

Таким образом, несмотря на высокую распространенность бессимптомного гастроэзофагеального рефлюкса у пациентов с плохо контролируемой БА, лечение ингибиторами протонной помпы не улучшает контроль БА. Следует отметить, что бессимптомный гастроэзофагеальный рефлюкс не является причиной плохого контроля БА. Для больных с тяжелыми симптомами, подтвержденным эзофагитом и неэффективностью лекарственного лечения в резерве остаются хирургические методы лечения. Прежде чем рекомендовать больным БА хирургическое лечение гастроэзофагеального рефлюкса, необходимо доказать, что рефлюкс провоцирует симптомы БА [321, 322].

Аспириновая бронхиальная астма

До 28% взрослых больных БА и небольшая часть детей с БА страдают от обострений БА, вызванных приемом аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Этот синдром чаще встречается при тяжелой БА [323].

Течение аспириновой БА и ее клиническая картина весьма типичны [324]. Первые симптомы появляются у большинства больных в третьей или четвертой декаде жизни и могут включать вазомоторный ринит и профузную ринорею. У больных длительно сохраняется заложенность носа, а при физикальном обследовании часто выявляется полипоз носа. В дальнейшем часто развиваются БА и непереносимость аспирина.

Сама по себе картина непереносимости очень своеобразна: в период от нескольких минут до 1–2 ч после приема аспирина возникает приступ БА, нередко тяжелый, часто сопровождающийся ринореей, заложенностью носа, раздражением конъюнктивы и скларотиноподобным покраснением кожи шеи и головы. Эти симптомы могут быть вызваны уже однократным приемом аспирина или другого ингибитора циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), кроме того может развиваться тяжелый бронхоспазм, шок, потеря сознания и даже остановка дыхания [325, 326].

В дыхательных путях больных с аспириновой БА обнаруживают персистирующее воспаление с выраженной эозинофилией, нарушением целостности эпителия, продукцией цитокинов и увеличением синтеза молекул адгезии [327, 328]. Также в дыхательных путях повышается экспрессия интерлейкина-5 (IL-5), который участвует в привлечении эозинофилов и увеличивает их продолжительность жизни [328]. Кроме того, для аспириновой БА характерна активация цистеинилового лейкотриенового каскада, что отчасти может объясняться генетическим полиморфизмом гена LTC4-синтазы, который обнаруживается примерно у 70% пациентов [329]. Однако точный механизм развития бронхоспазма под действием аспирина остается неизвестным [330].

Способность ингибиторов циклооксигеназы вызывать соответствующую реакцию зависит от активности препарата-ингибитора, а также от индивидуальной чувствительности пациентов [329].

Наличия в анамнезе типичной реакции достаточно для начала исключения применения препаратов этой группы. Однако подтвердить диагноз можно только с помощью провокационной пробы с аспирином, так как адекватные диагностические тесты, проводимые *in vitro*, отсутствуют. Провокационная аспириновая проба не рекомендована к широкому применению, так как она сопровождается высоким риском опасных для жизни последствий и должна проводиться только в учреждениях, в которых есть условия для проведения сердечно-легочной реанимации [331]. Для максимального снижения риска эта проба разрешается только у пациентов с ремиссией БА и ОФВ₁ >70% от должного или наилучшего индивидуального значения. Бронхиальная (ингаляционная) и назальная пробы с лизиновой солью ацетилсалициловой кислоты более безопасны, чем пероральная проба, и разрешены к проведению в специализированных центрах [332, 333].

Однажды развившись, непереносимость аспирина или НПВП сохраняется на всю жизнь. Больным с аспириновой БА нельзя принимать аспирин, все продукты, его содержащие, другие анальгетики, ингибирующие ЦОГ-1; часто также нельзя принимать гидрокортизона гемисукцинат [334]. Однако такие мероприятия не предотвращают прогрессирование воспалительного заболевания органов дыхания. Если пациенту назначают НПВП, возможно применение ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [352] при условии пристального врачебного наблюдения в течение не менее 1 ч после приема НПВП [335] (**уровень доказательности В**). Основой терапии БА по-прежнему остаются ГКС, но в качестве дополнительного средства, улучшающего контроль над основным заболеванием, могут применяться антилейкотриеновые препараты [332, 336] (**уровень доказательности В**). Больным БА с повышенной чувствительностью к НПВП и потребностью в этих препаратах для лечения других заболеваний может проводиться десенсибилизация – в условиях больницы и под наблюдением специалиста [337]. Десенсибилизация к аспирину также используется для лечения аспириновой БА, однако при длительном лечении показано, что эф-

фект в отношении синусита отмечается чаще, чем уменьшение симптомов со стороны нижних дыхательных путей. После десенсилизации к аспирину ежедневный прием 600–1200 мг аспирина может уменьшить симптомы воспалительного процесса в слизистой оболочке (особенно полости носа) у большинства больных аспириновой БА [332].

В целом больным БА, особенно с началом заболевания во взрослом возрасте и сопутствующими заболеваниями верхних дыхательных путей (полипоз носа), следует рекомендовать воздерживаться от приема НПВП и заменить их на препараты ацетаминофена/парацетамола.

Анафилаксия и бронхиальная астма

Анафилаксия – угрожающее жизни состояние, которое может имитировать или осложнять тяжелую БА. Для эффективного лечения анафилаксии необходима ее ранняя диагностика. Врачи в любом учреждении всегда должны помнить, что при назначении лекарственного средства или биологического вещества, особенно путем инъекции, существует риск развития анафилаксии. Примерами документально подтвержденных причин анафилаксии служат введение аллергенов при проведении иммунотерапии, употребление отдельных продуктов при их непереносимости (орехов, рыбы, моллюсков, яиц, молока), введение вакцин, в состав которых входит яичный белок, укусы насекомых, аллергия на латекс, прием лекарственных препаратов (β -лактамов антибиотиков, аспирина и НПВП, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента), физическая нагрузка.

К симптомам анафилаксии относятся: приливы (покраснение лица), зуд, крапивница, ангионевротический отек; симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей, такие как стридорозное дыхание, одышка, свистящие хрипы или остановка дыхания; головокружение или обморок с артериальной гипотонией или без нее; симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, рвота, спазмы в животе и диарея. Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой, часто сочетается с лекарственной или пищевой аллергией и представляет собой уникальную разновидность аллергической реакции на физическую нагрузку. Ее следует дифференцировать с бронхоспазмом, вызванным физической нагрузкой [338].

