

ГЛАВА VII

ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ АСТМЫ: ШЕСТЬ ЧАСТЕЙ

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- Астма — это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей. Оно вызывает рецидивирующие симптомы, различную степень обструкции и гиперреактивность дыхательных путей. Наиболее эффективное лечение, направленное на предотвращение развития этого воспаления, заключается в устранении причинных факторов.
- Астму можно эффективно контролировать у большинства больных, однако вылечить ее не удается.
- Основными факторами, ведущими к утяжелению течения астмы и смертности, являются плохая диагностика и неадекватное лечение.
- Цель лечения астмы заключается в достижении контроля над заболеванием, характеристики которого следующие:
 - минимальное проявление (в идеале отсутствие) хронических симптомов, включая ночные симптомы
 - минимальные (не частые) обострения
 - отсутствие состояний, требующих неотложной помощи
 - минимальная (в идеале отсутствие) потребность в β_2 -агонистах
 - отсутствие ограничений физической активности, включая занятия спортом
 - разброс показателей PEF в течение суток менее 20%
 - нормальные или близкие к нормальным показатели PEF
 - минимальные проявления или отсутствие побочных эффектов от лекарственных препаратов.
- Астму любой формы, кроме легкой интермиттирующей астмы, можно более эффективно контролировать лечением, направленным на подавление и обратимость воспаления, чем лечением только острого бронхоспазма и связанных с ним симптомов.
- Эффективный контроль астмы может быть достигнут следующей программой, состоящей из шести частей:
 - 1.Обучение больных с целью достижения партнерства в лечении астмы
 - 2.Оценка и мониторирование тяжести астмы с помощью симптомов и, если это возможно, измерения функционального состояния легких
 - 3.Возможность избежать воздействия факторов риска астмы или их контроль.
 - 4.Разработка индивидуальных планов для прове-

дения длительного лечения

- 5.Создание плана лечения обострений
 - 6.Обеспечение регулярного наблюдения.
- Выбор лечения должен быть сделан с учетом степени тяжести астмы у данного больного, преимуществ и опасности каждого способа лечения, экономической эффективности и существования различных видов лечения астмы. Необходимо иметь в виду национальные традиции и различия в системах здравоохранения.
 - Рекомендуется “ступенчатый” подход к назначению лекарственных препаратов, который включает в себя увеличение количества и частоты приема лекарств по мере того, как возрастает тяжесть течения астмы
 - Несмотря на то, что в большинстве стран используют традиционные методы лечения, их эффективность до сих пор не установлена и поэтому они не могут быть рекомендованы.

Астма — это хроническое заболевание, оказывающее большое влияние на личность, семью и общество. Несмотря на то, что способов излечения астмы не существует, соответствующее лечение приводит к установлению эффективного контроля за течением болезни.

Задачи успешного лечения заключаются в:

- достижении и установлении контроля над симптомами
- предотвращении обострений астмы
- поддержании функции легких максимально близко к нормальному уровню
- поддержании нормального уровня физической активности, включая занятия спортом
- избежании побочных эффектов от препаратов, применяемых для лечения астмы
- предотвращении развития необратимой бронхобструкции
- предотвращении смертности от астмы.

Эти задачи терапии отражают новое понимание астмы как заболевания и ее лечения. В настоящее время астму оценивают как хроническое заболевание, характеризующееся прогрессирующим хроническим воспалением дыхательных путей, которое ведет к повторным эпизодам таких реакций со стороны дыхательных путей, как бронхобструкция, повышение продукции секрета бронхов и кашель (см. главы: определение факторов риска и механизмы астмы). Многие клинические исследования показали, что любую астму, кроме легкой интермиттирующей, можно более эффективно контролировать лечением, направленным на подавление и обра-

тимость воспаления, чем лечением только острого бронхоспазма и связанных с ним симптомов [1—3]. Более того, раннее вмешательство, направленное на устранение факторов риска, которые сенсибилизируют дыхательные пути, должно приводить к максимальному контролю над заболеванием [4], хотя результаты таких мер еще не известны. Следует заметить на примере профессиональной астмы, что длительное воздействие сенсибилизирующих агентов может приводить к необратимому течению заболевания [5].

Астму лечат различными способами с учетом национальных традиций и различий в системах здравоохранения. В этой главе показаны различия в подходах к лечению астмы; обсуждается относительная эффективность, применимость, безопасность и экономическая целесообразность; эти подходы интегрированы в рекомендуемую программу лечения астмы, состоящую из шести частей.

Рекомендации, приводимые в этой главе, соединяют в себе логическое обоснование лечения астмы и научные подходы. Они основаны, насколько это возможно, на контролируемых клинических исследованиях и на литературном обзоре многих из них. Для тех аспектов лечения астмы, которые не проходили специального клинического исследования, рекомендации основаны на данных литературы, клиническом опыте и мнении экспертов в этой области. Рекомендации также основаны на “Отчете о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы” [6].

Лечение астмы включает в себя шесть связанных между собой частей:

1. Обучение больных с целью достижения партнерства в лечении астмы
2. Оценка и мониторирование тяжести астмы с помощью симптомов и, если это возможно, измерения функционального состояния легких
3. Возможность избежать или контролировать пусковые механизмы астмы
4. Разработка индивидуальных планов для проведения длительного лечения
5. Создание плана лечения обострений
6. Обеспечение регулярного наблюдения

ЧАСТЬ 1: ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ С ЦЕЛЬЮ ДОСТИЖЕНИЯ ПАРТНЕРСТВА В ЛЕЧЕНИИ АСТМЫ

Обучение больного — это продолжительный процесс. Больного астмой и его семью необходимо обеспечить полезной информацией, у них должны быть выработаны навыки с тем, чтобы сам больной мог успешно контролировать течение заболевания, регулировать прием лекарств в соответствии с планом лечения, разработанным врачом, и поддерживать удовлетворительное каче-

ство жизни. Акцент должен быть сделан на сотрудничестве между врачом, больным и его семьей. Глава по обучению и организации здравоохранения посвящена этому важному сотрудничеству.

ЧАСТЬ 2: ОЦЕНКА И МОНИТОРИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ АСТМЫ С ПОМОЩЬЮ СИМПТОМОВ И ИЗМЕРЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕГКИХ

Судить о тяжести астмы можно по симптоматике, измерению функциональных показателей легких и потребности в лечении, как это описано в главе о диагностике и классификации.

Исследование симптомов

Анкеты, которые заполняет больной или врач, помогают количественно оценить жалобы больных на различные симптомы астмы за определенные периоды времени. Было выпущено много таких анкет, но лишь единичные годились для объективной оценки тяжести астмы. Однако хорошо составленные анкеты могут быть точным методом определения ухудшения течения астмы [7]. Специфические вопросы о симптомах болезни должны быть основаны на объективности анкет и культурных особенностях. Особенно важными вопросами в мониторировании астмы и реакции больного на лечение являются вопросы, как часто пациент использует симптоматическую терапию и как часто у больного отмечаютсяочные симптомы, такие как кашель, свистящие хрипы и одышка. Вопросы о том, как часто больному приходится ограничивать нормальную физическую активность, также могут быть полезными.

Исследования функционального состояния легких

Исследования функционального состояния легких являются важнейшими для диагностики и оценки тяжести астмы у больных в возрасте старше 5 лет (см. главу о диагностике и классификации).

Эти исследования дают косвенную оценку гиперчувствительности дыхательных путей, которая может коррелировать со степенью воспаления в них.

Исследование функционального состояния легких также следует использовать в мониторинге течения астмы и реакции больного на лечение. Недостаточная оценка больным и врачом тяжести симптомов астмы может быть важным фактором, вызывающим неэффективное лечение и таким образом способствующим утяжелению течения болезни и увеличению смертности вследствие обострений астмы [8]. Больные, которые знают о пикфлюметрии, могут употреблять свои лекарства реже и более правильно. Исследование функционального состояния легких для мониторинга астмы аналогично подобным исследованиям при других

хронических заболеваниях. Например, измерение артериального давления с помощью сфигмоманометра используется в мониторинге гипертензии, а измерение глюкозы в сыворотке крови с помощью тестовых полосок или цифровых устройств — в мониторинге диабета.

Проведение спирометрии рекомендуют при первоначальной оценке состояния большинства больных с подозрением на астму, а также у некоторых больных при мониторинге PEF в домашних условиях, проведенном при помощи пикфлоуметра. Последующие измерения PEF могут в большинстве случаев служить минимальным объективным параметром для оценки симптомов и составления лечебных рекомендаций, если эти рекомендации зависят от тяжести бронхобструкции. У некоторых больных при возникновении сложностей в оценке их легочной функции периодически приходится прибегать к специализированным легочным тестам.

Измерение PEF — важный клинический показатель в поликлинике, в реанимационном отделении и больнице, а также в домашних условиях. Очень важно оценить тяжесть и изменчивость функционального состояния легких в течение дня, мониторировать эффект лечения во время обострения, определить асимптоматические ухудшения в функции легких дома и в офисе и оказать помощь до того, как состояние больного резко ухудшится, мониторировать эффект постоянного лечения, получить объективные данные лечения больного и определить пусковые механизмы, включая профессиональные сенсибилизаторы [9]. Рекомендуется проведение регулярных измерений PEF в кабинете врача. Мониторирование PEF при оценке обострений в кабинете врача или в отделениях интенсивной терапии является решающим. Ежедневно или дважды в день домашний мониторинг PEF, проводимый больным, служит первоначальной оценкой тяжести астмы и эффекта лечения. Регулярные измерения PEF дома в течение нескольких месяцев или лет могут быть особенно ценны для больных старше 5 лет с астмой хронического течения, но для многих пациентов не являются необходимыми. Когда из-за нехватки пикфлоуметров необходимо решить вопрос о продолжении мониторинга в домашних условиях, помимо проведения первоначальной оценки, их особенно рекомендуют больным, которые были госпитализированы, а также тем, кто плохо осознает тяжесть своего состояния, т. е. затрудняется определить ранние симптомы и таким образом находится в зоне повышенного риска развития тяжелых обострений астмы. Этих больных можно обнаружить при начальном обследовании и дальнейшем лечении, наблюдая за их восприятием тяжести обострения.

Измерение PEF

Большинство взрослых, также как и детей в возрасте 5 лет, как правило могут измерить PEF. Маневр проводится в положения стоя и заключается в полном вдохе до достижения ОЕЛ и затем резком коротком выдохе. Так как значение PEF зависит от физического усилия больного, он должен быть предварительно проинструктирован для того, чтобы получить лучший результат.

Как при спирометрии, так и при пикфлоуметрии необходимо соблюдать правильную технику исполнения маневра и иметь хорошее оборудование [9—12].

В идеале пикфлоуметрию нужно проводить два раза в день: утром, сразу после подъема, и спустя 10—12 часов, перед и после использованием бронходилататора, если в нем есть необходимость. Если измерения PEF проводятся только один раз в день, это нужно делать утром, сразу после подъема, и постоянно или до, или после приема бронходилататора, если в нем есть необходимость. Некоторые больные не выполняют назначения врача или их астма становится совершенно стабильной, и они предпочитают лишь иногда производить измерения PEF. Хотя в этом случае с помощью данного метода нельзя обнаружить ранние признаки ухудшения функции легких, все же возможно зарегистрировать колебания значений PEF. Если PEF измеряется только 2 или 3 раза в неделю, лучше проводить измерения в один день утром и вечером и постоянно или до, или после приема бронходилататора, если он используется, так, чтобы можно было обнаружить колебания, превышающие 20% (свидетельство ухудшения астмы).

Интерпретация показаний PEF. Должные значения PEF зависят от роста, пола, расы и возраста, а нормальные значения границ отклонений приводятся в литературе [13—15]. Однако у многих больных значения PEF постоянно выше или ниже средних должностных значений. При назначении терапии в зависимости от показателей PEF рекомендуют учитывать индивидуальные лучшие значения и их колебания, нежели процент от должностных значений, в особенности у больных с хроническими нарушениями функции легких.

Важно установить индивидуальные лучшие значения и минимальные отклонения в течение суток в период, когда больной получает эффективное лечение. Во время периода наблюдения в течение 2—3 недель больной должен измерять PEF по крайней мере 2 раза в сутки. Каждый раз пациент должен сделать 3 попытки и выбрать лучший результат. Если больной использует бронходилататор, PEF необходимо измерять до и после приема препарата. Лучший индивидуальный показатель — это наивысшее значение PEF, достигнутое в период, когда астма находится под контролем. Если у больного за период наблюдения лучший показатель после применения бронходилататора составляет менее 80% должностного значения (больной использует в лечении бронходилататор) или отклонения показателей превышают 20% также после приема бронходилататора, показано проведение более активной терапии. В начале наблюдения может потребоваться проведение перорального курса кортикоидной терапии для того, чтобы установить индивидуальное лучшее значение и минимальные отклонения в течение суток.

Изменчивость показателей PEF является приемлемым показателем стабильности и тяжести астмы. Разброс показателей следует подсчитывать по результатам по крайней мере двух измерений

(утро и вечер) перед использованием бронходилататора [15]. Изменчивость показателей может быть подсчитана по следующей формуле [9,16]:

$$\text{Суточный разброс} = \frac{\text{PEF вечером} - \text{PEF утром}}{1/2 (\text{PEF вечером} + \text{PEF утром})} \times 100$$

Использование измерений PEF для контроля астмы. Для того, чтобы помочь больным контролировать свою болезнь в домашних условиях, можно использовать систему зон PEF. Эта система коррелирует результаты измерения PEF и показатели отклонения с соответствующим уровнем терапии для контролирования астмы. Были созданы специальные зоны, которые являются производной лучшего индивидуального или должного значения, в зависимости от того, какой показатель выше и/или колебаний дневных значений. Одно изолированное измерение не имеет решающего значения, более важно отклонение от лучшего индивидуального значения или разброс показателей. Предлагаемый план системы зон по лечению астмы, используя измерение PEF и оценку симптомов, представлен в части 4: разработка плана медикаментозной терапии для длительного лечения.

Наблюдение за мониторированием PEF в домашних условиях. Очевидно, что несколько элементов необходимы для соотнесения пикфлюметрии в домашних условиях с лечебным планом. Необходимо использовать следующие рекомендации:

- Обучить больного и его семью технике проведения домашнего мониторирования и объяснить цель исследования. Обучение должно включать следующие вопросы:
 - Как и когда использовать пикфлюметр
 - Как записывать результаты в дневник
 - Как интерпретировать измерения
 - Как реагировать на изменение показателей
 - Какую информацию немедленно сообщать врачу (включая врачей отделения интенсивной терапии)
- Объяснить, как врачи используют данные домашнего измерения PEF для выбора и оценки лечения.

Измерение газов артериальной крови

Измерение газов артериальной крови обеспечивает важной информацией для оценки тяжести обострения астмы (смотри главу о механизмах астмы). Во время обострения происходит неравномерное распределение вдыхаемого газа вследствие гетерогенности воспалительного процесса. Этот процесс воздействует на функции легких через бронхиальное дерево, что может приводить к грубым нарушениям вентиляционно-перfusionных отношений [17]. Во время легких и умеренных обострений первичным проявлением нарушения диффузии является гипокапния, а при утяжелении обострения развивается гипоксемия. Хотя гиперкапния возникает редко, ее установление помогает при обострении астмы из-за имеющейся связи этого показателя с тяжелыми нарушениями и высокой смертностью, а также в связи с определением потенци-

альной потребности в искусственной вентиляции легких. У небольшого числа больных, особенно у детей, может развиваться респираторный ацидоз, в том числе и тяжелый.

Хотя в этом нет необходимости для всех больных, измерение газов артериальной крови следует проводить у больных в отделениях интенсивной терапии, особенно в случае тяжелого обострения (например, при значениях FEV₁ или PEF менее 40% от предполагаемого), снижении сатурации кислорода и/или отсутствии повышения значений PEF при проведении начальной терапии. Однако лечение, особенно кислородотерапию, не нужно откладывать на время, необходимое для измерения газов крови.

Пульсовая оксиметрия измеряет сатурацию кислорода, которая может помочь в оценке тяжести обострения и в мониторировании реакции больного на неотложную терапию. Если требуется более полная информация, ее можно получить измеряя газы крови, особенно когда данные пульсовой оксиметрии нормальные, однако имеются другие признаки тяжелого обострения. Такая ситуация может возникнуть вследствие того, что сердечный выброс значительно повысится во время тяжелого обострения астмы и степень гипоксемии не отражает точно существующие нарушения вентиляционно-перfusionных соотношений. Пульсовая оксиметрия не заменяет тщательного наблюдения. Ни одно исследование еще не подтвердило того, что пульсовая оксиметрия может быть надежной системой мониторинга во время обострения астмы.

ЧАСТЬ 3: КАК ОСУЩЕСТВЛЯТЬ КОНТРОЛЬ ЗА ФАКТОРАМИ РИСКА АСТМЫ ИЛИ ИЗБЕЖАТЬ ИХ: НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Обнаружение и контроль триггеров — факторов риска, вызывающих обострение астмы, — важные шаги в лечении астмы. Исключение или контроль триггеров может предотвращать обострения и уменьшать симптомы и потребность в лекарствах и таким образом обеспечивать вторичную нелекарственную профилактику. Исключение некоторых триггеров (например, клещей домашней пыли), в отдаленные сроки снижает воспаление в бронхах и гиперчувствительность [4]. Кроме того, быстро приняв меры по устранению дальнейшего воздействия химических сенсибилизаторов (как только была установлена профессиональная астма) можно предотвратить развитие необратимого компонента бронхиальной обструкции. Возможно, это также применимо к воздействию других факторов риска, таких как аллергены, фармакологические агенты и вирусные инфекции. Дополнительные триггеры включают бытовые поллютанты и поллютанты во внешней среде, изменения температуры или влажности окружающей среды и изменения физических факторов, таких как физические упражнения, холодный воздух и тяжелое эмоциональное потрясение.

Дискуссия в этой главе концентрируется на вопросах воздействия аллергенов, поллютантов и фармакологических агентов. Физическая нагрузка, холодный воздух и эмоциональные потрясения — это часть нормального образа жизни; лечение астмы следует адаптировать так, чтобы больной был устойчив к этим воздействиям и у него не возникало симптомов болезни (смотри следующий раздел — часть 4: разработка плана медикаментозного лечения на длительный срок). У детей часто триггером служит вирусная инфекция, что обсуждается в 4-й части этой главы (в специальных инструкциях для детей).

Контроль за окружающей средой

Следует как можно шире проводить контроль за окружающей средой для уменьшения воздействия жилищных и внешних аллергенов и воздушных поллютантов, так как это может помочь предотвратить обострения и уменьшить потребность в медикаментозном лечении.

Исключение воздействия аллергенов жилища

Появление симптомов астмы тесно связано с количеством аллергенов в окружающей среде [18]. Таким образом, контроль окружающей среды в быту с целью снижения воздействия аллергенов важен, даже несмотря на то, что редко удается полностью контролировать их.

Среди большого разнообразия аллергенов, находящихся внутри жилья человека, существуют клещи домашней пыли, аллергены животных (животные, покрытые шерстью), аллергены таракана и грибы. Исключение воздействия таких аллергенов следует рассматривать как проведение первичной противоспалительной терапии астмы. Существование клеща домашней пыли было подтверждено во всем мире, и известно, что воздействие клещевых аллергенов в раннем детском возрасте — важный фактор риска развития астмы [18]. ВОЗ признала, что аллергия к клещу домашней пыли — это всеобщая проблема [19], хотя в некоторых местах и среди некоторых этнических групп сенсибилизацию к аллергенам таракана можно даже встретить более часто.

Клещ домашней пыли. Уменьшение количества клеща — трудная задача. В идеале — это уничтожение среды его обитания и создание неприемлемых условий жизни. Методы по снижению количества клеща в основном были созданы в развитых странах, т.к. очень мало известно о жилищных условиях в развивающихся и бедных странах. Однако было показано, что использование одеял резко повышает количество клеща.

Основное внимание нужно уделить спальне больного, хотя не исключено, что следует позаботиться о всем доме. Матрасы и подушки должны быть соответствующим образом упакованы не только потому, что они содержат аллергены, но также и для того, чтобы лишить домашнего клеща внешнего источника пищи и влажности. Постельное белье и одеяла следует регулярно стирать (один раз в неделю) в горячей воде (более 55°C) для гарантированного уничтожения клеща. Тот же эффект может быть

достигнут при просушивании белья под солнечными лучами, хотя нет данных, подтверждающих это предположение. В идеале ковры нужно убрать и заменить виниловыми покрытиями или паркетом. Если ковер убрать нельзя, его можно упаковать в полиэтиленовую упаковку, подоткнутую под плинтус. Пылесос убирает пыль, но не влияет на клещей, живущих в ковре (клещи прикрепляются к волокнам). Занавески нужно стирать при температуре около 55°C. Следует удалить детские мягкие игрушки, так как они тоже являются источником клеща, стирать их в горячей воде или замораживать при низкой температуре один раз в неделю. Предпочтение отдается виниловой, кожаной или простой мебели; она не должна быть обита тканью [20]. Влажность может быть уменьшена при помощи средств, снижающих влагу или благодаря кондиционированию воздуха. Желательно поддерживать низкую влажность (менее 50%).

В комнатных очистителях воздуха, включая высокоэффективные ионизаторы воздуха, в основном используются механические фильтры. Роль этих приборов не ясна.

Акарициды (субстанции, которые убивают клеща химическим воздействием), включая бензил бензоат, пиретоиды, метилпирифос, азотную жидкость применялись, но до настоящего времени их эффект не доказан. Поэтому они не могут быть рекомендованы. Бензил бензоат в сочетании с таниновой кислотой (3% раствор денатурирует аллергены домашнего клеща) очень эффективен *in vitro*, хотя на деле эффективность снижается из-за того, что их трудно применять, чтобы они глубоко проникали в ворс ковров или обивку мебели. Эффективность акарицидов зависит в каждом доме от многих факторов и методов их применения, что еще пока не было адекватно исследовано. Длительное воздействие акарицидов требует полной безопасности их применения и проведения токсикологических исследований. Применение химических акарицидов в кровати, в которой ребенок может иметь с ними длительный контакт (через подушки, матрасы и ковры), не рекомендуют в общей практике. Также не была установлена роль фунгицидов в контроле за домашним клещом.

Аллергены животных. Теплокровные, покрытые шерстью животные, включая мелких грызунов, выделяют перхоть, мочу и слону, которые могут вызывать аллергические реакции. Важно удалить из дома таких животных; по крайней мере животные не должны заходить в спальни. Если в доме живет кошка и ее нельзя удалить, нужно ее мыть каждую неделю, чтобы уменьшать количество аллергенов [21].

Аллергены тараканов. В домах, где есть тараканы, методы борьбы заключаются в тщательной уборке и применении пестицидов. Если используются пестицидные аэрозоли, их нужно применять, когда больного астмой нет дома. Это позволит астматику избежать раздражающего действия аэрозоля. Для решения этой трудной проблемы может потребоваться помочь профессионала.

Грибы. Количество спор грибов наиболее эффективно можно уменьшить удалением или уборкой плесени. Важно поддерживать низкую (менее 50%) влажность. Используя средства, сни-

жающие влажность, и убирая помещение, можно значительно снизить содержание плесени и бактерий. Кроме того, применение кондиционеров не только уменьшает влажность и фильтрует крупные споры грибов, но также эффективно снижает количество плесени и дрожжеподобных грибов. Может потребоваться помочь для того, чтобы убедиться, что плесень и ложнолучистая роса не завелись в кондиционерах, создав таким образом новый источник аллергенов и неспецифических раздражителей. В тропическом и субтропическом климате грибы растут на стенах из-за просачивания воды и высокой влажности. В целях борьбы с этим при необходимости можно покрыть стены кафелем или мыть их.

Исключение воздействия внешних аллергенов

Внешние аллергены — это частицы растений (пыльца морских водорослей, трав, сорняков, деревьев) и грибов (споры плесени, грибов, грибов, растущих на деревьях и деревянных покрытиях). Внешние аллергены, которые наиболее часто вызывают симптомы у чувствительных к ним лиц, — это пыльца и плесневые споры, хотя пороговые значения, необходимые для клинически значимых проявлений, еще не выяснены. Воздействия таких распространенных аллергенов, как пыльца и плесень, трудно избежать полностью, но его можно уменьшить закрывая двери и окна, оставаясь внутри помещения, когда количество спор и пыльцы максимальное, и, при возможности, используя кондиционер. Знания о том, к каким аллергенам сенсибилизирован данный больной, могут оказаться полезными, если нужно дать совет о времени и месте путешествия больного.

Как избежать контактов с воздушными поллютантами внутри помещений

Наиболее существенная мера — избегать активного и пассивного курения. Пассивное курение повышает риск развития аллергической сенсибилизации у детей. Также оно способствует увеличению частоты и тяжести проявлений у детей-астматиков. Родителям детей, болеющих астмой, рекомендуют не курить и следить за тем, чтобы сигаретный дым не попадал в те помещения, где бывают дети. Естественно, что всем больным с астмой рекомендуют не курить.

Основные поллютанты внутри жилищ представляют собой вдыхаемые частицы, окиси азота, угарный газ, углекислый газ, диоксид серы, формальдегид и биологические вещества, такие как эндотоксин [22]. Контроль качества воздуха и профилактика внутри помещения, за исключением сигаретного дыма, может быть достаточно дорогим занятием, требующим много времени. Эффективность большинства существующих методов объективно не оценена. Принципиальными шагами для уменьшения воздействия вдыхаемых частиц являются исключение контакта с табачным дымом, выведение вентиляционных отверстий печей наружу и соответствующие системы отопления. Для уменьшения воздействия окисей азота (нитратов и нитритов), угарного и прочих газов необходимо иметь подходящие дымоходы и вытяжки. Адек-

ватная вентиляция снижает содержание углекислого газа. Важно избегать контакта с дымом, образующимся при сгорании дерева, аэрозолями, применяемыми в домашнем хозяйстве, и летучими органическими соединениями (например, для полировки и пищевыми растительными маслами).

Как избежать воздействия воздушных поллютантов во внешней среде

Многие исследования, в основном проведенные в камерах, указали на различные поллютанты как вещества, обостряющие течение астмы. Большинство эпидемиологических исследований показали существенную связь между воздушными поллютантами, такими как озон, нитраты, аэрозоли кислот и частицы веществ, и симптомами и обострениями астмы [23].

Погода и состояние атмосферы создают периоды особенно интенсивного загрязнения воздушными поллютантами в данной географической области. Для больных астмой в такие периоды рекомендуется соблюдение следующих инструкций:

1. Избегать физических перегрузок. Дополнительными стрессовыми факторами для больных астмой, занимающихся физическими упражнениями в атмосфере высокого содержания воздушных поллютантов, служат холодный воздух и низкая влажность.
2. Не курить и не находиться в помещениях, где курят.
3. Избегать воздействия пыли, краски, испарений или любого дыма.
4. Не контактировать с людьми, болеющими вирусными инфекциями.
5. Стремиться оставаться дома в атмосфере чистого воздуха. Может быть полезным использование кондиционеров и других фильтров. При необходимости выхода на улицу желательно воспользоваться бронходилататором короткого действия для профилактики возникновения острых симптомов.
6. Если загрязнение воздуха продолжает оставаться на высоком уровне, возможно, хорошим решением проблемы будет временный отъезд из этой области.
7. Врачи и больные должны создать специальный план действий в этих случаях с использованием препаратов и проведением медицинской оценки.

Как избежать воздействия профессиональных факторов риска

Идентифицировано большое количество субстанций, которые являются профессиональными факторами риска развития астмы; также известны концентрации, выше значений которых происходит сенсибилизация. Однако после того, как больной уже был сенсибилизирован, уровни концентраций, которые могут вызвать симптомы болезни, могут быть крайне малы [24—27], а обострения могут быть тяжелыми. Попытки снизить воздействие

профессиональных факторов были успешными, особенно на производствах, и некоторые потенциальные сенсибилизаторы, такие как бобы сои и семена растения, из которого делают касторовое масло, были заменены на менее аллергенные и сенсибилизирующие субстанции. Важными аспектами лечения больных профессиональной астмой являются определение профессиональных сенсибилизаторов и прекращение дальнейших контактов сенсибилизованных больных с аллергенами.

Пищевые ограничения

Пищевая аллергия — редкая причина астмы, встречается в основном у детей младшего возраста. Нельзя рекомендовать исключение какого-то вида пищи до тех пор, пока не будет проведено двойное слепое исследование с положительным результатом [28]. У больных, у которых в анамнезе есть тяжелые анафилактические реакции, можно, с большими предосторожностями, поставить кожные тесты. У таких больных подбор пищи должен осуществляться только в специальных клиниках под тщательным и пристальным наблюдением. Эти исследования могут быть трудными и непрактичными, помочь может исключение и затем повторное введение подозреваемого продукта. Для подтверждения предположения это исследование можно повторить. Однако необходимо проводить тщательное наблюдение за больным астмой, чтобы избежать ненужных пищевых ограничений.

Сульфиты (распространенные пищевые и медикаментозные консерванты, содержащиеся в таких продуктах, как консервированный картофель, креветки, сухофрукты, пиво и вино) часто приводят к обострениям астмы и иногда к смерти. Чувствительные к ним больные должны исключить их из своего пищевого рациона. Трудно доказать значение других пищевых добавок, таких как желтый тартразин, бензоат и моносодиум глутамат, возможно, что их роль в обострении астмы минимальна. Перед тем, как сделать специфические пищевые ограничения, касающиеся этих пищевых добавок, необходимо провести двойное слепое исследование.

Исключение некоторых лекарственных средств

Некоторые препараты могут вызывать обострение астмы. У больных с анамнезом извращенных реакций на аспирин этот препарат и другие нестероидные противовоспалительные препараты должны быть исключены [29,30]. Бета-блокаторы при первичном назначении или в виде глазных капель могут вызывать бронхоспазм и поэтому обычно их не применяют у больных астмой [31]. Если они все же используются, необходимо тщательное медицинское наблюдение за больным.

Вакцинации

Больным с умеренным или тяжелым течением астмы можно посоветовать ежегодно прививаться от гриппа. Это может снизить частоту обострений астмы вследствие вирусных инфекций [32]. Очистка вакцин снижает риск развития побочных явлений.

Специфическая иммунотерапия

Роль специфической иммунотерапии в лечении астмы продолжает быть предметом исследований [33,34]. В настоящее время существующие подходы к лечению астмы, включающие обучение больных, избегание факторов риска и медикаментозное лечение, обычно позволяют хорошо контролировать болезнь. Специфическая иммунотерапия направлена на лечение аллергии; ее можно применять, когда не удается избежать контактов с аллергенами и когда необходимое медикаментозное лечение или недоступно, или с помощью его не удается контролировать симптомы болезни. Специфическая иммунотерапия эффективна при астме, вызванной аллергией к пыльце трав, клещам домашней пыли, перхоти животных или *Alternaria*, но только при тщательном контроле, мониторировании и использовании стандартизованных экстрактов. Проведение специфической иммунотерапии может быть опасно и должно осуществляться врачами, прошедшими специальное обучение в этой области.

Необходимо рассмотреть несколько факторов для того, чтобы оценить значение специфической иммунотерапии в сравнении с другими доступными методами лечения:

- Потенциальная тяжесть астмы, которую предстоит лечить
- Эффективность доступного вида иммунотерапии
- Стоимость и доступность каждого вида лечения
- Риск развития тяжелой астмы и смерти в сравнении с риском лечения

Для уменьшения риска и повышения эффективности выдвинуты следующие предложения:

- Специфическую иммунотерапию должен назначать врач-аллерголог, умеющий лечить системные реакции в случае развития анафилаксии.
- У больных с поливалентной аллергией и чувствительностью к неаллергенным триггерам проведение специфической иммунотерапии может быть неэффективно.
- Специфическая иммунотерапия более эффективна у детей и молодых людей, чем у людей старшего возраста.
- По соображениям безопасности необходимо, чтобы у больных астмой во время инъекций симптомы болезни отсутствовали, так как летальные исходы и побочные реакции чаще случаются при тяжелой бронхобструкции.
- Больные должны оставаться под пристальным наблюдением врача в течение 30 минут после введения экстракта аллергена.
- FEV₁ или PEF на фоне медикаментозного лечения должны быть не ниже 70% от должных значений, по причинам как безопасности, так и эффективности.

Продолжительность специфической иммунотерапии — это дискутируемый вопрос. После 3-летнего курса специфической иммунотерапии лечебный эффект может длиться в течение многих лет.

Хотя специфическую иммунотерапию можно назначать регулярно или сублингвально, нет убедительных контролируемых исследований об эффективности астмы при таком лечении. Специфическую иммунотерапию экстрактами неустановленных антигенов (домашняя пыль, бактерии, пища, *Candida albicans*, остатки насекомых, другие пылевые частицы) более не проводят.

ЧАСТЬ 4: РАЗРАБОТКА МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПЛАНОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Для разработки плана медикаментозного лечения, с целью достижения и поддержания контроля астмы, существует три положения:

- Лекарства
- Пошаговый подход к медикаментозному лечению
- Система зон лечения астмы, разработанная для больных

Лекарства

Лекарства для лечения астмы используют с целью обратного развития и профилактики симптомов и бронхобструкции. Они включают средства неотложной помощи и препараты базисной терапии, контролирующие течение астмы.

Препараты, контролирующие течение заболевания, принимают ежедневно и длительно, что помогает достичь и поддерживать ремиссию астмы. Они включают противовоспалительные препараты и бронходилататоры длительного действия. **Противовоспалительные препараты и, в частности, ингаляционные глюкокортикоиды в настоящее время являются наиболее эффективными препаратами, с помощью которых можно контролировать течение астмы.** Противоаллергические препараты также могут контролировать течение астмы, хотя нет достаточного количества данных об их длительном применении. Препараты, контролирующие течение астмы, носят названия профилактических, предотвращающих или поддерживающих лекарств. Удивляет, что только в небольшом количестве клинических исследований был задан вопрос, насколько эффективны эти препараты в достижении полного контроля над астмой и в качестве препаратов для проведения вторичной медикаментозной профилактики. В большинстве исследований был изучен эффект препаратов на один или несколько параметров течения заболевания, например, на снижение частоты обострений, снижение частоты хронических симптомов, улучшение функциональных показателей легких, снижение бронхиальной гиперчувствительности и улучшение качества жизни больных. Противовоспалительные препараты могут обрывать развитие воспаления в бронхах и обладать профилактическим и подавляющим действием [35—37]. Противоаллергические препараты могут снижать аллергический ответ. Бронходилататоры расслабляют гладкую мускулатуру бронхов, вызывая расширение дыхательных

путей. Хотя бронходилататоры вызывают обратное развитие или предотвращают развитие бронхоспазма и связанных с ним симптомов острого приступа, они не действуют на воспаление и гиперчувствительность. Многие продолжительные клинические исследования показали, что для достижения длительного контроля за симптомами, улучшения функциональных показателей легких и снижения бронхиальной чувствительности более эффективно лечение противовоспалительными препаратами, чем бронходилататорами [1—3,38,39].

Препараты неотложной помощи включают бронходилататоры короткого действия, которые быстро снимают бронхоспазм и сопутствующие ему симптомы, такие как кашель, ощущение сдавления грудной клетки и свистящие хрипы. Эти препараты получили названия быстро купирующих симптомы болезни или спасающих лекарств.