При тяжелой БА анафилактические реакции со стороны дыхательных путей могут быть причиной внезапно развивающихся приступов БА и относительной резистентности приступов к увеличению доз β_2 -агонистов [180]. При подозрении на то, что приступ БА может быть связан с анафилаксией, препаратом выбора для расширения бронхов является адреналин. Экстренное лечение анафилаксии крайне важно и заключается в назначении кислорода, внутримышечном введении адреналина, внутривенном введении антигистаминных препаратов, ГКС (гидрокортизона), обеспечении проходности верхних дыхательных путей и проведении инфузионной терапии. Профилактика рецидивов анафилаксии состоит в выявлении причины и обучении па-

циентов тому, как избегать подобного воздействия и как самостоятельно оказать себе неотложную помощь путем введения адреналина с помощью «готовых» (предварительно заполненных) шприцев [339].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *BMJ* 1990;301(6765):1355-9.
2. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on selfmanagement plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1509-14.
3. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1): 353-9.
4. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapman E, Holgate ST. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study in general practice. *British Thoracic Society Research Committee. Thorax* 1995;50(8):851-7.
5. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996;312(7033):748-52.
6. Turner MO, Taylor D, Bennett R, FitzGerald JM. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(2):540-6.
7. Sommaruga M, Spanevello A, Migliori GB, Neri M, Callegari S, Majani G. The effects of a cognitive behavioural intervention in asthmatic patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995;50(5):398-402.
8. Cowie RL, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112(6):1534-8.
9. Kohler CL, Davies SL, Bailey WC. How to implement an asthma education program. *Clin Chest Med* 1995;16(4):557-65.
10. Bailey WC, Richards JM, Jr., Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Arch Intern Med* 1990;150(8):1664-8.
11. Murphy VE, Gibson PG, Talbot PI, Kessell CG, Clifton VL. Asthma self-management skills and the use of asthma education during pregnancy. *Eur Respir J* 2005;26(3):435-41.
12. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322(7286):583-5.
13. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7402):1308-9.
14. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004;328(7432):144.
15. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD004107.
16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular

- practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD001117.
17. Haby MM, Waters E, Robertson CF, Gibson PG, Ducharme FM. Interventions for educating children who have attended the emergency room for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1.
 18. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD001005.
 19. Cabana MD, Sligh KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact care education on patient outcomes. *Pediatrics* 2006;117:2149-57.
 20. Levy M, Bell L. General practice audit of asthma in childhood. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;289(6452):1115-6.
 21. Ong LM, de Haes JC, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995;40(7):903-18.
 22. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ* 1995;152(9):1423-33.
 23. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. *Eur Respir J* 2000;16(2):333-48.
 24. Clark NM, Cabana MD, Nan B, Gong ZM, Sligh KK, Birk NA, Kaciroti N. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. *Clin Pediatr (Phila)* 2008 Jan;47(1):49-57.
 25. Cegala DJ, Marinelli T, Post D. The effects of patient communication skills training on compliance. *Arch Fam Med* 2000;9(1):57-64.
 26. Chapman KR, Voshaar TH, Virchow JC. Inhaler choice in primary care. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):117-22.
 27. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127(1):335-71.
 28. Voshaar T, App EM, Berdel D, Buhl R, Fischer J, Gessler T, et al. [Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription]. *Pneumologie* 2001;55(12):579-86.
 29. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. *Am J Public Health* 1994;84(1):119-21.
 30. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient Educ Couns* 1998;35(2):83-8.
 31. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? *Patient Educ Couns* 1997;32(1 Suppl):S21-33.
 32. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
 33. Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Respir Rev* 2005;14(96):102-8.
 34. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992;67(3):332-3.
 35. Franchi M, Carrer P. Indoor air quality in schools: the EFA project. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002;57(2):120-2.
 36. Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):3-14.
 37. Bousquet J, Yssel H, Vignola AM. Is allergic asthma associated with delayed fetal maturation or the persistence of conserved fetal genes? *Allergy* 2000;55(12):1194-7.
 38. Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life? *Allergy* 2000;55(1):2-10.
 39. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 40. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1238-48.
 41. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001;139(2):261-6.
 42. Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004;114(10):1389-97.
 43. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):444S-50S.
 44. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA* 2002;288(8):963-72.
 45. Martine FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332(3):133-8.
 46. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403-10.
 47. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 5. Parental smoking and allergic sensitization in children. *Thorax* 1998;53(2):117-23.
 48. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52(10):905-14.
 49. Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U, et al. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999;54(3):220-8.
 50. Iikura Y, Nasipit CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D, et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68(3):233-6.
 51. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9(3):116-24.
 52. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children--a 14-year study. *Pediatrics* 1968;42(5):793-802.
 53. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-6.
 54. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317(7166):1105-10.
 55. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD001187.
 56. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. *N Engl J Med* 2004;351(11):1134-6.

57. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349(3):207-8.
58. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, 3rd, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351(11):1068-80.
59. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(5):1046-60.
60. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60(9):1112-5.
61. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1648-53.
62. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349(3):225-36.
63. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):169-76.
64. Custovic A, Green R, Taggart SC, Smith A, Pickering CA, Chapman MD, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. *Clin Exp Allergy* 1996;26(11):1246-52.
65. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1012-7.
66. Enberg RN, Shamie SM, McCullough J, Ownby DR. Ubiquitous presence of cat allergen in cat-free buildings: probable dispersal from human clothing. *Ann Allergy* 1993;70(6):471-4.
67. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(4):730-4.
68. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, Nixon WJ, Chen PH, Lusk P. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(4 Pt 1):842-6.
69. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006;27(3):615-26.
70. Hirsch T, Hering M, Burkner K, Hirsch D, Leupold W, Kerkmann ML, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. *Allergy* 2000;55(1):79-83.
71. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1308-11.
72. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57(3):226-30.
73. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(2):167-72.
74. Barnett AG, Williams GM, Schwart J, Neller AH, Best TL, Petroeschevsky AL, et al. Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1272-8.
75. Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(2):303-6.
76. Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999;54(8):670-4.
77. Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, et al. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* 2004;125(6):2328-35.
78. Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001;56(6):468-71.
79. Newson R, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11(3):694-701.
80. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62(5):290-9.
81. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, Vande Weyer R, Delaunois L. Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(3 Pt 1):887-91.
82. Hunt LW, Boone-Orke JL, Fransway AF, Fremstad CE, Jones RT, Swanson MC, et al. A medical-center-wide, multidisciplinary approach to the problem of natural rubber latex allergy. *J Occup Environ Med* 1996;38(8):765-70.
83. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S470-5.
84. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(1):168-74.
85. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, Nordlee JA, Wiener MB, Holden K, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(6):1159-67.
86. Szczeklik A, Nizankowska E, Bochenek G, Nagraha K, Mejza F, Swierczynska M. Safety of a specific COX-2 inhibitor in aspirin-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(2):219-25.
87. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(1):169-90.
88. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998;351(9099):326-31.
89. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(4):488-93.
90. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Apr 16;(2):CD000364.
91. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl J Med* 2001;345(21):1529-36.
92. Bergen R, Black S, Shinefield H, Lewis E, Ray P, Hansen J, et al. Safety of cold-adapted live attenuated influenza vaccine in a large cohort of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):138-44.
93. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax* 2003;58(12):1036-41.

94. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827-32.
95. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999;29(6):1359-66.
96. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, McCann DC, McGuinness D, Hillary CR, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000;356(9234):982-7.
97. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. *J Asthma* 1993;30(1):5-21.
98. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, Boulet LP. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. *Behav Modif* 1999;23(2):217-33.
99. Rachelefsky GS, Kat RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73(4):526-9.
100. Harding SM, Guzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):34-9.
101. Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5(1):63-7.
102. Chien S, Mintz S. Pregnancy and menses. In: Weiss EB, Stein M, eds. *Bronchial asthma Mechanisms and therapeutics*. Boston: Little Brown; 1993:p. 1085-98.
103. Barron WM, Leff AR. Asthma in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(3):510-1.
104. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
105. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schat M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
106. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
107. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
108. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
109. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
110. Boulet LP, Boulet V, Milot J. How should we quantify asthma control? A proposal. *Chest* 2002;122(6):2217-23.
111. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
112. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
113. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, Pearlman DS, Schat M, Bird S, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med* 2004;98(9):898-905.
114. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35(1):1-4.
115. Godfrey S, Bar-Yishay E. Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 1993;87(5):331-44.
116. Fogel RB, Rosario N, Aristizabal G, Loeys T, Noonan G, Gaile S, Smugar SS, Polos PG. Effect of montelukast or salmeterol added to inhaled fluticasone on exercise-induced bronchoconstriction in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:511-7.
117. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
118. Reiff DB, Choudry NB, Pride NB, Ind PW. The effect of prolonged submaximal warm-up exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):479-84.
119. Ram FS, Robinson SM, Black PN. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
120. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD002738.
121. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340(3):197-206.
122. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonist therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of afilukast trials. *Thorax* 2000;55(6):478-83.
123. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards L, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral afilukast in the treatment of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(6 Pt 1):1123-9.
124. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(4):616-24.
125. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20(10):1549-58.
126. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96(6):432-8.
127. Kidney J, Domingue M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(6):1907-14.
128. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, Page C, Jeffery P, Costello J. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet* 1994;343(8904):1006-8.
129. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
130. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, Kreisman H, Small DI, Alexander M, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):325-32.
131. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64(2 Pt 2):241-57.
132. Ellis EF. Theophylline toxicity. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(2 Pt 2):297-301.
133. Ostergaard P, Pedersen S. The effect of inhaled disodium cromoglycate and budesonide on bronchial responsiveness to histamine and exercise in asthmatic children: a clinical comparison. In: Godfrey S, ed. *Glucocorticosteroids in childhood asthma*. 1987:55-65.

134. Francis RS, McEnery G. Disodium cromoglycate compared with beclomethasone dipropionate in juvenile asthma. *Clin Allergy* 1984;14(6):537-40.
135. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):913-20.
136. Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, van Suijlekom-Smit LW, et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350(9084):1060-4.
137. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2594-603.
138. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
139. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, Seltzer JM, Southern DL, Kemp JP, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992;327(20):1420-5.
140. Kesten S, Chapman KR, Broder I, Cartier A, Hyland RH, Knight A, et al. A three-month comparison of twice daily inhaled formoterol versus four times daily inhaled albuterol in the management of stable asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(3 Pt 1):622-5.
141. Wenzel SE, Lumry W, Manning M, Kalberg C, Cox F, Emmett A, et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of salmeterol versus albuterol in patients with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80(6):463-70.
142. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000;320(7246):1368-73.
143. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344(8917):219-24.
144. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-8.
145. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003;22(5):787-94.
146. Ind PW, Villasante C, Shiner RJ, Pietinalho A, Boszormenyi NG, Soliman S, et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliever medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur Respir J* 2002;20(4):859-66.
147. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Brailion P, et al. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001;56(4):272-8.
148. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(3):247-52.
149. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(2):139-47.
150. Reference deleted
151. Verberne AA, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF. Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma. The Dutch Asthma Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):213-9.
152. Bisgaard H. Long-acting beta(2)-agonists in management of childhood asthma: A critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(3):221-34.
153. Bisgaard H. Effect of long-acting beta2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(5):391-8.
154. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
155. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403-18.
156. Rabe KF, Pizichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
157. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
158. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD002314.
159. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
160. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-8.
161. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5):223-5.
162. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48(3):233-8.
163. Cates CC, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD000052.
164. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1736-44.
165. Laviolette M, Malmstrom K, Lu S, Chervinsky P, Pujet JC, Peszek I, et al. Montelukast added to inhaled beclomethasone in treatment of asthma. Montelukast/Beclomethasone Additivity Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1862-8.
166. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, Israel E, Noonan MJ, Finn AF, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ* 1999;319(7202):87-90.

167. Price DB, Hernande D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58(3):211-6.
168. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58(3):204-10.
169. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(6):1088-95.
170. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Chest* 2001;120(2):423-30.
171. Ringdal N, Elira A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003;97(3):234-41.
172. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157 (4 Pt 1):1187-94.
173. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;5:CD003137.
174. Pedersen S, Hansen OR. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose-response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95 (1 Pt 1):29-33.
175. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
176. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Ellsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(1):66-71.
177. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70(4):288-98.
178. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(4):1235-40.
179. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
180. Ayres JG, Jyothish D, Ninan T. Brittle asthma. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(1):40-4.
181. Milgrom H, Fick RB, Jr., Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(26):1966-73.
182. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(2):184-90.
183. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
184. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125(4):1378-86.
185. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(4):632-8.
186. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):583-93.
187. Reference deleted.
188. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
189. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7399):1115.
190. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004;59(12):1041-5.
191. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2):CD004109.
192. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100(5):785-94.
193. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9(4):528-34.
194. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, Mink S, Chung K, Lee J, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-56.
195. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. *Eur Respir J* 2006;28(1):182-99.
196. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9405):271-5.
197. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):744-53.
198. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):149-60.
199. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24(5):822-33.
200. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127(4):1227-31.
201. Heaney LG, Robinson DS. Severe asthma treatment: need for characterising patients. *Lancet* 2005;365(9463):974-6.
202. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, eds. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5th edition. St. Louis, MO: Mosby; 1996:p. 63-7.
203. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use

- of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):889-93.
204. Beasley R, Miles J, Fishwick D, Leslie H. Management of asthma in the hospital emergency department. *Br J Hosp Med* 1996;55(5):253-7.
 205. FitzGerald JM. Development and implementation of asthma guidelines. *Can Respir J* 1998;5 Suppl A:85-8S.
 206. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, FitzGerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1): 1804-9.
 207. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwit RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268(24):3462-4.
 208. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7(9):1602-9.
 209. Joseph KS, Blais L, Ernst P, Suissa S. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquilizers. *BMJ* 1996;312(7023):79-82.
 210. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23(6):1236-41.
 211. Cates CJ, Rowe BH. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 212. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998;317(7164):971-7.
 213. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68(1):11-3.
 214. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, Avena LA, Borgiani MT, Fiorenza RF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(9):1321-30.
 215. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981;80(5):535-6.
 216. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. *JAMA* 1983;249(15):2043-6.
 217. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. *Clin Evidence* 2000;3:686-700.
 218. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117(3):728-33.
 219. Rodrigo GJ, Rodrigue Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124(4):1312-7.
 220. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1842-6.
 221. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1847-53.
 222. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(1):41-7.
 223. Gawchik SM, Saccar CL, Noonan M, Reasner DS, DeGraw SS. The safety and efficacy of nebulized levalbuterol compared with racemic albuterol and placebo in the treatment of asthma in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(4):615-21.
 224. Lotvall J, Palmqvist M, Arvidsson P, Maloney A, Ventresca GP, Ward J. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):726-31.
 225. Milgrom H, Skoner DP, Bensch G, Kim KT, Claus R, Baumgartner RA. Low-dose levalbuterol in children with asthma: safety and efficacy in comparison with placebo and racemic albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(6):938-45.
 226. Nowak R, Emerman C, Hanrahan JP, Parsey MV, Hanania NA, Claus R, et al. A comparison of levalbuterol with racemic albuterol in the treatment of acute severe asthma exacerbations in adults. *Am J Emerg Med* 2006;24(3):259-67.
 227. Carl JC, Myers TR, Kirchner HL, Kercksmar CM. Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. *J Pediatr* 2003;143(6):731-6.
 228. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002;122(1):160-5.
 229. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *Eur Respir J* 1999;13(2):290-4.
 230. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2.
 231. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
 232. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, FitzGerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2):365-72.
 233. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1862-8.
 234. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(12):1329-34.
 235. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4.
 236. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119(5):1480-8.
 237. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;281(22):2119-26.
 238. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
 239. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* 1988;260(4):527-9.
 240. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1(8474):181-4.