В этом разделе представлен обзор характеристик различных препаратов для контроля заболевания и симптоматической терапии. Здесь также обсуждаются другие лечебные методы; они не рекомендуются для лечения астмы, так как недостаточно изучены, но они обсуждаются, потому что могут пользоваться популярностью среди некоторых больных. В следующих разделах, в которых представлен ступенчатый подход к медикаментозной терапии и система зон лечения астмы, предлагаются рекомендации для выбора лекарств и их доз с целью соответствующего лечения астмы.

Путь введения

Препараты для лечения астмы могут вводиться различными способами, включая ингаляционный, пероральный (проглатывать лекарства) и парентеральный (под кожный, внутримышечный или внутривенный). Основным преимуществом попадания лекарств непосредственно в дыхательные пути при ингаляции является то, что в дыхательные пути попадает препарат в высокой концентрации и не возникают или сводятся к минимуму побочные явления [40]. Некоторые лекарства, эффективные в лечении астмы, могут применяться только в виде ингаляции, поскольку они не абсорбируются при пероральном пути введения. Бронходилататоры, называемые в виде ингаляций, начинают действовать значительно быстрее, чем прием их внутрь.

Аэрозоли, используемые при лечении астмы, выпускаются в виде дозированных аэрозолей; дозированных аэрозолей, активируемых дыханием; ингаляторов, в которых лекарственное вещество содержится в виде сухой пудры и распылителей, или “влажных” аэрозолей. Больных нужно научить пользоваться дозированным аэрозолем или другим приспособлением и регулярно проверять правильно ли они ими пользуются (смотрите главу об обучении и организации здравоохранения).

Основной недостаток терапии с помощью дозированных аэрозолей — это необходимость обучать больного и формировать у него навыки, необходимые для координации работы ингалятора и дыхания. Для тех больных, которые испытывают трудности при использовании дозированных аэрозолей, доступ лекарства облег-

чает спейсер [41]. Частицы лекарства из дозированного аэрозоля попадают в специальную камеру (спейсер), где находятся во взвешенном состоянии от 3 до 5 секунд. В течение этого времени больной может ингаляировать лекарство. Спейсеры также уменьшают накопление препарата во рту и ротоглотке, уменьшая кашель также как и возможность развития кандидоза ротовой полости при использовании кортикоステроидов. Применение спейсеров при ингаляциях кортикоステроидов также снижает системную биодоступность их и риск развития побочных явлений [42]. Некоторые (хотя не все) исследования предполагают, что высокие дозы β_2 -агонистов короткого действия, назначаемые с помощью дозированного аэрозоля через спейсер, вызывают бронходилатацию, эквивалентную той, которая возникает при лечении тяжелого обострения с помощью распыления лекарств [43].

Аэрозоли, действие которых активируется дыханием, могут быть применены у больных, испытывающих трудности при использовании дозированного аэрозоля [44].

Ингаляторы, в которых лекарственное вещество присутствует в виде пудры, не содержат фреона в качестве газа-носителя. По своим возможностям они аналогичны дозированым аэрозолям. Техника ингаляции с помощью порошкового ингалятора отличается от техники ингаляции дозированного аэрозоля и, как правило, легче для применения. Для вдыхания из порошкового ингалятора требуется минимальная скорость вдоха, поэтому некоторым больным трудно их использовать при обострении. Требуется проведение дальнейших исследований для оценки порошковых ингаляторов и их сравнения с другими видами ингаляторов.

Ингаляторы с лекарственным веществом в виде сухой пудры более экологически безопасны, поскольку не содержат хлорофлюорокарбоны, но хранение некоторых форм сухой пудры затруднительно во влажном климате. Вероятно, производство хлорофлюорокарбонов будет значительно уменьшено в развитых странах в течение следующих двух лет. Возможно, освобождение от Монреальского соглашения (которое запрещает производство хлорофлюорокарбонов) для медицинского использования. Будут представлены новые ингаляторы, не содержащие фреона в качестве носителя и также ожидается в некоторых странах увеличение использования порошковых ингаляторов.

Распылители, или “влажные” аэрозоли, работающие при помощи воздушного компрессора, особенно успешно используют у детей в возрасте до 5 лет и при лечении острых астматических атак, при которых дыхательная недостаточность может помешать применить дозированный аэрозоль или порошковый ингалятор.

Специальные предложения для детей. Детям трудно использовать дозированные аэрозоли, поэтому их можно назначать только одновременно обучая правилам пользования и повторяя такое обучение. Применение спейсера с клапаном дает возможность детям в возрасте 2—3 лет пользоваться дозированным ингалятором после тщательной тренировки. Комбинация спейсера с лицевой маской позволяет уменьшать возраст, в котором эти приспособления можно использовать у детей. Хороший вдох необходим

при пользовании порошковым ингалятором; минимальный возраст, при котором можно применять этот ингалятор варьирует. Как правило, он удобен детям старше 5 лет. Во время обострения дети могут испытывать особые трудности, используя дозированные аэрозоли с или без спейсера. При таких обстоятельствах наиболее подходящим является применение распылителя. Распылители хорошо использовать у детей до 2 лет, более взрослых детей, испытывающих трудности в применении дозированного аэрозоля или порошкового ингалятора, и при тенденции к тяжелому обострению. Существует всего несколько контролируемых исследований о применении распылителей в этой возрастной группе, поэтому знания о требуемых дозах лекарств ограничены [45,46].

Препараты, применяемые для контроля за заболеванием

Препараты, применяемые для контроля астмы — лекарства для ежедневного длительного использования, с помощью которых можно достичь и поддерживать контроль за заболеванием, — включают ингаляционные и системные кортикоステроиды, натрия хромогликат (кромолин натрия), недокромил натрия, медленно высвобождающиеся теофилины, β_2 -агонисты длительного действия и, возможно, кетотифен, другие пероральные антиаллергические препараты и экспериментальные/другие препараты. Наиболее эффективными препаратами в настоящее время являются ингаляционные кортикоステроиды.

Ингаляционные кортикоステроиды

- **Способ назначения** — ингаляционный
- **Механизм действия.** Ингаляционные кортикоステроиды — это противовоспалительные препараты. Точный механизм действия полностью не известен. Предложены многие механизмы; важными среди них являются вмешательство в метаболизм арахидоновой кислоты и синтез лейкотриенов и простагландинов, снижение проницаемости микрососудов, ингибирование выработки и секреции цитокинов, предотвращение прямой миграции и активации клеток воспаления, повышение чувствительности β -рецепторов гладкой мускулатуры бронхов. Многие исследования в настоящее время продемонстрировали, что лечение ингаляционными стероидами в течение месяца или более значительно уменьшает признаки воспаления в бронхах при астме [35—37].
- **Значение в терапии.** Кортикоステроиды — в настоящее время наиболее эффективные противовоспалительные препараты для лечения астмы. Исследования продемонстрировали их эффективность, которая проявлялась в улучшении функции легких, снижении гиперчувствительности бронхов, уменьшении симптомов болезни, уменьшении частоты и тяжести обострений и улучшении качества жизни [1,3,47—49]. Для лечения тяжелой хронической астмы применяют длительное назначение высоких доз ингаляционных кортикоステроидов, так как такая терапия снижает потребность в пероральных кортикоステроидах и обладает значительно меньшим системным побочным действием.

- **Побочное действие.** Местные побочные явления ингаляционных кортикостероидов включают ротоглоточный кандидоз, дисфонию и периодический кашель вследствие раздражения верхних отделов дыхательных путей, но развитие этих эффектов часто можно предотвратить, если использовать спейсер [50]. Полоскание рта (набрать в рот воду, прополоскать, выплюнуть) после ингаляции также предотвращает развитие кандидоза. Риск развития системных эффектов при применении ингаляционных кортикостероидов может зависеть от активности их, также как и от биодоступности, абсорбции в кишечнике, первого круга метаболизма в печени и периода полураспада их попавшей в системный кровоток фракции (из легких и кишечника). Поэтому системные эффекты будут различными у различных кортикостероидов и зависеть от устройства, с помощью которого они ингаляируются. Как было замечено, использование спейсеров снижает системную биодоступность кортикостероидов и риск развития системных побочных явлений. Несмотря на то, что клиническое значение всех побочных явлений, возникающих при длительном приеме кортикостероидов, еще не было установлено, в недавнем исследовании было предположено, что дозы беклометазона дипропионата или будесонида выше 1 мг в сутки или эквивалентные дозы других кортикостероидов могут вызывать побочные системные явления, включая истончение кожи, образование кровоподтеков, подавление надпочечников и снижение метаболизма костей [51—54].

Клиническое значение подавления надпочечников или снижение активности остеобластов во время курса лечения высокими дозами кортикостероидов еще не известно. Контролируемые, короткие кнемометрические исследования и контролируемые проспективные длительные (от 2 до 6 лет) исследования параллельных групп продемонстрировали, что лечение ингаляционным будесонидом в дневной дозе 400—600 мкг при использовании спейсера не оказывает влияния на рост детей с астмой [54,55]. Однако доза 800 мкг будесонида в сутки ежедневно уменьшала на короткое время рост ноги у детей с легкой формой астмы в кнемометрическом исследовании. Клиническое значение этого факта нуждается в дальнейшем изучении, поскольку проспективные длительные исследования эффектов этих доз на детей с тяжелой астмой не проводились. Лечение 400 мкг беклометазона в сутки снижало на короткое время рост ноги, по данным кнемометрии, и недавнее проспективное контролируемое исследование параллельных групп также показало, что такое лечение, проводимое без использования спейсера, может на средние сроки снижать рост детей с легкой формой астмы [56], хотя многие исследования средней продолжительности, включавшие более 1000 детей, не подтвердили развитие этого эффекта. Однако, по-видимому, эти исследования проводились на больных с более тяжелой формой астмы и не содержали контрольную группу, не принимавшую беклометазон. Строгих выводов о влиянии ингаляционных кортикостероидов на конечный рост сделано не было, хотя исследования, в которых этот вопрос

задавался, показали, что дети с астмой обычно достигают нормального конечного роста. При любых размышлениях об использовании ингаляционных кортикостероидов должны также приниматься во внимание факт, что тяжелая астма может сама по себе вызывать задержку роста в позднем детском и юношеском возрасте [57].

Отсутствуют данные о возможном влиянии ингаляционных кортикостероидов на туберкулез легких, метаболизм кальция или рост костей у популяций с нарушенным питанием.

Ингаляционные кортикостероиды эффективно контролируют течение астмы и их применение в лечении хронической астмы должно балансировать рядом с риском возникновения побочных эффектов. Риск развития неконтролируемой астмы всегда нужно сравнивать с (возможно ограниченным) риском этого вида лечения.

Системные кортикостероиды

- **Способ назначения** — пероральный (проглатывание) или парентеральный
- **Механизмы действия.** Как и для ингаляционных кортикостероидов, точные механизмы не известны. Предполагаемые механизмы такие же, как и у ингаляционных кортикостероидов.
- **Значение в терапии.** Короткий курс пероральных кортикостероидов (от 5 до 7 дней) может быть использован как “максимальная терапия” для достижения контроля течения астмы у больного. Этот курс может применяться или для начала лечения больного с неконтролируемой астмой, или в течение периода, когда больной отмечает постепенное ухудшение своего состояния.

Для контроля за астмой тяжелого течения может потребоваться длительное назначение пероральных кортикостероидов (ежедневно или по альтернирующей схеме), но их использование ограничено риском развития значительных побочных эффектов. Заметим, однако, что терапевтический индекс (эффект/побочный эффект) при длительной терапии астмы ингаляционными кортикостероидами всегда выше, чем любая форма длительного перорального или парентерального лечения кортикостероидами [58].

Если необходимо длительное назначение пероральных кортикостероидов, нужно сконцентрировать внимание на попытках уменьшить системные побочные эффекты. Для длительного лечения пероральный способ лечения предпочтительнее, чем парентеральный. Предпочитают назначать пероральные кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон или метилпреднизолон, из-за их минимального минералкортикоидного действия, относительно короткого периода полураспада и их ограниченного действия на поперечнополосатую мускулатуру. Короткий период полураспада позволяет применять альтернирующую схему. При любой возможности для длительной терапии кортикостероидами они должны назначаться 1 раз в сутки утром через день. Обычно такая схема позволяет ус-

пешно контролировать астму и свести к минимуму системные побочные эффекты. Некоторые больные с очень тяжелой астмой нуждаются в ежедневном, иногда даже дважды в сутки, приеме пероральных кортикоステроидов.

- **Побочное действие.** Системные побочные явления при длительном использовании пероральных кортикостероидов могут быть уменьшены — при сохранении того же противоастматического действия — назначением пероральных кортикостероидов по альтернирующей схеме (однократная доза утром через день). Системное действие длительного перорального или парентерального лечения кортикостероидами включает остеопороз, артериальную гипертензию, диабет, подавление системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, катаркту, прибавку в весе, истончение кожи с развитием стрий и кровоподтеков и слабость мышц.

Хотя это случается редко, надпочечниковая недостаточность может возникнуть, когда больной прекращает длительную терапии подавляющими дозами пероральных кортикостероидов. Всегда в такой ситуации за больными следует внимательно наблюдать, чтобы не пропустить клинических и лабораторных признаков надпочечниковой недостаточности.

В добавление, при решении об использовании системных кортикостероидов у больных с астмой, также имеющих туберкулез, паразитарные инфекции, остеопороз, глаукому, диабет, тяжелую депрессию или пептические язвы, рекомендуется осторожность и пристальное медицинское наблюдение. Если у больного, получающего длительное лечение кортикостероидами по поводу астмы, есть рентгенологические признаки неактивного туберкулеза легких и больной никогда не лечился эффективными противотуберкулезными препаратами, тогда он должен получать также изониазид как химиопрофилактику. Еще нет достаточных данных, которые позволяют сделать рекомендации для больных, получающих лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов и также имеющих туберкулез.

Были сообщения о развитии герпетических вирусных инфекций, приведших к летальным исходам, у больных, которые заболели этим вирусом во время лечения системными кортикостероидами, даже короткими курсами. Если больной заразился ветряной оспой, следует провести следующие мероприятия: прервать курс системных кортикостероидов, назначить больному противогерпетический иммуноглобулин и проводить терапию ацикловиром при прогрессировании болезни [59]. Пероральные кортикостероиды делают больного также более чувствительными к опоясывающему лишаю и при прогрессировании этой герпетической инфекции следует предпринимать те же шаги.

Кромогликат натрия (кромолин натрия)

- **Способ назначения** — ингаляционный
- **Механизм действия.** Точный механизм действия кромогликата натрия не установлен, хотя этот нестериоидный противовоспалительный препарат, в зависимости от дозы, частично

подавляет высвобождение медиаторов из тучных клеток, обусловленное IgE-механизмом [60], и обладает подавляющим селективным действием на другие клетки воспаления (макрофаги, эозинофилы, моноциты) и их медиаторы [61].

- **Значение в терапии.** Назначаемый профилактически, кромогликат натрия ингибит раннюю и позднюю фазы бронхобструкции, связанную с действием аллергена, и острую бронхобструкцию после воздействия физической нагрузки, холодного сухого воздуха и диоксида серы. Длительность действия натрия кромогликата на хроническое воспаление при астме прямо не была показана, за исключением одного исследования, в котором длительное лечение кромогликатом вызвало значительное снижение количества эозинофилов в лаважной жидкости [62]; данные исследования о влиянии препарата на неспецифическую гиперреактивность бронхов противоречивы. Натрия кромогликат можно использовать на начальном этапе лечения астмы в качестве длительной терапии [63]. Он уменьшает симптомы и частоту обострений. Нет достаточных знаний о механизме действия препарата, чтобы предполагать, у каких больных можно добиться хорошего эффекта, применяя натрия кромогликат; у любого больного может быть положительный эффект от лечения, хотя существуют некоторые предположения, что этот препарат наиболее эффективен при легкой и умеренной атопической астме [64]. Для того, чтобы у данного больного определить эффективность препарата, может потребоваться курс лечения в течение 4—6 недель.
- **Побочное действие.** Как правило, натрия кромогликат вызывает только минимальные побочные явления, такие как периодически возникающий кашель при ингаляции препарата в виде сухой пудры.

Недокромил натрия

- **Способ назначения** — ингаляционный.
- **Механизм действия.** При исследованиях *in vitro* и *in vivo* на животных и человеке с астмой, этот противовоспалительный пиранохинолин в 4—10 раз превосходил кромогликат натрия в профилактике индуцированного бронхоспазма у животных и человека [65,66]. Хотя точный механизм действия не выяснен, было показано, что недокромил натрия подавлял активацию и высвобождение медиаторов различных типов клеток воспаления. Также препарат ингибирует нервные пути. Длительного действия недокромила на воспаление при астме пока еще отмечено не было.
- **Значение в терапии.** Как и натрия кромогликат, этот препарат можно использовать для поддерживающей терапии на начальных этапах лечения астмы. Клинические исследования взрослых больных показывают, что лечение недокромилом натрия оказывает быстрое действие на симптомы болезни, улучшает функциональные показатели легких и уменьшает неспецифическую гиперчувствительность бронхов [38,67,68].

Клинические исследования недокромила натрия проводятся среди детей с астмой и показывают эффективность, аналогичную у взрослых больных [69].

- *Побочное действие.* Никаких значительных побочных явлений не обнаружено.

Теофиллины длительного действия

Это основной вид метилксантинов, используемых в лечении астмы

- *Способ назначения.* Пероральный (проглатывание) или parenteralnyy
- *Механизм действия.* Теофиллин — это бронходилататор, который также может обладать экстрапульмональным действием, включая противовоспалительный эффект [70]. Точный механизм действия теофиллина не ясен, хотя теофиллин в значительной степени подавляет как раннюю, так и позднюю фазы астматической реакции, возникающие после ингаляции аллергена. Два исследования показали, что теофиллин влияет на хроническое воспаление при астме [71,72]. В большинстве исследований показано только незначительное действие на бронхиальную гиперчувствительность.
- *Значение в терапии.* Многие клинические исследования показали, что длительное лечение пролонгированными теофиллинами эффективно контролирует симптомы астмы и улучшает функциональные показатели легких. Так как препарат высвобождается постепенно, он обладает большой продолжительностью действия, что имеет важное значение для лечения ночных симптомов болезни, которые персистируют, несмотря на регулярное лечение противовоспалительными препаратами [73].

Заметим, однако, что так как теофиллины могут оказывать значительное побочное действие (смотри ниже обсуждение побочного действия), необходимо назначение соответствующих доз и мониторинга. В связи с риском применения и трудностью проведения мониторинга, теофиллин в некоторых странах является терапией резерва для использования после того, как с помощью ингаляемых кортикоステроидов и ингаляемых β_2 -агонистов не удалось добиться цели лечения. В других странах теофиллин назначают раньше, ежедневно, на длительное время как бронходилататор, используемый для контроля астмы и особенно ее ночных симптомов.

- *Побочное действие.* Теофиллин может вызвать значительные побочные явления, хотя их можно избежать, назначая определенные дозы и проводя мониторинг. У каждого пациента своя потребность в теофиллинах, однако общий подход при длительном лечении теофиллином заключается в достижении неизменяющейся концентрации теофиллина между 5 и 15 мкг в мл (28—85 мкмоль). Как правило, при этих концентрациях серьезные побочные явления отсутствуют.

Рекомендуют проводить мониторинг концентрации теофиллина в плазме в начале лечения и затем через определенные интервалы времени. Также проведение мониторинга рекомендуется при появлении побочных эффектов на обычных дозах, когда не удается достичь цели лечения, и при состояниях, нарушающих метаболизм теофиллина (например, лихорадка, беременность, заболевания печени, застойная сердечная недостаточность и прием некоторых лекарств, например, циметидина, некоторых хинолонов и макролидов).

Знаки и симптомы теофиллиновой интоксикации проявляются на многих системах органов. Наиболее ранние признаки — симптомы со стороны гастроинтестинального тракта, тошнота и рвота. Однако интоксикация теофиллином у детей может привести к судорогам и даже к смерти, перед этим может не быть других симптомов со стороны центральной нервной системы [74]. Симптомы со стороны сердца и легких включают тахикардию, аритмии и иногда возбуждение дыхательного центра.

Ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия

Эти новые препараты, которые включают формотерол и сальметерол, действуют в течение 12 часов. (Большинство β_2 -агонистов имеют продолжительность действия от 4 до 6 часов).

- *Способ назначения* — Ингаляционный
- *Механизм действия.* β_2 -агонисты длительного действия — это бронходилататоры. Подобно другим β_2 -агонистам, они вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, усиление мукоцилиарного клиренса, снижение сосудистой проницаемости и могут способствовать высвобождению медиаторов из тучных клеток и базофилов [75,76]. Очевидно, что β_2 -агонисты длительного действия ингибируют раннюю и позднюю фазы астматической реакции и усиливают гистамин-индукционную гиперчувствительность бронхов. Однако данные биопсии показывают, что хроническое воспаление в бронхах не меняется под действием β_2 -агонистов длительного действия. Лечение этими препаратами в виде аэрозолей или ингаляционных препаратов сравнимо или превосходит по эффекту бронходилатации пероральные препараты.
- *Значение в терапии.* Хотя роль β_2 -агонистов длительного действия в терапии астмы не была ясно определена и необходимо проведение дальнейших клинических исследований, клинические наблюдения указывают на то, что хроническое назначение β_2 -агонистов длительного действия улучшает симптомы болезни (по количественной шкале), уменьшает ночные симптомы, улучшает функцию легких и уменьшает использование β_2 -агонистов короткого действия [77—80]. Поскольку нет очевидных данных о том, что лечение β_2 -агонистами длительного действия влияет на хроническое воспаление бронхов при астме, лечение этими препаратами нужно сочетать с назначением противовоспалительных лекарств. Терапию β_2 -агонистами длительного действия можно прово-

дить, когда с помощью стандартных доз кортикоидов не удается контролировать астму, особенно ночные симптомы, и перед увеличением дозы ингаляционных кортикоидов [81]. Некоторые специалисты по лечению астмы предпочитают назначать эти препараты только после того, как на фоне применения более высоких доз кортикоидов все равно остаются симптомы астмы или потребность в β_2 -агонистах короткого действия составляет 3—4 или более раз в сутки.

β_2 -агонисты длительного действия также можно использовать для профилактики астмы физического усилия и они могут оказывать более длительное действие, чем β_2 -агонисты короткого действия.

- **Побочное действие.** Лечение β_2 -агонистами длительного действия вызывает меньше системных побочных эффектов (таких, как стимуляция сердечно-сосудистой системы, трепет скелетной мускулатуры и гипокалиемия), чем пероральная терапия.

Пероральные β_2 -агонисты длительного действия

- Способ назначения — пероральный (проглатывание)
- Механизм действия. Пероральные β_2 -агонисты длительного действия (симпатомиметики) — бронходилататоры. Подобно другим β_2 -агонистам, они вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, усиление мукоцилиарного клиренса, снижение сосудистой проницаемости и могут регулировать высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов [75,76].
- Значение в терапии. Пероральные β_2 -агонисты длительного действия могут быть полезными для лечения ночных симптомов астмы. Их можно использовать как дополнение к лечению ингаляционными кортикоидами, кромолином или недокромилом натрия, когда стандартные дозы этих препаратов неудовлетворительно контролируют симптомы астмы.
- Побочное действие. Возможные побочные явления включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы, беспокойство, кардиалгии и трепет скелетной мускулатуры. Побочное действие на сердечно-сосудистую систему может также оказывать сочетание пероральных β_2 -агонистов и теофиллина.

Пероральный противоаллергический препарат — кетотифен

- Способ назначения — пероральный (проглатывание)
- Механизм действия. Механизм действия этого противоаллергического блокатора H_1 -рецепторов точно не установлен, но признается, что он участвует в подавлении аллергической реакции. Кетотифен может подавлять активацию тучных клеток или высвобождение из них медиаторов. Другое действие кетотифена было в основном показано *in vitro* и *in vivo* на животных [82].

Эффективность кетотифена недостаточно подтверждена. Во многих исследованиях содержатся противоречивые данные о подавлении кетотифеном ранней астматической реакции, раз-

вившейся после контакта с аллергеном. Только в одном исследовании, в котором применялись высокие дозы кетотифена, было показано, что кетотифен подавляет позднюю астматическую реакцию [83]. Кетотифен не оказывает длительного действия на хроническое воспаление бронхов при астме.

- **Значение в терапии.** Контролируемые исследования, в которых сравнивалась эффективность кетотифена при астме с плацебо или хромогликатом имели различные результаты. В большинстве работ были сделаны выводы о том, что назначение кетотифена в дозе 2 мг в сутки у взрослых и в такой же или половинной дозе у детей приводят к медленному, но значительному улучшению симптомов астмы и снижению потребности в других противоастматических препаратах [84]. Наиболее значительные результаты получены среди детей и молодых взрослых-атопиков [85]. Как правило, результаты лечения становятся очевидными спустя более чем 2 месяца от начала лечения.
- **Побочное действие.** Наиболее частым побочным действием является сонливость, особенно в начале лечения и у взрослых. Также кетотифен может вызвать увеличение веса.

Другие пероральные противоаллергические препараты

В некоторых странах для лечения легкой и умеренной астмы применяют такие противоаллергические пероральные препараты, как траниласт, репиринаст, тазаноласт, пемироласт, озагрел, азеластин, амлексанокс и ибудиласт.

- Способ назначения — пероральный (проглатывание)
- Механизм действия. Эти препараты подавляют активацию тучных клеток, влияют на синтез медиаторов аллергического воспаления или действуют как антагонисты медиаторов.
- Значение в терапии. Для того, чтобы разработать рекомендации по внедрению этих препаратов в длительное лечение астмы, необходимо проведение дальнейших исследований с целью определения их эффективности. Селективные антагонисты H_1 -рецепторов (терфенадин и астемизол) обладают лишь небольшим действием при лечении астмы и не рекомендуются для ее длительного лечения.
- Побочное действие. Сонливость — возможное побочное действие препаратов антагонистов H_1 -рецепторов. О других серьезных побочных эффектах этого весьма гетерогенного класса препаратов не сообщалось.

Экспериментальные/другие препараты

- Способ назначения — пероральный (проглатывание)
- Значение в терапии. Схемы лечения для снижения зависимости больных тяжелой астмой от пероральных кортикоидов могут включать такие препараты, как тролеандромицин, метотрексат и циклоспорин, также как и другие иммуносупрессивные препараты. Эти препараты пока назна-

чают в качестве экспериментальных и их следует использовать только у некоторых больных под наблюдением специалиста по лечению астмы. Потенциальный риск развития стеноидной зависимости может не перевесить риск развития серьезных побочных осложнений. Эффективность препаратов золота при лечении астмы не отмечена.

- **Побочное действие.** Побочные явления зависят от препарата, но, как правило, проявляются в виде тошноты, рвоты и болей в животе. Менее частые, но возможные побочные явления включают гепатит, гематологические, тератогенные и легочные осложнения.

Средства неотложной помощи быстро облегчающие состояние больного

Препараты, применяемые для симптоматического лечения, — лекарства, которые быстро снимают бронхоспазм и связанные с ним острые симптомы — включают β_2 -агонисты короткого действия, системные кортикостероиды, ингаляционные антихолинергические препараты, теофиллины короткого действия и пероральные β_2 -агонисты короткого действия.

Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия

- **Способ назначения** — ингаляционный
- **Механизм действия.** β_2 -агонисты короткого действия (симпатомиметики) — это бронходилататоры. Как и другие β_2 -агонисты, они вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, усиление мукоцилиарного клиренса, снижение сосудистой проницаемости и могут регулировать высвобождение медиаторов из тучных клеток и базофилов [75,76]. Лечение этими препаратами, как и любыми другими β_2 -агонистами в виде аэрозолей или ингаляционных препаратов, сравнимо или превосходит по эффекту бронходилатации пероральные препараты.
- **Значение в терапии.** β_2 -агонисты короткого действия — это препараты выбора при лечении обострения астмы и в качестве профилактики астмы физического усилия. β_2 -агонисты короткого действия используют для лечения эпизодов бронхоспазма.

Хотя длительное использование β_2 -агонистов короткого действия распространено, недавно было показано, что их регулярное использование (в отличие от использования в случае необходимости) приводит к ухудшению контроля за астмой [86,87]. Поэтому, хотя необходимо проведение дальнейших исследований [88], рекомендуется регулярное использование β_2 -агонистов короткого действия свести к минимуму.

Замечено, что частое или регулярное применение β_2 -агонистов не позволяет адекватно контролировать симптомы болезни, изменчивость показаний пикфлюметрии или бронхиальную гиперчувствительность [1—3,47]. Повышенное или даже ежедневное использование β_2 -агонистов короткого действия —

это знак тревоги, который означает ухудшение течения астмы и указывает на необходимость назначить или усилить постоянную противовоспалительную терапию. Если не удается достичь быстрого и устойчивого эффекта от применения β_2 -агонистов короткого действия, следует подумать о проведении короткого курса пероральных кортикостероидов.

- **Побочное действие.** Лечение ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия вызывает меньше побочных явлений, таких как стимуляция сердечно-сосудистой деятельности, трепет скелетной мускулатуры и гипокалиемия, чем лечение пероральными препаратами.

Глюкокортикоиды системного действия

- **Способ назначения** — пероральный (проглатывание) или парентеральный.
- **Механизм действия.** Как и у ингаляционных кортикостероидов, точный механизм действия полностью не выяснен. Предполагаемый механизм действия такой же, как и у ингаляционных кортикостероидов.
- **Значение в терапии.** Хотя эти лекарства начинают действовать через 4—6 часов, они играют важную роль при обострении астмы, так как предотвращают ухудшение обострения, уменьшают необходимость в госпитализации в реанимационное отделение, предотвращают раннее повторное обострение после интенсивного лечения и уменьшают тяжесть заболевания. Предпочтение отдается пероральной терапии, которая обычно длится от 3 до 7 дней, считая от начала лечения обострения. Типичный пример короткого курса пероральных кортикостероидов при обострении астмы — 30 мг преднизолона, который назначают ежедневно от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести обострения. Когда симптомы уменьшились и показатели функции внешнего дыхания приблизились к лучшим персональным значениям, лечение пероральными кортикостероидами прекращают или уменьшают.
- **Побочное действие.** Возможные побочные явления короткого курса высокими дозами пероральных кортикостероидов включают обратимые нарушения метаболизма глюкозы, повышение аппетита, задержку жидкости, округление лица, смену настроения, прибавку в весе, гипертензию, пептические язвы и асептический некроз бедренной кости. Обычно эти побочные явления не наблюдаются во время короткого курса пероральными или парентеральными препаратами.

Антихолинергические препараты

- **Способ назначения** — ингаляционный.
- **Механизм действия.** Ингаляционные антихолинергические препараты (ипратропиум бромид, окситропиум бромид) — это бронходилататоры, которые блокируют постганглионарные эфферентные окончания блуждающего нерва. При ингаляции эти препараты вызывают бронходилатацию за счет снижения

тонуса *p.vagus*. Они также блокируют бронхоспазм, вызываемый вдоханием раздражителей. Они не уменьшают раннюю и позднюю фазы астматического ответа и не оказывают профилактического действия при астме физического усилия.

При лечении астмы антихолинергические препараты — менее мощные бронходилататоры чем β_2 -агонисты и, как правило, они позже начинают действовать (максимальный эффект развивается через 30—60 минут).

- **Значение в терапии.** Некоторые сообщения показывают, что ипратропиум бромид усиливает действие β_2 -агонистов при их совместном распылении при лечении обострения астмы [90]. Заметим, что значение ипратропиума бромида в длительном лечении астмы не установлено, хотя он признан в качестве альтернативного препарата у больных, у которых β_2 -агонисты короткого действия вызывают такие побочные явления, как трепор и тахикардия.
- **Побочное действие.** Ингаляции ипратропиума или окситропиума могут вызывать сухость и неприятный вкус во рту.

Теофиллины короткого действия

- **Способ назначения** — пероральный (проглатывание) или parenteralный
- **Механизм действия.** Теофиллин — это бронходилататор, который, в целом менее эффективен, чем ингаляционный β_2 -агонист. Аминофиллин или теофиллин короткого действия, не заключенные в формы с медленным высвобождением препарата, менее эффективны в контролировании течения хронической астмы из-за изменений концентрации теофиллина в плазме.
- **Значение в терапии.** Теофиллин короткого действия может применяться в профилактике астмы физического усилия и для облегчения симптомов (хотя они начинают действовать позже β_2 -агонистов короткого действия). Роль теофиллина/аминофиллина в лечении обострений астмы остается противоречивой. Теофиллин короткого действия может не оказать дополнительного действия к действию адекватной дозы β_2 -симпатомиметика, но может улучшать функцию дыхательной мускулатуры и продлевать или поддерживать эффект, достигнутый β_2 -агонистами в промежутке между их назначением [91,92].
- **Побочное действие.** Как уже было отмечено, теофиллин обладает значительными побочными действиями, хотя их можно избежать, правильно дозируя препарат и проводя мониторинг. Если больной уже находится на препаратах с постепенным высвобождением теофиллина, дополнительно назначить теофиллин можно только после измерения его концентрации в плазме крови.

Пероральные β_2 -агонисты короткого действия

- **Способ назначения** — пероральный (проглатывание).

- **Механизм действия.** Пероральные β_2 -агонисты короткого действия — это бронходилататоры, которые расслабляют гладкую мускулатуру бронхов.
- **Значение в терапии.** Пероральные β_2 -агонисты применяют у больных, не способных пользоваться ингаляционными формами.
- **Побочное действие.** Возможность развития таких побочных явлений, как стимуляция сердечно-сосудистой системы, трепор скелетной мускулатуры, гипокалиемия и раздражительность, выше при использовании пероральных препаратов.

Другие методы лечения

Хотя альтернативные и дополнительные способы лечения могут быть популярны среди некоторых больных, они еще в достаточной мере не исследованы и их значение в основном не доказано. Однако над их использованием стоит поразмыслить [93]. Недавнее исследование, проведенное в одной из стран, показало, что нешаблонную терапию используют гораздо больше людей, чем можно было ожидать (примерно 1/3 больных в популяции), и что это связано со значительными индивидуальными расходами [94]. В некоторых странах эти методы — основной способ лечения; во многих странах возник повышенный интерес к различным подобным методам лечения. Научная основа этих видов терапии требует детального изучения, особенно в странах, где эти методы широко используются.

Альтернативные методы терапии не отвечают привычным шаблонам, и трудно провести их оценку с помощью рандомизированных контролируемых исследований. Проблему составляет целостный (холистический) подход, применяемый в традиционной медицине (не просто прием препаратов внутрь), приводящий к трудностям характеристики любых наблюдаемых эффектов. Например, традиционный подход к лечению астмы в Китае заключается в акупунктуре, траволечении и соблюдении строгой диеты и образа жизни. Более того, нельзя исключить психотерапевтический эффект холистической медицины.

Хотя методы альтернативной медицины не могут быть рекомендованы для лечения астмы, пока они не будут более тщательно изучены, наиболее широко известные методы, которые включают акупунктуру, гомеопатию, траволечение и Аюрведическую медицину, здесь описаны.