241. Gries DM, Moffitt DR, Pulos E, Carter ER. A single dose of intramuscularly administered dexamethasone acetate is as effective as oral prednisone to treat asthma exacerbations in young children. *J Pediatr* 2000;136(3):298-303.
242. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
243. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002;122(2):624-8.
244. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. *Intern Med* 2000;39(10):794-7.
245. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324-7.
246. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2201-3.
247. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1):698-703.
248. Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(11):1231-6.
249. Lee-Wong M, Dayrit FM, Kohli AR, Acquah S, Mayo PH. Comparison of high-dose inhaled flunisolide to systemic corticosteroids in severe adult asthma. *Chest* 2002;122(4):1208-13.
250. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, Boe J, Lofdahl CG, Selroos O, et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *J Asthma* 1998;35(8):647-55.
251. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, Jennings B, Lee J, Bai T, et al. A randomized controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000;7(1):61-7.
252. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
253. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
254. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *West J Med* 2000;172(2):96.
255. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner B, Hughes R, Knopp J, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4):CD003898.
256. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005;128(1):337-44.
257. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia* 2007 Jan;62(1):34-42.
258. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, Skobeloff E, Chen Y, Bonuccelli CM, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126(5):1480-9.
259. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annu Rev Med* 1996;47:161-8.
260. Grunfeld A, FitzGerald JM. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J* 1996;3:322-24.
261. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. *Chest* 2004;125(3):1081-102.
262. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Wald J, Falkoff R, Schat M. Facilitated referral to asthma specialist reduces relapses in asthma emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87(6):1160-8.
263. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001117.
264. Baren JM, Boudreaux ED, Brenner BE, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, et al. Randomized controlled trial of emergency department interventions to improve primary care follow-up for patients with acute asthma. *Chest* 2006;129:257-65.
265. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):509-17.
266. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S330-6.
267. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1091-5.
268. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Aug;101(2):137-43.
269. National Asthma Education Program. Report of the working group on asthma and pregnancy: management of asthma during pregnancy. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 1993. Report No.: NIH Publication Number 93-3279A.
270. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):150-4.
271. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25(4):731-50.
272. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment to 2004 update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):34-46.
273. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(4):686-95.
274. Fung DL. Emergency anesthesia for asthma patients. *Clin Rev Allergy* 1985;3(1):127-41.
275. Kingston HG, Hirshman CA. Perioperative management of the patient with asthma. *Anesth Analg* 1984;63(9):844-55.
276. Oh SH, Patterson R. Surgery in corticosteroid-dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53(6):345-51.
277. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2 Pt 1):301-4.

278. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46(12):895-901.
279. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008 Sep 20; 372(9643):1049-57.
280. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35(3):282-7.
281. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19(4):419-24.
282. Shibasaki M, Hori T, Shimizu T, Isoyama S, Takeda K, Takita H. Relationship between asthma and seasonal allergic rhinitis in schoolchildren. *Ann Allergy* 1990;65(6):489-95.
283. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(7):1513-5.
284. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
285. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(4):877-83.
286. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 2:37-40S.
287. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):636-42.
288. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):463-8.
289. Taramarca P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003570.
290. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60(7):875-81.
291. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):415-9.
292. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116(5):338-44.
293. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD001186.
294. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedegcock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59(7):709-17.
295. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, Beischer D, Ihorst G, Kamin W, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):728-35.
296. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103(2):209-13.
297. Morris P. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3.
298. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):243-9.
299. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, Dubrulle F, Chevalier D, Cardot E, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):99-103.
300. Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI. Definition and classification of asthma. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo JL, Bernstein DI, eds. *Asthma in the workplace*. New York: Marcel Dekker; 1999:p. 1-4.
301. Chan-Yeung M, Desjardins A. Bronchial hyperresponsiveness and level of exposure in occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). Serial observations before and after development of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(6):1606-9.
302. Bernstein DI, Cohn JR. Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease: preface. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84 (5 Pt 2):791-3.
303. Mapp CE, Corona PC, De Marzo N, Fabbri L. Persistent asthma due to isocyanates. A follow-up study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988;137(6):1326-9.
304. Lin FJ, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. Longitudinal decline in lung function in patients with occupational asthma due to western red cedar. *Occup Environ Med* 1996;53(11):753-6.
305. Fabbri LM, Danieli D, Crescioli S, Bevilacqua P, Meli S, Saetta M, et al. Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(6):1494-8.
306. Malo JL. Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest* 1990;98(5 Suppl):236S-9S.
307. Gern JE, Lemanske RF, Jr. Infectious triggers of pediatric asthma. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(3):555-75, vi.
308. Busse WW. The role of respiratory viruses in asthma. In: Holgate S, ed. *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. London: Academic Press; 1993:p. 345-52.
309. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000;21(2):301-13.
310. Grunberg K, Sterk PJ. Rhinovirus infections: induction and modulation of airways inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 2:65-73S.
311. Johnston SL. Viruses and asthma. *Allergy* 1998;53(10):922-32.
312. Weiss ST, Tager IB, Muno A, Speizer FE. The relationship of respiratory infections in early childhood to the occurrence of increased levels of bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(4):573-8.
313. Busse WW. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(4):671-83.
314. Hansbro PM, Beagley KW, Horvat JC, Gibson PG. Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/protection of asthma. *Pharmacol Ther* 2004;101(3):193-210.
315. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(1):CD002997.
316. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri L, Lasserson T, Gibson P. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD002997.
317. Johnston SL, Blasi F, Black PN, Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. The effect of telithromycin in acute exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 2006;354(15):1589-600.
318. Harding SM. Acid reflux and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(1):42-5.

319. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med* 2000;108 Suppl 4A:159-69S.
320. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, Tignor AS, Whitlock TL. The efficacy of pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11;171(7):620-9.
321. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;145(10):1882-8.
322. Nelson HS. Is gastroesophageal reflux worsening your patients with asthma. *J Resp Dis* 1990;11:827-44.
323. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21.
324. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16(3):432-6.
325. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10(1):51-6.
326. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4 Pt 2):617-22.
327. Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz-Schumann M, et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):90-6.
328. Sampson AP, Cowburn AS, Sladek K, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Profound overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from aspirin-intolerant asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113(1-3):355-7.
329. Szczeklik A, Sanak M. Genetic mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 2):S142-6.
330. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985;87(3):386-91.
331. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15(5):863-9.
332. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):5-13.
333. Milewski M, Mastaler L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):581-6.
334. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, Sek S. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76(4):530-6.
335. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):9-14.
336. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proc Assoc Am Physicians* 1999;111(6):547-59.
337. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schat M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(1 Pt 1): 11-9.
338. Sheffer AL, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66(2):106-11.
339. The diagnosis and management of anaphylaxis. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 2):S465-528.
340. Chan DS, Callahan CW, Hatch-Pigott VB, Lawless A, Proffitt HL, Manning NE, Schweikert M, Malone FJ. Internet-based home monitoring and education of children with asthma is comparable to ideal office-based care: results of a 1-year asthma in-home monitoring trial. *Pediatrics* 2007 Mar;119(3):569-78.
341. Halterman JS, Fisher S, Conn KM, Fagnano M, Lynch K, Marky A, Szilagyi PG. Improved preventive care for asthma: a randomized trial of clinician prompting in pediatric offices. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 Oct;160(10):1018-25.
342. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-92.
343. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD005306
344. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007 Jan;29(1):56-62
345. Pearlman DS, van Adelsberg J, Philip G, Tilles SA, Busse W, Hendéles L, Loeys T, Dass SB, Reiss TF. Onset and duration of protection against exercise-induced bronchoconstriction by a single oral dose of montelukast. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Jul;97(1):98-104.
346. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Feb 1;175(3):235-42.
347. Bisgaard H, Le Roux P, Bjarnar D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006 Dec;130(6):1733-43.
348. Smith JR, Mugford M, Holland R, Noble MJ, Harrison BD. Psycho-educational interventions for adults with severe or difficult asthma: a systematic review. *J Asthma* 2007 Apr;44(3):219-41.
349. Miller MK, Lee JH, Blanc PD, Pasta DJ, Gujrathi S, Barron H, Wenzel SE, Weiss ST; TENOR Study Group. TENOR risk score predicts healthcare in adults with severe or difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2006 Dec;28(6):1145-55.
350. Serrano J, Plaza V, Sureda B, de Pablo J, Picado C, Bardagi S, Lamela J, Sanchis J; Spanish High Risk Asthma Research Group. Alexithymia: a relevant psychological variable in near-fatal asthma. *Eur Respir J* 2006 Aug;28(2):296-302.
351. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006 Aug;25(8):447-52.
352. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Jul;97(1):105-9.
353. Bussey-Smith KL, Rossen RD. A systematic review of randomized control trials evaluating the effectiveness of interactive computerized asthma patient education programs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007 Jun;98(6):507-16.
354. Ring N, Malcolm C, Wyke S, Macgillivray S, Dixon D, Hoskins G, Pinnock H, Sheikh A. Promoting the use of Personal Asthma Action Plans: a systematic review. *Prim Care Respir J* 2007 Oct;16(5):271-83.
355. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans

- in children: what is the plan? Arch Pediatr Adolesc Med 2008 Feb;162(2):157-63.
356. McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, Harrington R, Svartengren M, Han IK, Ohman-Strickland P, Chung KF, Zhang J. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. N Engl J Med 2007 Dec 6;357(23):2348-58.
 357. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). Lancet 2007 Jul 28;370(9584):336-41.
 358. Clark NM, Gong ZM, Wang SJ, Lin X, Bria WF, Johnson TR. A randomized trial of a self-regulation intervention for women with asthma. Chest 2007 Jul;132(1):88-97.
 359. Carlsen KH, Anderson SD, Bjerner L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Gaudio SR, Drobnic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P; European Respiratory Society; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA(2)LEN. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. Allergy 2008 May;63(5):492-505.
 360. Bateman ED, Clark TJ, Frith L, Bousquet J, Busse WW, Pedersen SE; Goal Investigators Group. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the goal study. J Asthma 2007 Oct;44(8):667-73.
 361. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. Respir Care 2007 Aug;52(8):1013-20.
 362. Partridge MR, Caress AL, Brown C, Hennings J, Luker K, Woodcock A, Campbell M. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? Thorax. 2008 Sep;63(9):778-83.
 363. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 16;(2):CD000011
 364. Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Gul N, Gibbs M, Pedersen S; GOAL Steering Committee and Investigators. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. Allergy. 2008 Jul;63(7):932-8.
 365. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, Gillespie-Bennett J, Viggers H, Cunningham M, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. BMJ. 2008 Sep 23;337:a1411. doi: 10.1136/bmj.a1411.
 366. Babu KS, Gadzik F, Holgate ST. Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. Br J Clin Pharmacol. 2008 Jul;66(1):96-101.
 367. Olenchok BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP; Get With The Guidelines Steering Committee. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2009 Feb 1;103(3):295-300.
 368. Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougeres JL, Attali V. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. Respir Med. 2008 Aug;102(8):1124-31.
 369. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, Gibson JE, Hubbard RB. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. Thorax. 2008 Nov;63(11):981-7.
 370. Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, Weaver AL, Wollan P, Jacobson RM. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2008 Oct;122(4):719-23.
 371. Postma J, Karr C, Kieckhefer G. Community health workers and environmental interventions for children with asthma: a systematic review. J Asthma 2009;46(6):564-76.
 372. van der Meer V, Bakker MJ, van den Hout WB, Rabe KF, Sterk PJ, Kievit J, Assendelft WJ, Sont JK; SMASHING (Self-Management in Asthma Supported by Hospitals, ICT, Nurses and General Practitioners) Study Group. Internet-based self-management plus education compared with usual care in asthma: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;151(2):110-20.
 373. Clark NM, Shah S, Dodge JA, Thomas LJ, Andridge RR, Little RJ. An evaluation of asthma interventions for preteen students. J Sch Health 2010;80(2):80-7.
 374. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, Vollmer WM; Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010;181(6):566-77.
 375. Bosnic-Anticevich SZ, Sinha H, So S, Reddel HK. Metered-dose inhaler technique: the effect of two educational interventions delivered in community pharmacy over time. J Asthma 2010;47(3):251-6.
 376. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, Home R, Leventhal H, Musumeci-Szabó TJ, Halm EA. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103(4):325-31.
 377. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? Pediatrics 2009;124(2):729-42.
 378. O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW, Tan WC, Pedersen S; START Investigators Group. The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. Chest 2009;136(6):1514-20.
 379. Etmann M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and meta-analysis. Chest 2009;136(5):1316-23.
 380. Mintz M, Gilsenan AW, Bui CL, Ziemiński R, Stanford RH, Lincourt W, Ortega H. Assessment of asthma control in primary care. Curr Med Res Opin 2009;25(10):2523-31.
 381. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2009;180(7):598-602.
 382. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al.; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010;362(11):975-85.
 383. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? Allergy 2006;61(1):79-84.
 384. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. Respir Med 2006;100(4):648-57.
 385. Dixon AE, Shade DM, Cohen RI et al. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma. J Asthma 2006;43(7):553-8.

386. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. *Respir Med* 2007;101(11):2240-7.
387. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J* 2006;27(3):495-503.
388. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, McIvor RA, Fitzgerald JM, Hernandez P, Lemiere C, Sharma S, Field SK, Alvarez GG, Dales RE, Doucette S, Fergusson D; Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179(11):1121-31.
389. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(8):671-6.
390. Aaron SD, Fergusson D, Dent R, Chen Y, Vandemheen KL, Dales RE. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. *Chest* 2004;125(6):2046-52.
391. Leung TF, To MY, Yeung AC, Wong YS, Wong GW, Chan PK. Multiplex molecular detection of respiratory pathogens in children with asthma exacerbation. *Chest* 2010;137(2):348-54.
392. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, Illueca M, Beckman O, Sostek MB. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1091-7.
393. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, Wise RA. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360(15):1487-99.
394. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):1-5. Review.
395. Liu WT, Huang CD, Wang CH, Lee KY, Lin SM, Kuo HP. A mobile telephone-based interactive self-care system improves asthma control. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):310-7.
396. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):94-9.
397. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, Liu J, Pagliari C, Car J, Sheikh A. Telehealthcare for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007717.
398. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Campbell J, Wang M, Chowdhry VK, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;126(2):225-31, 231.e1-4.
399. Bruzzese JM, Sheares BJ, Vincent EJ, Du Y, Sadeghi H, Levison MJ, Mellins RB, Evans D. Effects of a school-based intervention for urban adolescents with asthma. A controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 15;183(8):998-1006.
400. Busse WW, Lemanske RF Jr, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):826-34.
401. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, Stewart AW; ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):171-8.
402. Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns*. 2011 Jan;82(1):11-9.
403. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, Duiverman EJ; COMBO Study Group. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Nov 15;182(10):1221-7.
404. Quon BS, FitzGerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD007524.
405. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, Serra M, Scichilone N, Sestini P, Aliani M, Neri M; Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011 Jun;105(6):930-8.
406. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jan 15;181(2):116-24.
407. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med*. 2011 Feb 11;11:8.
408. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med*. 2007;356:1327-37.
409. Gallegos-Solorzano MC, Perez-Padilla R, Hernandez-Zenteno RJ. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Oct;23(5):432-7.
410. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2011 Jan;66(1):7-11.
411. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, Khomenko L, Rouleau R, Zhang X. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 15;183(2):195-203.
412. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwiers D, Frings-Dresen MH, Mattioli S, Verbeek JH. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;5:CD006308.
413. Sutherland ER, King TS, Icitovic N, Ameredes BT, Bleecker E, Boushey HA, et al; National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. A trial of clarithromycin for the treatment of suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Oct;126(4):747-53.