Акупунктура. Акупунктура возникла более 2000 лет назад и вскоре появилось детальное описание ее техники. Традиционная китайская медицина имеет всегда целостный подход: отрицательный заряд болезни можно преодолеть с помощью диеты, образа жизни, акупунктуры и трав. В таком сочетании акупунктура редко использовалась для лечения астмы на Западе и городских частях Китая, где она была дополнительным средством. Комплексный подход очень труден для исследования и доступные данные указывают на то, что акупунктура сама по себе не показана для лечения астмы [93,95—102]. В обзоре 13 исследований по эффективности акупунктуры в лечении астмы была установлена шкала

на основе 18 разработанных методологических критериев. Результаты показали, что качество даже 8 лучших исследований было весьма посредственным и авторы сделали вывод: заявления о том, что акупунктура — эффективный метод лечения астмы, не основаны на результатах хорошо проведенных клинических исследований [103]. Акупунктура не совсем безвредный метод. Было описано большое количество случаев развития гепатита В, двусторонних пневмотораксов и ожогов после проведения акупунктуры [104—107].

Гомеопатия. Гомеопатия, о которой стали говорить в конце 18-го века, основана на двух принципах лечения болезни: законе единства и использовании крошечных доз препаратов. Гомеопатия утверждает, что ни одной молекулы первоначального лекарства нет в растворе. Астма — заболевание, при котором можно сделать объективные наблюдения, не была предметом ни одной существенной работы, в которой использовалась гомеопатия. Эта еще необъяснимая форма лечения должна быть отнесена к недоказанной при заболевании астмой [108,109]. Тем не менее гомеопатия широко распространена и в некоторых странах является единственным видом альтернативной медицины, служащей частью государственной программы по медицине. Для того, чтобы оценить эффективность гомеопатии, необходимо проведение более тщательных исследований. Однако необходимо сделать следующее предупреждение: в гомеопатии могут применяться препараты, обладающие фармакологическим действием, как например “Дум-кан” и “Франал”, которые могут оказаться эффективными и также вызывать нежелательные побочные явления [110].

Траволечение. Многие современные виды лечения имеют свои корни в народной медицине, например адренергические препараты, атропин и натрия хромогликат, который был создан на основе натурального продукта (кромон келлин), входящего в состав растения *Amni visnaga*, растущего на западе Азии.

В различных странах многие травы используются в лечении астмы и являются довольно популярными средствами для лечения астмы и других заболеваний. С самого начала люди использовали травы для лечения. Однако до сегодняшнего дня не сообщалось о клинических исследованиях средств народной медицины.

Продолжается работа, в которой пытаются найти активные компоненты растений, используемых в народной медицине, и их механизм действия в лечении заболеваний легких, включая астму [111]. Недавно некоторые активные вещества были выделены из лука, из *Galphinia glauca* (растущая в Центральной и Южной Африке) из *Adnatoda vasico* (использующейся в Индии), из *Picrorhiza kurroa* (трава, которая растет в Гималаях). Эти активные вещества обладают широким спектром фармакологического действия. Существует общее мнение, что, так как препараты трав “натуральные”, они безопасные. Однако нет определенных требований к эффективности и безопасности препаратов трав. Некоторые из популярных препаратов могут быть опасными, например окклюзионная болезнь печеночных вен вследствие употребления имеющегося в продаже растения *Symphytum officinale*.

Это растение продаётся в составе травяного чая и измельченных сухих корней, и его токсичность связана с присутствием алкалоидов пирролизидина.

Аюрведическая медицина. “Аюрведа” в переводе с санскрита означает знание жизни. Аюрведическая медицина — это комплексная система медицинской помощи, которая применяется на индийском полуострове в течение тысяч лет [93,112]. Она состоит из 20 различных компонентов, которые включают трансцендентальную медитацию, расаяна (препараты трав), диагностику по пульсу и йогу. Данные о том, что трансцендентальная медитация может помочь при астме пока не проверены. Эффект одного из аспектов йоги — дыхательной гимнастики, называемой пранаямой, был хорошо изучен в двойном слепом контролируемом исследовании, в котором использовалась методика дыхания и метод плацебо. Спустя 2 недели различий между двумя группами по значениям функции внешнего дыхания, симптомам и частоте использования ингалятора отмечено не было [113]. Однако было отмечено небольшое, но существенное уменьшение чувствительности к гистамину в группе, которая лечилась дыхательной гимнастикой парапнайама. Причина такого улучшения не ясна.

Аюрведическая медицина заслуживает проведения внимательных, хорошо подготовленных клинических исследований.

Ионизаторы. Ионизаторы заряжают отрицательным зарядом взвешенные в воздухе частицы, вследствие чего они прилипают к стенам и полу, имеющим положительный заряд. В контролируемых исследованиях не удалось показать значительный эффект у больных астмой от применения таких ионизаторов [114,115]. Генератор отрицательных ионов для комнат имеет ряд недостатков, в числе которых образование озона (раздражителя дыхательных путей).

Другие методы. Данных об эффективности гипноза, суггестии, натуропатии, остеопатии, психокоррекции и биологической обратной связи мало и они противоречивы. Ясно, что необходимо проведение более тщательных исследований. Стого рекомендуется продолжать обычную терапию, даже если предпринимаются попытки лечения такими способами или другими методами альтернативной терапии.

Ступенчатый подход к медикаментозной терапии

Хотя астма — заболевание неизлечимое, вполне уместно ожидать, что у большинства больных может и должен быть достигнут и поддерживаться контроль за заболеванием. Контроль за заболеванием означает:

- минимальное (в идеале отсутствие) наличие хронических симптомов, включаяочные симптомы
- минимальные (не частые) обострения
- отсутствие состояний, требующих неотложной помощи

- минимальная (в идеале отсутствие) потребность в β_2 -агонистах
- отсутствие ограничений физической активности, включая занятия спортом
- разброс показателей PEF в течение суток менее 20%
- нормальные или близкие к нормальным показатели PEF
- минимальные проявления или отсутствие побочных эффектов от лекарственных препаратов

Выбор лекарственных препаратов делают в зависимости от тяжести астмы, лечения, которое больной получает в настоящее время, медикаментозных возможностей, доступности противоастматических препаратов и экономических соображений. Поскольку астма — одновременно состояние хроническое и динамическое, лечебные планы должны учитывать возможные изменения лечения в течение времени как для всех больных, так и для конкретного больного. Обязательный элемент любого врачебного плана — это необходимость мониторинга эффективности лечения (включая использование измерений показателей функции внешнего дыхания и симптомов) и адаптация лечения к вариабельности астмы.

Подход к медикаментозной терапии, который коррелирует с классификацией астмы в зависимости от степени тяжести, позволяет создавать такие гибкие планы [45,46,116—120]. Как уже обсуждалось и представлено на рисунке 5—6 в главе по диагностике и классификации, классификация тяжести астмы должна включать оценку симптомов и анамнеза заболевания, проводящееся лечение, клиническое обследование и, при возможности, измерение показателей функции внешнего дыхания.

“Ступенчатый” подход к лечению рекомендует повышать число (тип) и частоту применения лекарств в зависимости от возрастания степени тяжести астмы. Цель состоит в достижении эффекта от терапии с применением наименьшего количества препаратов. При создании плана лечения астмы врач должен решить вопрос о том, стоит ли проводить в начале максимальное лечение, которое может включать применение ударной дозы или короткого курса пероральных кортикоステроидов, для достижения контроля астмы в короткие сроки с последующим снижением медикаментов, или усиливать лечение пошагово. В любом случае, если удается контролировать астму в течение трех месяцев, можно тщательно обдумать вопрос об уменьшении терапии или “ступени вниз”. “Ступень вниз” необходим для установления минимальной терапии, требующейся для контроля астмы.

В нескольких работах была исследована эффективность различных больших лечебных программ, включавших “ступенчатый” подход к лечению для выполнения широкого круга клинических задач по контролю за течением астмы. Нижеследующие рекомендации основаны на понимании патологических процессов при бронхиальной астме и данных контролируемых клинических исследований, которые оценивали влияние определенных противоастматических

лечебных программ на отдельные результаты, такие как симптомы астмы, показатели функции внешнего дыхания и частоты использования бронходилататоров для облегчения состояния.

На представленных здесь рисунках изображен подход к “ступенчатой” терапии для каждой степени тяжести астмы. Указания по выбору тактики лечения среди возможных видов лечения на различных уровнях тяжести астмы находятся в тексте.

На рисунке 7-1 представлен список лекарств с доказанной эффективностью, относящихся также к Списку необходимых лекарств ВОЗ. На рисунке сравнивается эффективность препаратов с риском развития возможного побочного действия. Цена препарата является очевидным предопределяющим фактором при выборе лечения и должна быть включена в таблицу, в которой будут представлены строгие указания по выбору лечения. Цены на лекарства в разных странах разные и это только один из факторов, который влияет на общую стоимость контроля такого заболевания, как астма. Это обсуждается в главе по социальной экономике. На рисунке 7-2 представлен подсчет стоимости лекарств для астмы легкого течения, сделанный в одной из стран; такая калькуляция должна быть внесена в графу “стоимость” на рисунке 7-1 для каждой отдельной страны.

На рисунках 7-3 — 7-6 представлены иллюстрации “ступенчатого” подхода к лечению для достижения и установления контроля за астмой. На рисунке 7-3 представлены “ступени” для постановки диагноза и классификация по тяжести течения астмы. На рисунке 7-4 представлены все терапевтические схемы, которые рекомендуются для лечения различных степеней тяжести астмы. Те препараты, которые напечатаны жирным шрифтом, особенно рекомендуют на основе знаний о противовоспалительном действии. На рисунке 7-5 представлена схема дает возможность врачам адаптировать “ступенчатый” подход к особенностям своей местности. На рисунке 7-6 представлен “ступенчатый” подход к лечению астмы у детей младшего возраста.

“Ступени” для достижения и установления контроля за астмой

В этом разделе описываются терапевтические “ступени” для лечения различных степеней тяжести астмы. Наличие у больного одного или более клинического признака степени тяжести соответствует определенной схеме лечения.

При “ступенчатом” подходе к терапии необходимость следующего “ступени” указывает на то, что при правильном приеме лекарств больным с помощью данной “ступени” не удалось установить или поддержать контроль за заболеванием. Частые (например, чаще чем 3 раза в неделю) симптомы такие, как кашель, свистящие хрипы, одышка и повышенное использование бронходилататоров, могут указывать на неадекватный контроль за заболеванием. Индикатором также является появление симптомов вочные и ранние утренние часы. На дестабилизацию астмы указывает повышение разброса показателей PEF, которое часто предшествует появлению симптомов. Измерение PEF и ее от-

Рис.7-1. Показатели противоастматической терапии: сравнение полученных эффектов, риска серьезных побочных эффектов и стоимость лечения

Лекарства	Контроль постоянных симптомов астмы от нескольких недель до месяцев	Купирование обострений от нескольких минут до нескольких часов	Серьезные побочные эффекты при длительной терапии	Месячная** стоимость
Ингаляционные кортикоステроиды*	+++	—	+ ²	
Пероральные кортикостероиды (преднизолон)	++	++(несколько часов)	+++	
Кромогликат*	+	—	—	
Недокромил	+	—	—	
Ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия*	+/-	+++	?	
Ингаляционные β_2 -агонисты пролонгированного действия	++	+++	?	
Пероральные β_2 -агонисты*	+/-	++	+	
Пролонгированные теофиллины*	+	++	++	
Ингаляционные холинолитики	—	++	—	
Кетотифен	+ ¹	—	—	
противоаллергические препараты	?	—	—	
Иммунотерапия	+/-	—	++ ³	

* Входит в список основных лекарств.

** Эту колонку следует заполнять отдельно в каждой стране или регионе, т.к. стоимость лекарств значительно колеблется; данная колонка расположена на основании рис.7-2. В дальнейшем соотношение стоимости и эффективности лечения должно расцениваться исходя из тяжести течения астмы. Смотрите также главу по социальной экономике.

1 Относится к применению у детей.

2 Относится к высоким дозам.

3 Существует риск анафилактических реакций.

клонений помогает при проведении начальной оценки тяжести астмы и мониторинга начального лечения, при оценке изменений тяжести астмы и подготовке уменьшения терапии (“ступень вниз”).

Ступени, предлагаемые ниже, являются только общими рекомендациями. Специальные лечебные планы должны быть составлены врачами в зависимости от доступности противоастматических препаратов, состояния системы здравоохранения и особенностей данного больного.

“Ступень 1”. Легкое интермиттирующее течение заболевания характеризуется легкими обострениями (эпизоды кашля, свистящего дыхания или диспноэ) с частотой менее чем 1 раз в неделю в течение не менее 3 месяцев, которые обычно делятся только от нескольких часов до нескольких дней. Симптомы ночной астмы появляются не чаще 2 раз в месяц. В межприступные периоды симптомы болезни отсутствуют, показатели функции внешнего дыхания в норме, т.е. до использования препаратов значения FEV₁ или PEF более 80% от должных значений, а разброс лучших значений и показателей PEF менее чем 20%.

Больные с интермиттирующей формой астмы — это атопики, у которых при встрече с аллергеном (например кошкой или собакой) возникают симптомы заболевания, но у которых симптомы

болезни полностью отсутствуют и показатели функции внешнего дыхания находятся в пределах нормы при отсутствии контакта с аллергеном. Интермиттирующей формой астмы могут также страдать больные, у которых бывают эпизоды астмы физического усилия (например, под влиянием погодных условий). Также к этой категории принадлежат дети, у которых иногда возникают свистящие хрипы во время вирусной инфекции верхних отделов респираторного тракта.

Интермиттирующая астма — это не обычная форма болезни. Тяжесть обострений может быть различной у разных больных в разное время. Такие обострения могут даже быть угрожающими для жизни, хотя это редко бывает у больных с интермиттирующими формами заболевания.

Низкая частота обострений и тот факт, что между обострениями у больного отмечаются нормальные показатели функции внешнего дыхания обуславливают рекомендации по лечению этой формы астмы, в которых указывается отсутствие необходимости в длительном назначении препаратов, применяющихся для контроля за заболеванием. Кроме того, больные, у которых симптомы заболевания возникают редко, мало воспримут советы по ежедневному приему лекарств. Обострения болезни должны лечиться в

Рис.7-2. Расчет стоимости длительного лечения для больного с легкой персистирующей астмой, проживающего в Бельгии, на год. Цены даны Департаментом Здравоохранения

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Лекарство	Доза	Вес	Количество доз	Стоимость упаковки	Стоимость дозы	Ежедневная доза	Доз в день	Стоимость на день	Стоимость на год
Формула				Франция Бельгия	E x D		G/B	(FxH) / Curr ^g на US\$	1x365
Базисные препараты									
Беклометазон*	250 мкг	80	781	10	500	2	0.53	193	
Будесонид*	200 мкг	100	1028	10	400	2	0.55	202	
Кромогликат	5 мг	112	646	6	40	8	1.25	455	
Ингаляционные пролонгированные β_2 -агонисты				не разрешены в Бельгии					
Пролонгированные теофиллины	300 мг	60	328	5	600	2	0.30	108	
Пролонгированный тербуталин	5 мг	30	214	7	10	2	0.39	141	
Недокромил				не разрешен в Бельгии					
Пероральный преднизолон	5 мг	20	90	5	10	2	0.24	89	
Кетотифен	1 мг	50	682	14	2	2	0.74	269	

* Ингаляционные стероиды, использующиеся в Бельгии

Купирующие приступ**

Ингаляции сальбутамола	100 мкг	200	246	1	800	8	0.27	97
Ингаляции тербуталина	250 мкг	200	325	2	1000	4	0.18	64
Пероральный сальбутамол	2 мг	50	176	4	8	4	0.38	139
Пероральный тербуталин	2.5 мг	50	161	4	10	4	0.39	143
Ипратропиум	20 мкг	300	485	2	160	8	0.35	128
Окситропиум	100 мкг	300	588	2	800	8	0.42	154
Теофиллин перорально	125 мг	100	250	3	600	5	0.34	123

** Купирующие приступ лекарства не рекомендуются для ежедневной терапии. Если появились симптомы, то можно использовать данные препараты; не следует превышать те дозы, которые указаны в данной таблице.

соответствии с их тяжестью (см Часть 5: установление плана лечения обострений). Лечение включает профилактический прием препаратов перед физической нагрузкой при необходимости (ингаляционные β_2 -агонисты или хромогликат или недокромил) или перед контактом с аллергеном (хромогликат натрия или недокромил). Лечение включает прием при необходимости ингаляционных β_2 -агонистов, чтобы снять симптомы болезни. Альтернативными препаратами могут быть антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теофиллины короткого действия, хотя эти препараты начинают действовать позднее и/или выше риск развития побочных явлений. Иногда более тяжелые или длительные обострения требуют назначения короткого курса пероральных кортикоステроидов.

Если есть необходимость в приеме препаратов чаще одного раза в неделю, больные должны быть переведены на другой уровень терапии, независимо от данных измерений PEF. То же самое необходимо сделать, если в межприступном периоде значения PEF остаются на уровне ниже нормального.