ГЛАВА 5

ВНЕДРЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СИСТЕМАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СТРАН

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для изменения клинической практики и улучшения результатов лечения пациентов необходимо на национальном и местном уровнях внедрять в практику врачей клинические рекомендации, основанные на данных доказательной медицины.
- Внедрение в практику клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению БА требует участия широкой медицинской общественности и других заинтересованных лиц и должно проводиться с учетом местных культурных и экономических особенностей.
- Важной частью процесса внедрения рекомендаций является создание системы по оценке эффективности и качества медицинской помощи.
- Участники процесса адаптации и внедрения в практику клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению БА должны представлять себе стоимость и экономическую эффективность различных вмешательств при БА.
- Рабочей группой GINA был создан ряд ресурсов и программ, призванных помочь в процессе внедрения и распространения рекомендаций.

ВВЕДЕНИЕ

На примере множества медицинских учреждений было показано, что лечение больных БА в соответствии с клиническими рекомендациями, основанными на данных доказательной медицины, приводит к более высоким результатам. Клинические рекомендации разрабатываются для гарантии того, что все медицинские работники, занимающиеся лечением пациентов, знают цели терапии и различные способы достижения этих целей. Рекомендации помогают формировать стандарты лечения, могут служить основанием для проверки правильности лечения и оплаты, а также являются отправной точкой для образования работников здравоохранения и пациентов.

Однако для изменения клинической практики и улучшения результатов лечения пациентов необходимо на национальном и местном уровнях внедрять в практику врачей клинические рекомендации, основанные на данных доказательной медицины. Распространение предполагает обучение клиницистов с целью улучшить их информированность, знание и понимание клинических рекомендаций. Это является одним из компонентов внедрения рекомендаций, которое подразумевает включение клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению БА, основанных на данных доказательной медицины, в реальную практику и улучшение результатов лечения пациентов. Внедрение в практику клинических рекомендаций по-прежнему остается серьезной проблемой во всем мире. Существует ряд факторов, препятствующих внедрению рекомендаций в практику, в том числе неудовлетворительное развитие инфраструктуры, обуславливающее плохое обеспечение лекарствами отдаленных регионов, культурные особенности, в результате которых пациенты не всегда используют назначенные препараты (например, ингаляционные препараты), субоптимальное использование препаратов [21], а врачи не всегда следуют клиническим рекомендациям.

Одним из важных препятствий для успешного внедрения в практику клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению БА является отсутствие доступа к недорогим лекарственным препаратам для лечения, особенно для пациентов в экономически менее развитых странах, где стоимость лечения по сравнению с доходом и собственностью весьма высока.

СТРАТЕГИИ ВНЕДРЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ПРАКТИКУ

Внедрение в практику клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике БА должно начинаться с установления целей и разработки стратегий по ведению больных БА при условии тесного сотрудничества различных представителей медицинской профессии, включая специалистов первичной и вторичной медицинской помощи, организаторов здравоохранения, па-

Таблица 5-1. Вопросы, позволяющие оценить возможность внедрения в практику клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы на национальном или местном уровне

- Каков масштаб проблемы и ущерб, связанный с БА, в Вашей стране или регионе?
- Какие подготовительные мероприятия должны быть проведены различными медицинскими специалистами, участвующими в ведении больных БА (врачами и медсестрами, госпитальной и амбулаторной службами)?
- Как медицинская помощь будет связана со средствами медицинской помощи и образовательными инициативами?
- Каковы главные профилактические факторы в Вашей стране или регионе, способные предотвратить развитие БА или обострений БА у тех, кто ею уже болеет?
- Каковы представления о БА и ее лечении у населения и какие из культурных особенностей требуют специального внимания?
- Какие схемы лечения используются в настоящее время?
- Насколько доступны, в том числе по цене, препараты и услуги пациентам?
- Какие другие лекарственные средства являются доступными, достаточно дешевыми и стабильными в местных климатических условиях?
- Могут ли ингаляционные устройства и лекарства быть стандартизированы для решения проблем стоимости/хранения/доступности?
- Кто будет осуществлять неотложную помощь?
- Какие группы населения входят в группы повышенного риска (например, городские жители, малообеспеченные слои населения, подростки, меньшинства)?
- Кого можно привлечь к процессу обучения (работники здравоохранения/работники системы санитарного просвещения/специально подготовленные преподаватели, в настоящее время работающие по другим программам/группы поддержки самопомощи больных БА)?
- Кто будет отвечать за профессиональное образование работников здравоохранения?
- Кто будет отвечать за обучение больных БА и членов их семьи/лиц, осуществляющих уход?
- Как может обучение по БА и ее лечение быть интегрированным в другие программы (например, в программу охраны здоровья детей)?

циентов, общества больных БА и широкую общественность. Цели и стратегии внедрения зависят от страны или региона, что объясняется экономическими, культурными и экологическими различиями. Общие вопросы, связанные с внедрением рекомендаций, приведены в табл. 5-1.

Следующим шагом является адаптация клинических рекомендаций по лечению БА для использования местными врачами первичного и вторичного звеньев здравоохранения. Во многих странах с низким и средним уровнем дохода БА не считается первоочередной проблемой здравоохранения, потому что в этих странах большее значение имеет борьба с другими, более частыми заболеваниями органов дыхания, в частности с туберкулезом и пневмонией [1]. Следовательно, клинические рекомендации по БА для стран с низким доходом должны иметь простой алгоритм дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных болезней органов дыхания; простые объективные инструменты диагностики и определения эффективности

лечения, например оценка вариабельности пиковой скорости выдоха [2]; доступные, в том числе по цене, препараты с низким риском побочных эффектов, рекомендованные для контроля БА; простой метод распознавания тяжелой БА; простые диагностические и терапевтические подходы, осуществимые с помощью имеющихся в наличии средств и ограниченных ресурсов.

Затем адаптированные клинические рекомендации должны быть широко распространены с использованием множества форматов. Это может быть достигнуто, например, путем публикации клинических рекомендаций в профессиональных журналах, а также докладов на симпозиумах с участием различных специалистов, семинарах и конференциях с участием национальных и местных экспертов, привлечением средств профессиональной и массовой информации для повышения информированности об основных положениях рекомендаций [3]. Для повышения эффективности мер по улучшению профессиональной практики необходим разнонаправленный и интерактивный подход [4, 5]. Однако экономическая эффективность этих действий практически не изучена [6]. Методы интегрированной медицинской помощи опробованы в качестве средства улучшения лечения БА в специальных структурных подразделениях, таких как отделения неотложной помощи [22].

В некоторых странах во внедрении клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике БА участвует министерство здравоохранения. Примером программы внедрения рекомендаций, которая позволила улучшить результаты лечения больных, является национальная программа по борьбе с БА в Финляндии, которая представляет собой долгосрочную, всестороннюю, многогранную инициативу министерства здравоохранения с четкими целями по внедрению клинических рекомендаций [7, 8].

Стратегии общественного здравоохранения, предполагающие участие в лечении БА широких слоев населения, включая медицинские общества, работников здравоохранения, группы поддержки пациентов, правительства и частных лиц, были разработаны и внедрены в Австралии (Австралийская национальная кампания по борьбе с астмой, Australian National Asthma Campaign, <http://www.nationalasthma.org.au>) и США (Национальная программа по обучению пациентов с астмой и профилактике заболеваний, National Asthma Education and Prevention Program, <http://www.nhlbi.nih.gov>).

Важной частью процесса внедрения в практику рекомендаций является создание системы по оценке эффективности и качества медицинской помощи. Оценка предполагает наблюдение за традиционными эпидемиологическими параметрами, в частности болезненностью и смертностью, равно как и специальную проверку процесса и результата, достигнутого в отдельных секторах системы здравоохранения. Каждая страна должна определить собственные минимальные наборы оцениваемых параметров для проверки результатов внедрения рекомендаций. Существуют различные инструменты оценки, обеспечивающие последовательную и объективную оценку болезненности БА или конт-

роля над БА (например, Тест по контролю над астмой [9], Вопросник по контролю над астмой [10–12], Вопросник для оценки эффективности терапии астмы [13]). Результаты оценки с помощью этих вопросников должны регистрироваться во время каждого визита, что позволит проследить клинический ответ пациента на лечение в долгосрочной перспективе. Непосредственная обратная связь дает ряд преимуществ: возможность для пациента/лица, осуществляющего уход, ознакомиться и ощутить, насколько удовлетворительно/неудовлетворительно контролируется БА; получение отправной точки, позволяющей оценивать ухудшение течения БА; показатель изменения уровня контроля над заболеванием в ответ на изменения в тактике лечения. Использование административных баз данных (например, выписанных рецептов) или данных об использовании скорой медицинской помощи может помочь выявить пациентов группы риска или оценить качество медицинской помощи [23]. Стратегия использования врачами культурно адаптированной непосредственной обратной связи для сопоставления общих показателей здравоохранения с конкретными результатами лечения их пациентов может быть важной для врачей общей практики, которые имеют дело с множеством болезней помимо БА и от которых поэтому не следует ожидать детального знания клинических рекомендаций и соответствующего лечения пациентов.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ВНЕДРЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ПРАКТИКУ

Практически во всех странах затраты являются важным препятствием на пути обеспечения больных оптимальной медицинской помощью, основанной на данных доказательной медицины, хотя влияние этого фактора на доступ пациентов к медицинской помощи широко варьирует в разных странах и регионах. На местном уровне органы здравоохранения принимают решения о доступности и распределении медицинских ресурсов для пациентов с БА, учитывая баланс между затратами и клиническими результатами (пользой и вредом лечения) и различные, нередко конкурирующие потребности больных и органов здравоохранения. Вопрос о стоимости лечения должен открыто обсуждаться на каждом визите больного к врачу, и врач должен быть уверен, что стоимость препаратов не помешает достижению контроля над БА. Поэтому лица, участвующие в адаптации и внедрении в практику рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике БА, должны представлять себе стоимость и экономическую эффективность различных рекомендаций по ведению БА. Ниже приведено краткое обсуждение оценки экономической эффективности методов лечения БА.

Использование ресурсов здравоохранения и связанные с этим затраты

Примерно 35–50% затрат на лечение БА связано с лечением обострений [14], которые следует рассматривать как неудачные исходы лечения. Большая часть затрат на лечение обострений обусловлена стоимостью госпитализаций, обращений в отделение неотложной помощи, внеплановых визитов к врачу и препаратов для неотложной помощи. В клинических исследованиях препаратов для лечения БА обострения обычно характеризуются потребностью в ресурсах здравоохранения (в сочетании с данными о симптомах и функции легких или без них), особенно если первичным критерием оценки в исследовании служит снижение частоты или продолжительности обострений. Стандартным методом сбора данных об использовании ресурсов здравоохранения является самоотчет пациента или лица, осуществляющего уход. Иногда такие самоотчеты заменяются данными, полученными из автоматизированных больничных информационных систем или из систем учета платежных документов, такие данные более достоверны и надежны [13, 15].

Комплексные определения контроля над БА [16, 17] могут включать один или более показателей использования ресурсов здравоохранения. Эти показатели обычно позволяют точно и достоверно описать обострение или связанную с ним терапию. Многие из встречаемых в публикациях интегральных показателей контроля над БА включают в себя госпитализацию и данные об обращениях за неотложной помощью, например о внеплановых или неотложных визитах к врачу или об использовании небулайзерной терапии β_2 -агонистами и/или пероральных ГКС [17]. Хотя показатели использования ресурсов здравоохранения являются обязательными компонентами любого практического определения контроля над БА, существующие публикации пока не дают ответа на вопрос о том, сколько возможных медицинских параметров должно входить в определение контроля и какие значения этих параметров следует считать признаками контролируемой БА.

В исследованиях, целью которых являлась оценка затрат на внедрение в практику официальных рекомендаций или затрат на отдельные методы лечения БА, помимо информации о затратах на лечение обострений БА требуются сведения о стоимости внедрения рекомендаций (например, затрат на распространение и публикацию рекомендаций, профессиональное образование врачей), профилактической фармакотерапии, спирометрии при диагностике и последующем наблюдении за пациентами, применения различных устройств (спейсеров, пикфлоуметров), а также плановых визитов к врачу. Эта обобщенная информация позволит четко оценить использование ресурсов здравоохранения. Такую информацию можно получить как при опросе врачей/пациентов, так и при использовании автоматизированных баз данных.

После сбора данных об использовании ресурсов здравоохранения можно оценить затраты, соотнеся использование ресурсов с их стоимостью в данной стране. Стоимость каждой единицы ресурсов обычно получают из правительственных отчетов, аудита цен организа-

ций-плательщиков, данных о налогах, баз данных жалоб и опросов пациентов.

Оценка затрат средств и времени пациентов и лиц, осуществляющих уход, на дорогу и ожидание, а также изучение пропусков работы/учебы и снижение производительности труда позволяет получить дополнительные важные показатели оценки ущерба от БА. Эти значительные не прямые затраты, связанные с БА, по оценкам, могут достигать 50% от общего ущерба от заболевания [14]. Однако в настоящее время отсутствуют стандартизированные, валидизированные и прошедшие культурную адаптацию инструменты для оценки этих показателей в различных популяциях.