Ступень 2. У больного имеется легкая хроническая астма, если частота обострений, наличие постоянных симптомов и/или снижение показателей функции внешнего дыхания контролируются назначением длительной поддерживающей терапии. Легкая хроническая астма характеризуется наличием у больного обострений чаще чем 1 раз в неделю, но реже чем 1 раз в день, в течение более 3 последних месяцев и некоторым ухудшением состояния после сна или физических нагрузок, и/или наличием у больного

Рис.7-3. Длительный контроль над астмой: диагностируйте и классифицируйте тяжесть течения



Рис.7-4. Длительный контроль над астмой: Лечение с учетом ступенчатого подхода

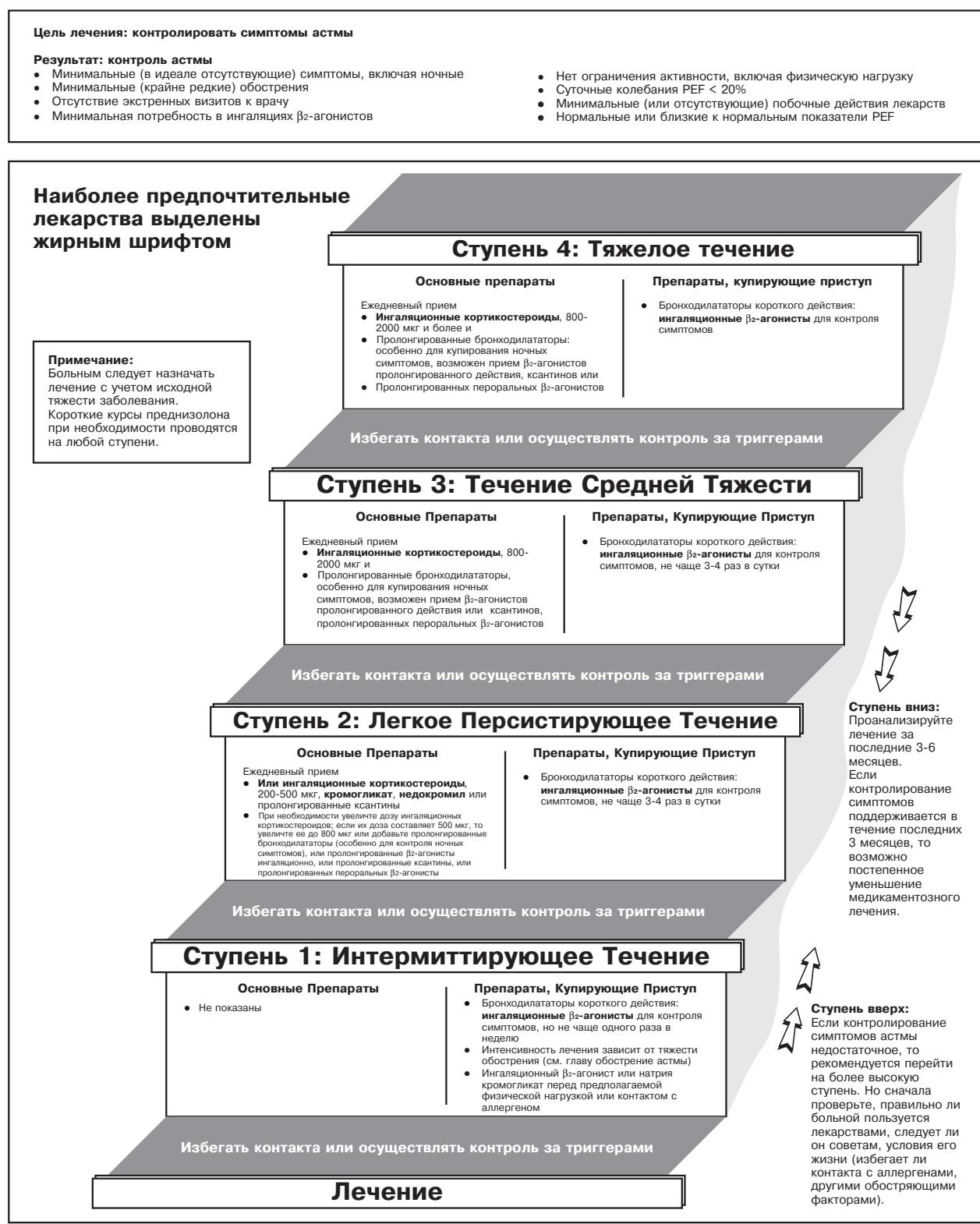


Рис.7-5. Длительный контроль над астмой: Развитие ступенчатого подхода в Вашей области, регионе

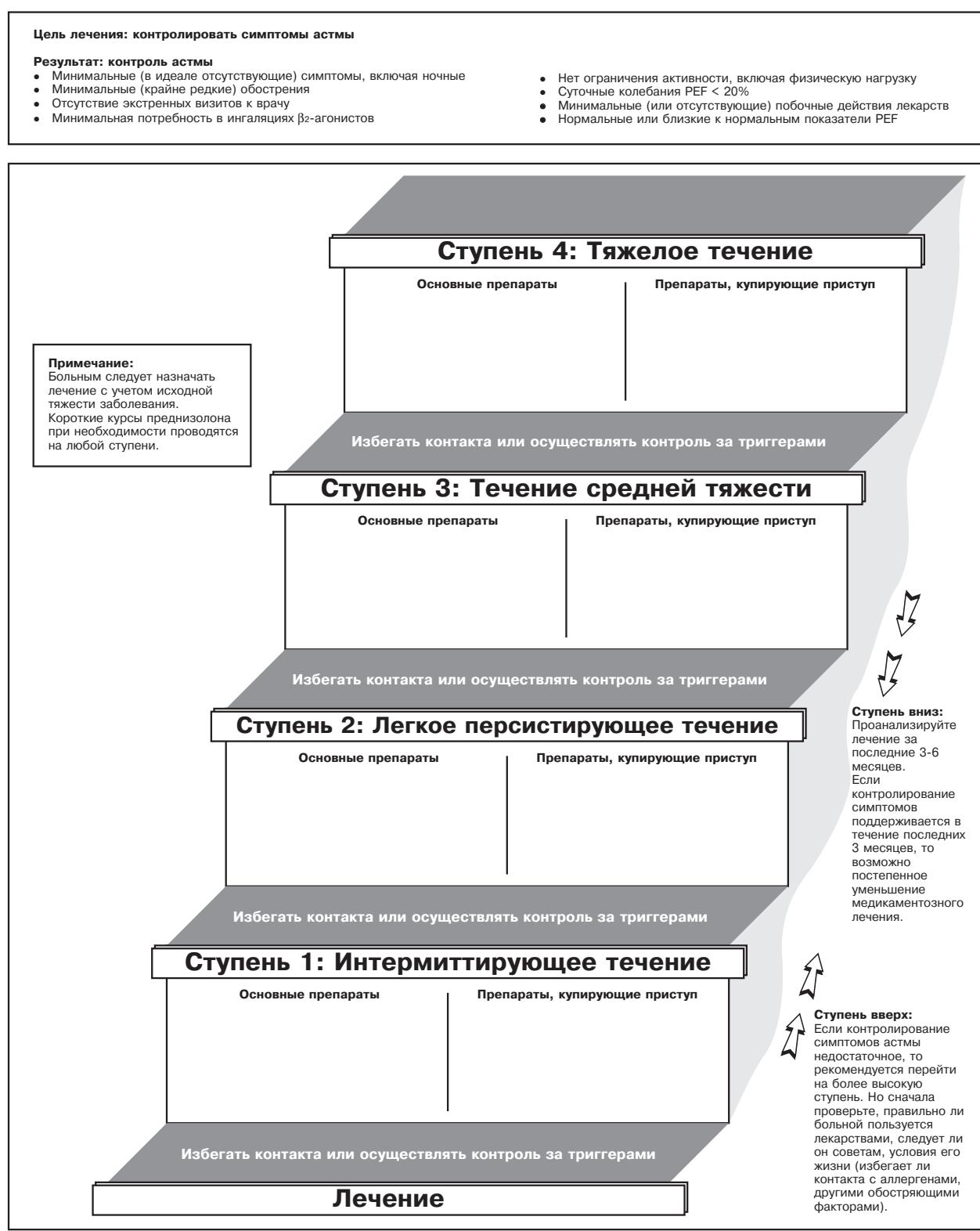
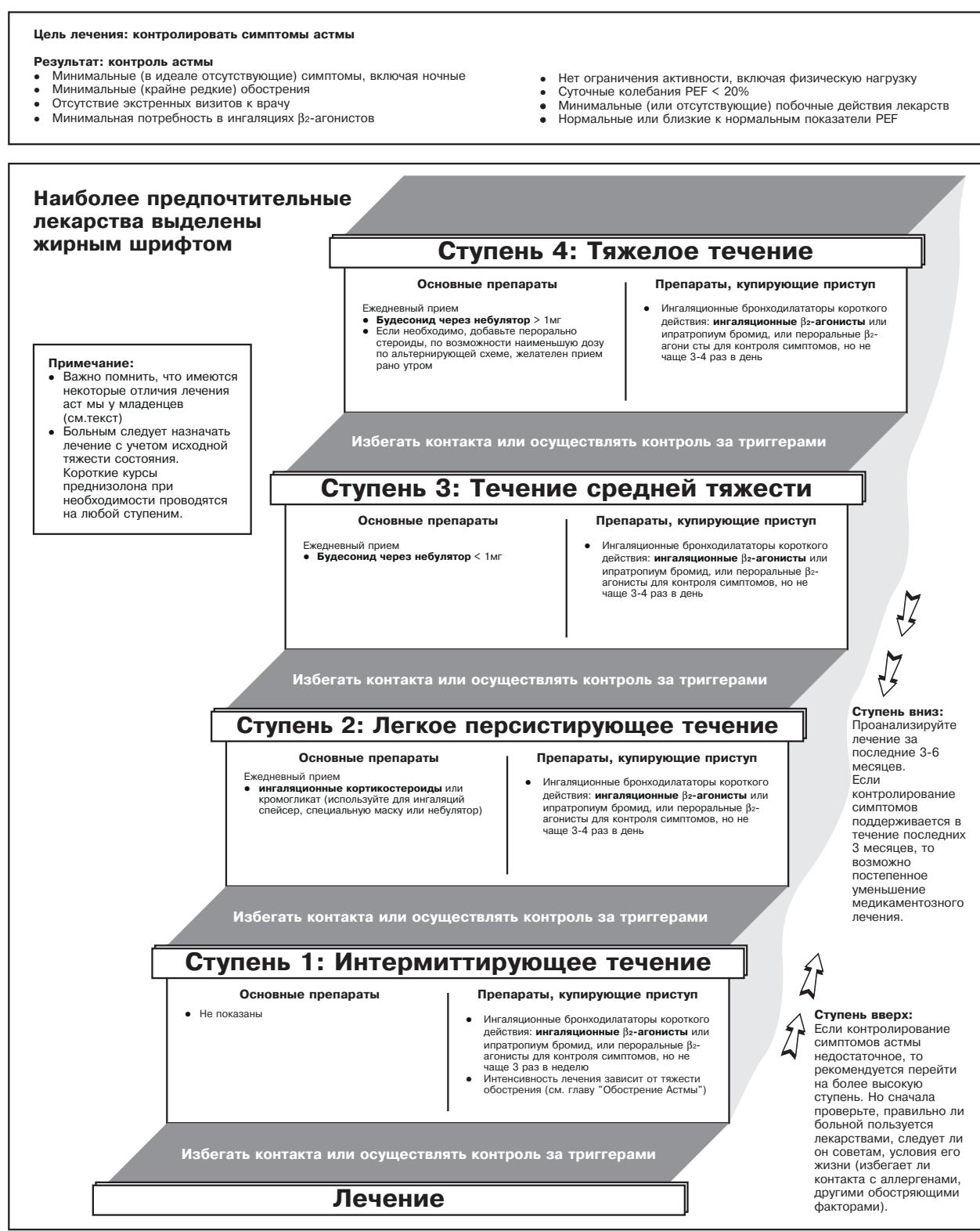


Рис.7-6. Длительный контроль за астмой: ступенчатый подход к лечению младенцев и маленьких детей



хронических симптомов, которые требуют почти ежедневного симптоматического лечения, и появлением симптомов ночной астмы чаще 2 раз в месяц. Больной с легкой хронической формой астмы имеет значения PEF до лечения более 80% от должного или индивидуального лучшего значения и изменчивость показателей PEF в пределах 20—30%. Кроме того, кашлевой вариант астмы следует лечить, как легкую хроническую астму.

Больные с астмой легкого течения требуют ежедневного лечения препаратами, контролирующими течение заболевания, для установления и поддержания контроля астмы. Первичная терапия этой формы астмы предполагает ежедневный прием препаратов. Лечение можно начинать с ингаляционных кортикоステроидов или с хромогликата (или недокромила) натрия. При использовании ингаляционных кортикоสเตроидов для снижения побочных явлений в ротоглоточной области рекомендуют использование спейсеров и полоскание рта. У детей лечение обычно начинают с хромогликата натрия в течение 4—6 недель. Предполагаемая начальная доза ингаляционных кортикоสเตроидов 200—500 мкг беклометазона дипропионата или будесонида или другого эквивалента в день. (Дозы, указываемые здесь, относятся к беклометазону дипропионату или будесониду. При отсутствии полных данных те же дозировки — в мкг — могут быть применены для кортикоステроидов с другой химической формулой, таких как флунизолид, флутиказон и триамисинолон ацетонид. Однако относительный противовоспалительный, подавляющий эффект этих препаратов точно не установлен. Необходимо проведение дальнейших исследований перед тем, как можно будет сделать специальные рекомендации относительно возможностей этих препаратов и соотнесения их терапевтической эффективности с риском развития побочных явлений).

Может быть предложена терапия теофиллинами длительного действия, хотя необходимость мониторировать концентрацию в сыворотке может сделать такое лечение не всегда исполнимым.

Ингаляционные β_2 -агонисты можно использовать при необходимости для облегчения симптомов, но частота их приема не должна превышать 3—4 раз в сутки. Как альтернатива для ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия могут быть предложены или ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теофиллины короткого действия, хотя эти препараты начинают действовать позднее и/или выше риск развития побочных явлений. Поскольку существует риск развития серьезных побочных явлений, у больных, находящихся на длительной терапии препаратами теофиллина длительного действия, теофиллины короткого действия не следует использовать в качестве лекарств, снимающих симптомы астмы.

Если симптомы персистируют несмотря на начальную дозу ингаляционных кортикоステроидов, и врач уверен в том, что больной правильно использует препараты, дозу ингаляционных препаратов следует увеличить от 400 или 500 до 750 или 800 мкг в день беклометазона дипропионата или эквивалентного препарата. Возможной альтернативой увеличению дозы ингаляционных гормонов, особенно для контроля ночных симптомов астмы, служит

добавление к дозе по крайней мере 500 мкг ингаляционных кортикоステроидов бронходилататоров длительного действия. Длительность эффективного применения комбинации низких доз ингаляционных стероидов с бронходилататорами длительного действия в сравнении с более высокими дозами ингаляционных кортикоステроидов остается предметом исследований.

Если у больных была начата длительная терапия теофиллинами длительного действия, хромогликатом натрия или недокромилом натрия и симптомы остаются спустя 4 недели от начала лечения, следует назначить ингаляционные стероиды. Ингаляционные кортикоステроиды могут быть назначены или вместо, или вместе с другими препаратами, что позволяет сочетать их действие в течение периода времени.

Ступень 3. Астма средней тяжести (умеренная) течения характеризуется ежедневными симптомами в течение длительного времени или симптомами ночной астмы чаще 1 раза в неделю. У больных с астмой течения средней тяжести значение PEF до приема медикаментов составляет более 60%, но менее 80% от должного или индивидуального лучшего значения, а отклонения PEF составляют 20—30%.

Больные с легкой персистирующей астмой требуют ежедневного лечения препаратами, контролирующими течение заболевания, для установления и поддержания контроля астмы.

Дозы ингаляционных кортикоステроидов должны быть на уровне от 800 до 2000 мкг беклометазона дипропионата или его эквивалента в день. Для уменьшения побочных явлений со стороны ротоглотки и снижения системной абсорбции рекомендуют использовать спейсер.

Бронходилататоры длительного действия могут также быть назначены в добавление к ингаляционным кортикоステроидам, особенно для контроля ночных симптомов. Можно применять теофиллины длительного действия, пероральные ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. Необходимо мониторировать концентрацию теофиллина длительного действия, обычный диапазон терапевтической концентрации 5—15 мкг на мл.

β_2 -агонисты длительного действия могут усиливать действие ингаляционных кортикоステроидов, хотя необходимо получить больше данных, чтобы установить значение β_2 -агонистов длительного действия в лечении астмы. Роль антихолинергических препаратов (ипратропиум бромид) при длительном лечении астмы еще точно не установлена, но они могут быть применены в качестве альтернативных у больных, у которых применение ингаляционных β_2 -агонистов вызывает такие побочные явления, как тахикардия или трепор.

Ингаляционные β_2 -агонисты можно использовать при необходимости для облегчения симптомов, но частота их приема не должна превышать 3—4 раз в сутки. Как альтернатива для ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия могут быть предложены ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теофиллины короткого дей-

ствия, хотя эти препараты начинают действовать позднее и/или выше риска развития побочных явлений. Поскольку существует риск развития серьезных побочных явлений, у больных, находящихся на длительной терапии препаратами теофиллина длительного действия, теофиллины короткого действия не следует использовать в качестве лекарств, снимающих симптомы астмы.

Ступень 4. Если у больного симптомы болезни очень изменчивы и длительны, часто возникают ночные симптомы, имеется ограничение физической активности и несмотря на прием препаратов рецидивируют тяжелые обострения, можно считать, что данный больной страдает астмой тяжелого течения. У больного с тяжелой степенью астмы показатели РЕF до назначения лечения менее 60% от должного или лучшего индивидуального значения, а колебания значений РЕF превышают 30%. В этом случае контролировать астму так, как это было описано выше, может быть невозможно. При тяжелой хронической астме целью лечения становится достижение лучших возможных результатов: минимальное количество симптомов, минимальная потребность в β_2 -агонистах, лучшие скоростные показатели, минимальные суточные (ночь—день) отклонения РЕF и минимальные побочные явления при приеме препаратов. Лечение обычно проводят с помощью большого количества препаратов, контролирующих течение болезни. Первичное лечение включает ингаляционные кортикостероиды в высоких дозах (более 800 до 2000 мкг в сутки беклометазона дипропионата или его эквивалента).