Экономический анализ вмешательств при бронхиальной астме

При проведении экономического анализа требуется выбрать три главных критерия, с помощью которых можно оценить: 1) благоприятное влияние вмешательства на здоровье пациентов; 2) риск, связанный с лечением; 3) затраты на лечение. Такая оценка возможна на основании данных исследований или с помощью моделирования. Необходимость получения местных данных для экономического анализа определяет выбор показателей, с помощью которых оценивают благоприятное влияние на здоровье пациентов. Если результаты анализа могут иметь существенные последствия для экономики крупного региона или страны (например, включение нового метода лечения в государственную программу или в пакет услуг при медицинском страховании), в этом анализе должны использоваться стандартные показатели, например число дополнительных лет жизни, улучшение общего качества жизни или увеличение числа лет с удовлетворительным качеством жизни (quality-adjusted life years, QALY) [18]. С помощью этих показателей можно сравнивать индексы рентабельности вмешательств при разных стадиях заболевания и разных популяциях пациентов. Однако при БА определение QALY связано с трудностями, особенно у детей, у которых предпочтительные показатели не валидизированы. Некоторые исследователи предлагают использовать для экономического анализа клинические параметры, например число дней без симптомов БА или понятие контроля над БА [19]. Наличие унифицированного определения понятия «контроль над БА» могло бы значительно улучшить отношение исследователей к экономическому анализу без использования показателя QALY.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ GINA И РЕСУРСЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ВНЕДРЕНИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ В ПРАКТИКУ

Обучающие материалы, подготовленные на основе данного доклада «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы», доступны в раз-

ной форме, в том числе в виде карманного руководства для медицинских работников, а также руководства для пациентов и членов их семей. С этими руководствами можно ознакомиться на веб-сайте GINA (<http://www.ginasthma.org>). Ежегодно члены Научного комитета GINA проводят обзор новых публикаций и обновление различных документов GINA. В отчете Рабочей группы GINA [20] представлен план стратегий внедрения этих рекомендаций.

К другим способам облегчить внедрение в практику рекомендованных GINA подходов к лечению БА относятся следующие.

Веб-сайт GINA <http://www.ginasthma.org>. Интернет обеспечивает возможность доступа к информации и обмена ею, а также способствует всемирному распространению медицинской информации. Несмотря на ограниченную доступность Интернета, особенно в странах с низким уровнем дохода, во всем мире отмечается тенденция к растущему использованию Интернета для медицинского образования больных БА и врачей. Поэтому для облегчения международных контактов с врачами, экспертами, определяющими стратегию здравоохранения, пациентами и членами их семей в 1995 г. был создан и поддерживается веб-сайт GINA, предоставляющий доступ к руководящим документам GINA и обучающим материалам для пациентов и широкой публики. Также на этом веб-сайте можно найти новейшие сведения о деятельности комитета GINA и сотрудничающих с ним организаций/групп по всему миру и контактную информацию об этих группах.

Всемирный день борьбы с бронхиальной астмой. Этот день впервые появился в 1998 г. и ежегодно отмечается в первый вторник мая. Он был организован рабочей группой GINA в сотрудничестве с группами медицинских работников и лиц, занимающихся обучением пациентов во всем мире. Во время Всемирного дня борьбы с бронхиальной астмой (Всемирного Астма-дня) проводятся различные мероприятия, направленные на распространение информации о БА среди населения, медицинских работников и официальных лиц. Эти мероприятия способствуют пониманию важности БА на местном, национальном и международном уровнях и включают в себя спортивные соревнования, встречи больных БА и членов их семей с врачами, встречи с представителями местных органов власти для обсуждения улучшений в лечении больных БА, репортажи в печати, по радио и телевидению.

Информацию о Всемирном Астма-дне можно найти на веб-сайте GINA.

Региональные инициативы. Чтобы исследовать формирование сетевых структур, облегчающих процесс внедрения рекомендаций, были предприняты две пилотные инициативы в мезоамериканском и средиземноморском регионах. В каждом регионе и каждой стране были определены координаторы GINA для дальнейшего руководства процессом сотрудничества между GINA и местными группами и адаптации рекомендаций GINA, для того чтобы они могли успешно использоваться врачами и пациентами в каждом регионе.

Ассамблея GINA. С целью улучшения взаимодействия между врачами, занимающимися лечением БА в разных странах, в январе 2005 г. была создана Ассамблея GINA. Ассамблея предоставляет возможность общения медицинских работников и облегчает обмен информацией о научных достижениях и внедрении медицинских образовательных программ, подходов к лечению и профилактике БА.

Глобальный альянс по борьбе с хроническими заболеваниями органов дыхания (GARD). GINA является одним из партнеров в Глобальном альянсе по борьбе с хроническими заболеваниями органов дыхания (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, GARD), организованном Всемирной Организацией Здравоохранения (<http://www.who.int/respiratory/gard/en/>). Целью GARD является облегчение взаимодействия между существующими государственными и негосударственными программами, областью интересов которых являются хронические заболевания органов дыхания, для более эффективного использования ресурсов и предотвращения дублирования действий. Организации-участники разработают всесторонний подход к профилактике и лечению хронических заболеваний органов дыхания, уделяя особое внимание развивающимся странам. Среди целей GARD – разработка стратегий снабжения лекарственными препаратами по доступным ценам посредством организации Asthma Drug Facility (<http://www.GlobalADF.org>); на достижение этой цели направлена активная деятельность одной из партнерских групп Глобального альянса – Международного союза по борьбе с туберкулезом и заболеваниями легких (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases, IUATLD).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001;30(1):173-9.
2. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):588-93.
3. Partridge MR, Harrison BD, Rudolph M, Bellamy D, Silverman M. The British Asthma Guidelines--their production, dissemination and implementation. *British Asthma Guidelines Co-ordinating Committee. Respir Med* 1998;92(8):1046-52.
4. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes RB. Changing physician performance. A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274(9):700-5.
5. Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. BMJ* 1998;317(7156):465-8.
6. Sullivan SD, Lee TA, Blough DK, Finkelstein JA, Lozano P, Inui TS, et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and Organizational change in chronic asthma care: cost-effectiveness analysis of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II (PAC-PORT II). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(5):428-34.
7. Haahtela T, Klaukka T, Koskela K, Erhola M, Laitinen LA. Asthma programme in Finland: a community problem needs community solutions. *Thorax* 2001;56(10):806-14.
8. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61(8):663-70.
9. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
10. Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest* 1999;115(5):1265-70.
11. Juniper EF, Bousquet J, Abet L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2005.
12. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005;99(5):553-8.
13. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, et al. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1647-52.
14. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):3-8.
15. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Frazier EA, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization: a prospective evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):195-9.
16. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2005): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>; 2005.
17. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
18. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002;20(3):183-94.
19. Sullivan S, Elixhauser A, Buist AS, Luce BR, Eisenberg J, Weiss KB. National Asthma Education and Prevention Program working group report on the cost effectiveness of asthma care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 2):S84-95.
20. Global Initiative for asthma: Dissemination and Implementation of asthma guidelines Report. Available from <http://www.ginasthma.org> 2002
21. Cazoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, et al; Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Dec;120(6):1360-7. Epub 2007 Nov 5
22. Cunningham S, Logan C, Lockerbie L, Dunn MJ, McMurray A, Prescott RJ. Effect of an integrated care pathway on acute asthma/wheeze in children attending hospital: cluster randomized trial. *J Pediatr* 2008 Mar;152(3):315-20. Epub 2007 Nov 26.
23. Bereznicki BJ, Peterson GM, Jackson SL, Walters EH, Fitzmaurice KD, Gee PR. Data-mining of medication records to improve asthma management. *Med J Aust*. 2008 Jul 7;189(1):21-5.

Справочное медицинское издание

Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы

Пересмотр 2011 г.

Перевод с английского под редакцией А.С. Белевского

РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ БЕСПЛАТНО

Отпечатано в России

The Global Initiative for Asthma is supported by unrestricted educational grants from:

Almirall

AstraZeneca

Boehringer Ingelheim

Cipla

Chiesi

GlaxoSmithKline

Merck Sharp & Dohme

Novartis

Nycomed

Pharmaxis

Visit the GINA website at www.ginaasthma.org

© 2011 Global Initiative for Asthma