В добавление к ингаляционным кортикостероидам рекомендуют бронходилататор, такой как пероральный теофиллин длительного действия или пероральный β_2 -агонист и/или ингаляционный β_2 -агонист длительного действия. Также можно регулярно 1 раз в день применять β_2 -агонист короткого действия до достижения эффекта. Можно попробовать применить антихолинергический препарат (ипратропиум), особенно у больных, которые отметили побочные явления при приеме β_2 -агонистов.

Ингаляционные β_2 -агонисты можно использовать при необходимости для облегчения симптомов, но частота их приема не должна превышать 3—4 раз в сутки.

Длительное лечение пероральными кортикостероидами следует назначать в минимально возможных дозах (через день или 1 раз в день после 3—7 дней ударных доз). С целью попытки снизить дозу пероральных кортикостероидов следует проводить настойчивые пробные курсы лечения высокими дозами ингаляционных кортикостероидов, применяемых при помощи спейсера. Когда больных переводят с пероральных на ингаляционные кортикостероиды за ними должно вестись тщательное наблюдение из-за возможности развития надпочечниковой недостаточности.

Иногда больным трудно принять назначение высоких или умеренных доз ингаляционных кортикостероидов по финансовым и психологическим причинам и тогда врачу следует подумать о назначении у таких больных частых курсов более низких доз пероральных кортикостероидов. Нет достаточных данных, указывающих на то, что последний подход ведет к такому же кон-

тролю симптомов астмы. Однако данные о побочных явлениях указывают, что терапевтический индекс (эффект/побочный эффект) длительного лечения ингаляционными гормонами выше, чем при длительном назначении пероральной или парентеральной терапии кортикостероидами.

Заметим, что трудноподдающаяся лечению астма может быть проявлением таких опасных для жизни заболеваний, как синдром Черджа—Строса или других системных васкулитов.

Сложности в ежедневном приеме большого количества лекарств часто приводят к тому, что больные не придерживаются назначений врача, и это в свою очередь осложняет лечение астмы. Больных с тяжелой хронической астмой необходимо особенно интенсивно обучать и применять у них соответствующие способы поддержки.

“Ступень вниз”: Снижение поддерживающей терапии. Астма — меняющееся заболевание и возможны спонтанные или обусловленные влиянием лекарств изменения в тяжести течения. В частности, длительная противовоспалительная терапия может снижать тяжесть астмы [3]. Если астма остается под контролем в течение не менее 3 месяцев, следует попробовать снизить поддерживающую терапию для того, чтобы определить минимальный необходимый для установления контроля за астмой уровень терапии. Это поможет снизить риск побочного действия и повысит восприимчивость больных к планируемому лечению. Уменьшать терапию следует “ступенчато”, в обратном порядке того, что было описано, с тщательным наблюдением за симптомами, клиническим признаком и, при возможности, показателями функции внешнего дыхания.

Сезонная астма

Если у больного появляются симптомы астмы при контакте с сезонными аллергенами, он страдает сезонной астмой. Она может носить интермиттирующий характер, если между сезонами у больного нет симптомов болезни, или может проявляться как сезонное ухудшение хронической астмы. Тяжесть болезни варьирует у разных больных и от сезона к сезону. Поэтому будет проводиться разное лечение, но в соответствии с рекомендациями по лечению хронической астмы. В идеале лечение следует начинать перед сезоном или при появлении первых симптомов и заканчивать в конце сезона, когда симптомы болезни и нарушения функции внешнего дыхания отсутствуют.

Специальные предложения для детей

Медикаментозное лечение астмы у детей, у которых требуется проведение длительного лечения для обеспечения нормальной активности, затруднено. Нелегко принять решение о ежедневном приеме препаратов ребенком. Не совсем понятно, как медикаменты или неконтролируемая астма могут влиять на рост ребенка и общее развитие или на естественное течение астмы, рост легких ребенка и особенности развития. Существуют, однако, некоторые данные о том, что правильное лечение детской астмы пре-

дотвращает развитие необратимого компонента обструкции. Кроме того, существуют определенные данные о том, что астма может частично влиять на активность ребенка соответственно его возрасту и что медикаментозное лечение может уменьшать тяжесть астмы. Предлагаемыми критериями для назначения ребенку для длительного лечения препаратов, контролирующих течение астмы, являются предпочтительное ежедневное применение контролирующих препаратов, чем β_2 -агонистов, облегчающих симптомы болезни, и назначение контролирующих болезнь препаратов в том случае, когда ухудшение астмы начинает серьезно влиять на стиль жизни.

Частая проблема — плохая диагностика астмы, это нередко происходит у маленьких детей, у которых кашель и свистящее дыхание появляются только на фоне вирусной инфекции, результатами чего являются ошибочные диагнозы бронхита или пневмонии, даже если симптомы заболевания более характерны для бронхиальной астмы (см. главу по диагностике и классификации).

У детей младше 5 лет РЕF или не удается измерить или показатели слишком сильно зависят от меняющегося уровня внимания и приложенного усилия, чтобы быть достоверными. У маленьких детей необходимыми, хотя и не идеальными, составляющими для суждения о диагнозе являются данные анамнеза, в которые следует включать оценку качества жизни ребенка и физикальное обследование. Также помогает запись родителями симптомов в дневнике больного.

Инфекция верхних отделов дыхательных путей — частый триггер астмы у детей. Хотя специфического лечения не существует, больные и родители должны строго следить за соблюдением плана лечения астмы, быстро реагировать на ранние признаки обострения с тем, чтобы немедленно начать или усилить противоастматическую терапию. У больных, у которых быстро наступает ухудшение болезни каждый раз при заболевании вирусной инфекцией, уместно повышение противовоспалительной терапии или назначение короткого курса пероральных кортикоステроидов при первых признаках вирусной инфекции [121]. Добавление к лечению антибиотиков при вирусной инфекции верхних отделов дыхательных путей терапевтического эффекта при астме не дает. Однако антибиотики следует назначать при появлении признаков бактериальной инфекции органов дыхания (например, пневмонии) или синуситов.

Системная абсорбция высоких доз (более чем 400 мкг беклометазона дипропионата или будесонида у детей) ингаляционных кортико斯特ероидов — предмет потенциальной тревоги из-за их возможного действия на рост, как это обсуждалось в предыдущем разделе. Поэтому в случаях, когда ингаляционные кортикостероиды назначают вместо или добавляют к лечению хромогликатом или недокромилом натрия с целью достижения и поддерживания контроля за заболеванием (смотри обсуждение “ступени 2”), “ступенью вниз” должно стать постепенное снижение дозы ингаляционных кортикостероидов и поддерживание контроля с помощью хромогликата или недокромила натрия. При сезонной астме ингаляционные кортикостероиды могут быть опять назначены.

Пошаговый подход к медикаментозной терапии у детей до 1 года и детей младшего возраста

Многие исследования показали, что от 50 до 80% больных заболевают астмой до своего пятилетия. Особенно трудно поставить диагноз у детей младшего возраста (см. главу по диагностике и классификации). До возраста 5 лет оценка и мониторинг тяжести астмы с анализом показателей функции внешнего дыхания, включая РЕF, невозможны. Поэтому оценка тяжести астмы у большинства детей должна основываться на клинических критериях. Очень важен анамнез, а симптомы, особенно у детей до 1 года, должны быть описаны как кашель и/или свистящие хрипы, и/или одышка. Для суждения о диагнозе необходимыми компонентами являются оценка качества жизни ребенка и физикальное обследование.

Потребность в длительном лечении может вызвать значительные изменения в жизни ребенка и его семьи. Результатом усилий всех, кто принимает участие в лечении — родителей, больных и врачей, должен быть счастливый ребенок, который нормально растет и развивается.

Так как последствия не совсем ясны, лечение детей до одного года со свистящими хрипами должно быть более осторожным, чем в случаях заболевания более старших детей с более явной астмой и атопией. На рисунке 7-6 представлены рекомендации по лечению. У большинства детей в возрасте до 1 года симптомы болезни очень слабые, серьезно не влияющие на их здоровье, поэтому медикаментозное лечение не является необходимостью. Те, у которых симптомы более тяжелые, могут получать лечение ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия с помощью дозированного аэрозоля и спейсера, а также лицевой маски или распылителя. Однако многие дети до года, особенно те, у которых свистящие хрипы возникают на фоне вирусной инфекции, не чувствительны к такой терапии. Примерно у 40% улучшение наступает при ингаляции ипратропиума [122].

Дети, у которых потребность в таком лечении возникает чаще трех раз в неделю, должны получать более подходящую длительную терапию. Она включает ингаляционные кортикостероиды или хромогликат натрия, хотя существует очень мало данных об эффективности распыляемого натрия хромогликата у детей в возрасте до 1 года [123]. Могут быть использованы небулайзеры или спейсеры с лицевой маской и системами клапанов; в норме доза, используемая в распылителе в 2,5 раза превышает дозу, используемую в спейсере. Будесонид рекомендуют в качестве распыляемого кортико斯特ероида; других видов ингаляционных кортикостероидов в форме, пригодной для распыления, пока не существует.

В качестве альтернативы у детей с легкими персистирующими симптомами может быть назначен кетотифен. Хотя существуют данные некоторых исследований об эффективности кетотифена при его длительном применении в течение многих месяцев в качестве профилактики [124], большая часть контролируемых исследований по применению кетотифена у детей не выявили значительной пользы.

Следует отметить, что в настоящее время единственными препаратами, значение которых в качестве контролирующих астму препаратов у детей в возрасте до 3 лет было убедительно показано, являются ингаляционные кортикоиды. Другие препараты или не были тщательно исследованы, или эффект оказался слабым. Поэтому терапевтические испытания с альтернативными лекарствами должны очень тщательно отслеживаться и лечение должно прекращаться, если нет очевидного лечебного эффекта. Теофилины длительного действия могут быть особенно опасными в плане развития нежелательных побочных явлений у часто лихорадящих детей. Эти препараты следует назначать только при одновременном тщательном мониторинге концентрации их в плазме.

Была показана высокая эффективность будесонида в дозе 1 мг дважды в сутки при более тяжелой астме [125]. Если будесонид в ингаляционной форме недоступен или эффект от его применения недостаточен, у детей с тяжелой хронической астмой следует назначить пероральные кортикоиды. Их следует назначать в минимально возможной дозе через день рано утром. Принципы "ступени вверх" и "ступени вниз" такие же, как и для других возрастов.

Лечение бронходилататорами — β_2 -агонистами или интратропиумом — может быть назначено в качестве симптоматической терапии. Можно назначать пероральные β_2 -агонисты (сироп), но они начинают действовать медленнее.

"Система зон" в лечении больных бронхиальной астмой

"Система зон" в лечении бронхиальной астмы помогает больным понять хроническую и изменчивую природу заболевания, следить за своим состоянием, выявлять самые ранние признаки ухудшения состояния и быстро принимать меры для восстановления контроля над заболеванием. Больной может начинать мероприятия, предусмотренные для каждой зоны, в соответствии с планом, который заранее разработал врач.

Было создано много "систем зон", в которых для обозначения зоны используют или пронумерованные уровни или цвета светофора, что облегчает больным их применение и запоминание [126—128]. "Систему зон" в лечении бронхиальной астмы использовали в различных лечебных учреждениях — от больших госпиталей до маленьких частных кабинетов. В одном исследовании была продемонстрирована эффективность "системы зон" в сельской местности [129]. Примеры карточки больного, основанной на "системе зон", включены в главу по обучению и организации здравоохранения.

Зоны, представленные здесь, являются только общими рекомендациями; специфические зоны должны быть разработаны врачом для каждого больного с учетом его индивидуальных особенностей, поскольку у разных больных обострение протекает по-разному, хотя у конкретного больного их проявления часто сходны. Измерения показателей функции внешнего дыхания могут помочь больному распознать начальные признаки обострения. Хотя показа-

тели PEF в каждой зоне даны в процентах от должных величин, которые зависят от роста больного и его возраста, больные лучше воспримут систему зон, если у них будет письменный план лечения, в котором будут указаны индивидуальные показатели PEF, выраженные в процентах.

- **"Зеленая зона".** Зеленый цвет — показатель нормы. Астма находится под контролем, физическая активность и сон больного не нарушены, отмечаются минимальные (в идеале отсутствуют) симптомы. Показатели PEF обычно в пределах 80—100% должностных или лучших индивидуальных значений, разброс показателей обычно не превышает 20%. Препараты, контролирующие течение заболевания, в зеленой зоне зависят от степени тяжести астмы. Если состояние больного соответствует "зеленой зоне" в течение не менее трех месяцев, следует подумать о возможности осторожного "шага вниз"
- **"Желтая зона".** Желтый цвет — сигнал "Внимание". При появлении симптомов астмы (ночные симптомы, снижение активности, кашель, свистящие хрипы, чувство сдавления грудной клетки при движении или в покое) и/или значения PEF 60—80% от должностных или лучших индивидуальных значений с разбросом показателей 20—30% "желтая зона" указывает на один из двух вариантов:
 - Вероятно, что возникло обострение болезни, при котором показано временное увеличение лекарственных препаратов, в особенности β_2 -агонистов короткого действия и, возможно, пероральных кортикоидов (см. часть 5: Создание плана лечения обострений). Больные должны принимать лекарства в соответствии с планом, разработанным врачом.
 - Ухудшение течения астмы может проявляться постепенным снижением значений PEF, которые не удается корректировать приемом ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, снижением переносимости обычной дневной активности и физических нагрузок или развитиемочных симптомов. При таком ухудшении врач должен изменить тактику лечения. Рекомендуют короткий курс ударной дозы пероральных кортикоидов (30—60 мг в сутки в один или два приема) до возвращения PEF к нормальным значениям. После достижения этого результата следует отменить кортикоиды; часто это делают с помощью постепенного снижения дозы препарата. Как альтернативный вариант, в некоторых случаях (например, если больной уже принимает ингаляционные кортикоиды) удваивают дозу ингаляционных кортикоидов на 1 или 2 недели или до улучшения показателей PEF и симптомов заболевания.

Частые переходы в "Желтую зону" означают, что больной не совсем успешно контролирует астму и есть необходимость увеличить терапию, предусмотренную в "Зеленой зоне".

- **"Красная зона".** Красный цвет — сигнал тревоги. Симптомы астмы присутствуют в покое и при движении. Значения PEF ниже 60% от должностных или лучших индивидуальных

значений. Необходимо немедленно применить β_2 -агонисты короткого действия. Если показатель PEF после приема бронходилататоров составляет по прежнему менее 60%, необходимо немедленное вмешательство врача.

Лечение в “красной зоне” подразумевает увеличение количества β_2 -агонистов короткого действия, прием которых может стать частым, и раннее назначение кортикоステроидов. Если у больного есть признаки гипоксемии, назначают кислород. Специальные рекомендации представлены в Части 5: Создание планов лечения обострений.

Если после начального приема β_2 -агонистов, показатели PEF улучшаются, следует проводить лечение, указанное в “желтой зоне”. Попадание в “красную зону” может означать несоответствие терапии “зеленой зоны” данному больному. После того, как обострение будет вылечено, следует пересмотреть и отрегулировать лечение больного, указанное в “зеленой зоне”, и восприимчивость больного к плановому лечению и мерам контроля окружающей среды.

ЧАСТЬ 5: СОЗДАНИЕ ПЛАНОВ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ

Обострения астмы (астматические атаки) — это эпизоды прогрессивного нарастания одышки, кашля, свистящих хрипов, чувства сдавления грудной клетки или комбинации этих симптомов. Характерно нарушение дыхания, при обострениях происходит снижение скорости выдоха, которое можно измерить при помощи определения показателей функции внешнего дыхания (PEF или FEV₁) [130] и, как это обсуждалось ранее, такие измерения могут служить более надежным индикатором тяжести бронхообструкции, чем выраженность симптомов.

Обострения обычно происходят вследствие недостатков длительного лечения или контакта с фактором риска астмы. Варианты тяжести обострения могут быть от легкой до угрожающей жизни больного. Ухудшение обычно прогрессирует в течение нескольких часов или дней, но иногда может произойти буквально за несколько минут. Тяжелые обострения и случаи смерти обычно связаны с недооценкой тяжести состояния, неправильными действиями в начале обострения и неправильным лечением обострения.

Успех лечения обострения зависит от больного, от того, насколько хорошо врач знает, какие препараты лучше всего помогают данному больному, и от эффективности применяемых противоастматических лекарств и способов оказания неотложной помощи. Многим больным с астмой средней тяжести течения и тяжелой следует иметь у себя дома оборудование и медикаменты для лечения и мониторирования обострения болезни. Кроме того, при необходимости больные, живущие в сельских районах, должны лечить обострение астмы в домашних условиях. В местных кабинетах врача часто есть препараты, с помощью которых можно купировать обострение средней тяжести. Тяжелое обострение

требует тщательного наблюдения врача. Из соображений безопасности тяжелое обострение астмы следует лечить в больницах или отделениях интенсивной терапии при больницах.

Первичное лечение обострения астмы заключается в повторных назначениях β_2 -агонистов и, при необходимости, раннем назначении пероральных или парентеральных кортикостероидов. В этом разделе обсуждаются общие рекомендации, применимые для большинства больных.

Цели лечения заключаются в:

- Максимально быстрым уменьшении бронхообструкции
- Уменьшении гипоксемии
- Максимально быстрым восстановлении нормальных показателей функции внешнего дыхания
- Составлении плана — как избежать последующих обострений
- Обсуждении и создании совместно с больным плана действий в случае будущих обострений.

Для успешного лечения обострения крайне важным является тщательный мониторинг состояния больного и результатов лечения с проведением серии измерений показателей функции внешнего дыхания. Также судить о результатах лечения можно по пульсу больного, ЧДД и симптомам болезни, но решающим остается измерение показателей функции внешнего дыхания.

Больные, которые находятся в группе повышенного риска смерти от астмы, требуют особенно интенсивного обучения, тщательного мониторинга и оказания быстрой помощи. У этих больных в анамнезе есть указания на:

- Использование в настоящем или недавней отмена системных кортикостероидов
- Госпитализация или оказание неотложной помощи в связи с астмой в течение последнего года
- Психиатрические заболевания или психологические проблемы
- Отсутствие восприимчивости больного к плану лечения астмы.

Полное излечение обострения астмы обычно последовательное. Возвращение к норме показателей функции внешнего дыхания может занять много дней, а снижение гиперчувствительности дыхательных путей занимает недели. Симптомы и физикальные данные точными индикаторами бронхообструкции не являются. Усиленное лечение следует продолжать до тех пор, пока показатели функций внешнего дыхания (PEF или FEV₁) возвращаются к значениям, близким к нормальным или лучшим индивидуальным.

Оценка тяжести обострения

Тяжесть обострения определяет план лечения. На рис.7-7 представлено, как оценить тяжесть обострения при проведении обследования. Поскольку это всего лишь общие рекомендации, нет

Рис.7-7. Тяжесть обострения астмы

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	Угроза остановки дыхания
затруднение дыхания	Ходят,	Разговаривают, дети тихо всхлипывают, с трудом едят	Без движения, дети перестают ходить	
	Могут лежать	Предпочитают сидеть.	Двигаются с трудом	
Разговор	Предложения	Фразы	Слова	
Сфера сознания	Может быть возбуждение	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Спутанность
Частота дыхания	Повышена	Повышена	Чаще 30/мин.	

Показатели частоты дыхания при удушье у разбужденных

возраст	норма
<2 месяцев	<60/мин
2–12 месяцев	<50/мин
1–5 лет	<40/мин
6–8 лет	<30/мин

Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и втяжение ярменной ямки	Обычно нет	Обычно да	Обычно да	Парадоксальные торакоабдоминальные движения
Свистящее дыхание	Умеренное, обычно в конце выдоха	Громкое	Обычно громкое	Отсутствие свистов
Пульс/мин	<100	100–120	>120	Брадикардия

Границы нормального пульса у детей

Младенцы	2–12 месяцев	Норма <160 мин
Дошкольники	1–2 года	<120 мин
Школьники	2–8 лет	<110 мин

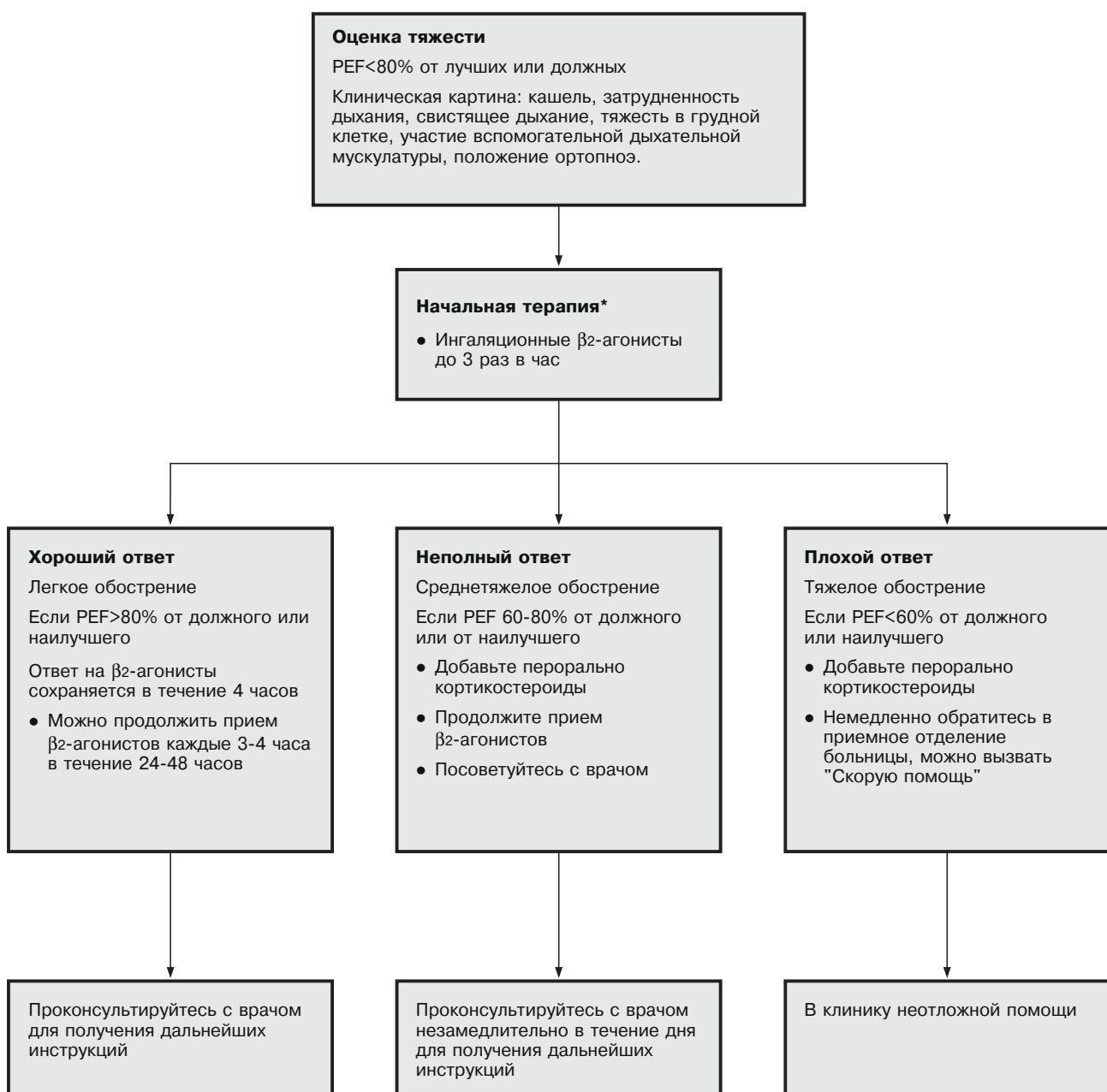
Парадоксальный пульс	Отсутствует <10 mm Hg	Может быть 10–25 mm Hg	Часто бывает >25 mm Hg (взрослые) 20–40 mm Hg (дети)	Отсутствие говорит о мышечном утомлении
PEF после приема бронходилататора % от нормы или % от лучших значений у больного	Более 80	Приблизительно 60–80	<60% от нормы или лучших значений (<100 л/мин взросл.) или ответ длится <2 часов	
PaO ₂ (на воздухе)** и/или PaCO ₂ **	Норма Тест обычно не нужен <45 mm Hg	>60 mm Hg <45 mm Hg	<60 mm Hg Возможен цианоз >45 mm Hg: может быть дыхательное утомление	
SaO ₂ %(на воздухе)**	>95%	91–95%	<90%	

Гиперкапния (гиповентиляция) чаще развивается у маленьких детей, чем у взрослых и подростков.

* наличие нескольких параметров (не обязательно всех) в общем характеризует обострение.

** килопаскали являются также международной единицей.

Рис.7-8. Контроль за обострением астмы: амбулаторный этап лечения



* Больным, которым в высокой степени угрожает смерть от астмы (см.текст), следует связаться с врачом сразу же после начальной терапии. Возможно потребуется усиление терапии.

необходимости представлять все параметры данной категории. Более подробное изложение должно быть дано, если больной не реагирует на первоначальное лечение, если обострение быстро прогрессирует или больной находится в группе высокого риска смерти от астмы.

Показатели тяжести состояния — особенно показатели PEF (у больных старше 5 лет), пульс и ЧДД — следует мониторировать в процессе лечения. Любое ухудшение болезни требует проведения соответствующего вмешательства.

Лечение обострения в домашних условиях

Начало проведения соответствующего лечения при появлении ранних признаков ухудшения течения астмы является важным для успешного лечения обострения болезни. Если больные могут начать свое лечение в домашних условиях, это не только ускоряет начало лечения, но и усиливает их чувство контроля над заболеванием. Степень помощи, которую больной получает дома, зависит от опыта врача и больного (или родителей больного) и от доступности лекарственных препаратов и неотложной помощи. Рис.7-8 иллюстрирует принципы лечения на дому так, как это обсуждалось в данном разделе. Уровень значений PEF в идеале должен быть интегральной частью оказания помощи на дому. В идеале у каждого больного должен быть план действий, в котором подчеркивается как и когда:

- распознать признаки ухудшения
- начать лечение
- получить медицинскую помощь.

Лечение

Бронходилататоры. Для легких и среднетяжелых обострений повторное назначение β_2 -агонистов короткого действия (от 2 до 4 вдохов каждые 20 мин в течение 1 часа) обычно служит наилучшим методом быстрого достижения обратимости бронхобструкции. Ингаляционные антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты или теофиллины короткого действия могут быть рассмотрены в качестве альтернативы ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия, хотя начало действия их более медленное и/или отмечается более высокий риск развития побочных явлений. Из-за риска развития серьезных побочных явлений теофиллины короткого действия не следует назначать в качестве симптоматической терапии, если больной уже долгое время принимает теофиллины длительного действия. Во время более серьезных обострений часто необходимо назначение высоких доз β_2 -агонистов короткого действия (4—10 вдохов стандартного β_2 -агониста) с использованием спейсера (без него) или распылителя [131,132]. Можно продолжать увеличивать дозы только ингаляционных β_2 -агонистов, если у больного наступает значительное улучшение в результате такого лечения (показатель PEF возвращается к более чем 80% от должных или лучших индивидуальных величин) и это улучшение длится по меньшей мере 3—4 часа.

Глюкокортикоиды. Если быстро не наступает улучшение на фоне монотерапии ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия или это улучшение не подтверждено (т.е. показатели PEF более чем 80% от должных или лучших индивидуальных величин) после 1 часа лечения, пероральные кортикостероиды (0,5—1 мг преднизолона или его эквивалента на 1 кг массы) должны быть использованы для ускорения купирования обострения.

Дополнительная помощь

Если имеется подтвержденное улучшение показателей PEF и симптомов, лечение можно продолжать дома под наблюдением. Полное выздоровление от обострения — часто последовательный процесс и прием препаратов для лечения обострения нужно продолжать в течение нескольких дней с целью подтверждения купирования симптомов и улучшения показателей PEF.

Больной не должен откладывать обращение за медицинской помощью если:

- Больной находится в группе высокого риска смерти от астмы
- Обострение является серьезным (т.е. PEF <60% от должных или лучших индивидуальных величин)
- В течение по меньшей мере 3 часов не наблюдается ясной реакции на бронходилататор
- Не наблюдается улучшения в течение 2—6 часов после начала лечения глюкокортикоидами
- Отмечается дальнейшее ухудшение.

Лечение обострения в стационаре

Тяжелые обострения астмы потенциально опасны для жизни. Помощь должна быть быстрой и лечение в большинстве случаев оптимально оказывать в больнице или отделении интенсивной помощи. Рисунок 7-9 иллюстрирует принципы лечения обострения в стационаре, как обсуждалось в этом разделе.

Оценка

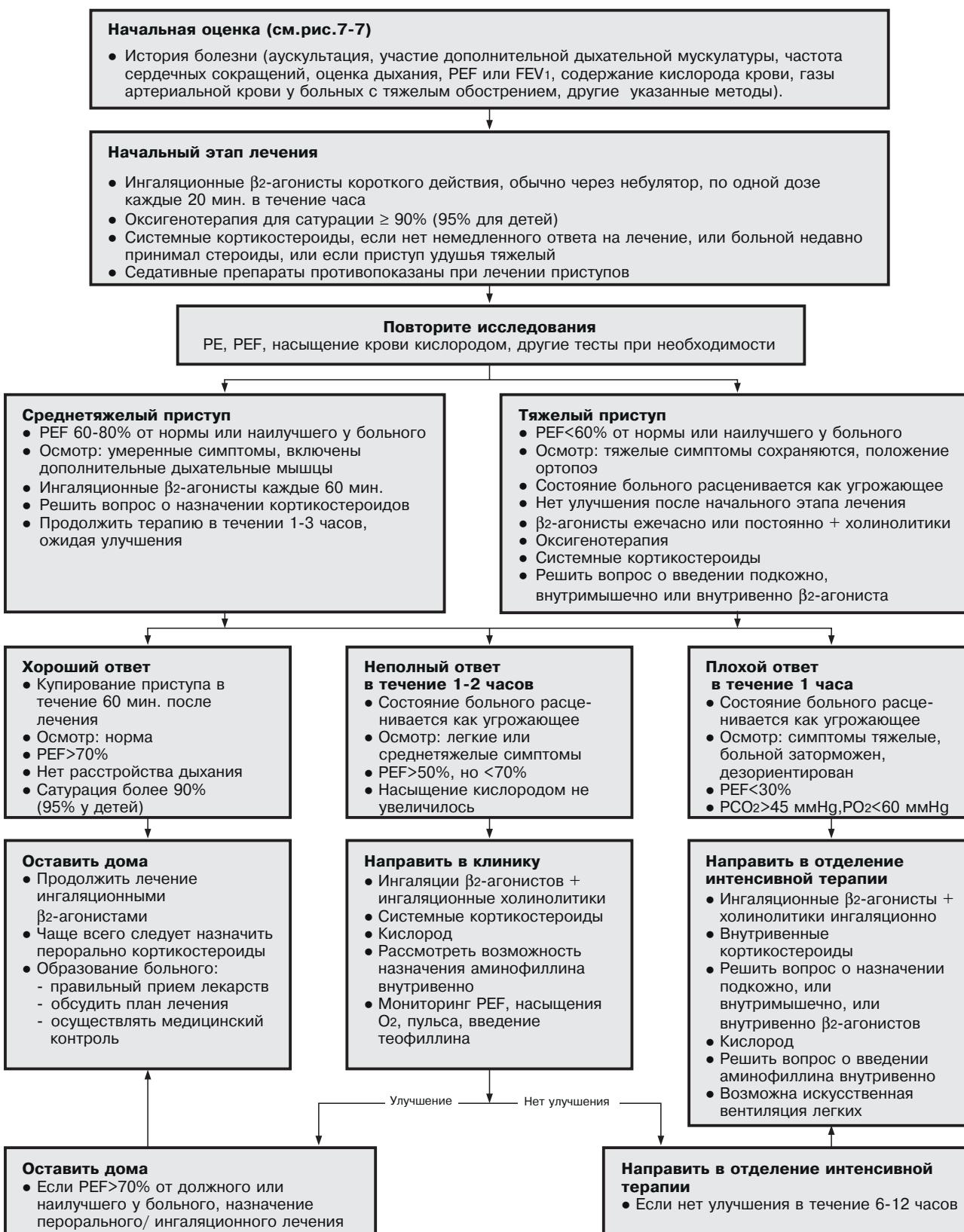
Сбор короткого анамнеза и физикальное обследование больного во время обострения являются важными для выбора последующего лечения. При сборе анамнеза обращают внимание на:

- тяжесть симптомов, включая ограничение физической активности и нарушение сна
- все принимаемые на сегодняшний день препараты
- время начала и причину данного обострения
- предшествующие госпитализации и обращения за неотложной медицинской помощью в связи с астмой.

Физикальное обследование позволяет:

- Оценить тяжесть обострения (см. рис.7-7)
- Обнаружить осложнения (например, пневмонию, ателектаз, пневмоторакс или пневмомедиастинум).

Рис.7-9. Контроль за обострением астмы: госпитальный этап



Оценка функциональных показателей включает:

- Измерение PEF или FEV₁ каждый час, при этом первое измерение при возможности нужно сделать до начала лечения
- Измерение насыщения крови кислородом с помощью пульсовой оксиметрии там, где этот метод доступен.

Начало лечения не следует откладывать из-за лабораторных измерений. После проведения начального лечения могут помочь следующие методы исследования:

- Рентгенологическое исследование грудной клетки при подозрении на сердечно-легочное заболевание, осложняющее течение обострения
- Измерение газового состава артериальной крови у больных с PEF от 30 до 50% от должных величин или тяжелым состоянием после начала лечения. Значения PaO₂ менее 60 мм рт.ст. (8 кРа) и/или PaCO₂ более 45 мм рт.ст. (6 кРа) указывают на дыхательную недостаточность. В этих случаях показан перевод больного в отделение интенсивной терапии для продолжения наблюдения.

Специальные предложения при лечении детей до 1 года и детей младшего возраста. Множество отличий в анатомии и физиологии легких между детьми старшего и младшего возраста подвергают последних большему риску развития дыхательной недостаточности. Тщательное наблюдение в сочетании с оценкой параметров, указанных на рисунке 7-7 и не связанных с измерением PEF, позволяет довольно точно оценить состояние ребенка.

Из-за нарушений вентиляционно-перфузионных отношений у детей до года гипоксемия наступает раньше, чем у взрослых. У таких детей необходимо проводить измерение насыщения крови кислородом, которое должно превышать 95%. Детям, у которых насыщение крови кислородом составляет менее 90%, следует проводить измерение газов артериальной или артерIALIZEDованной крови.

Лечение

Обычно для купирования обострения в максимально короткие сроки назначают следующие виды лечения.

Кислород. Для того, чтобы повысить насыщение крови кислородом выше 90% (у детей выше 95%), назначают кислород (при помощи носовых канюль, маски, головной коробки или кислородной палатки у некоторых детей). Когда нельзя проводить наблюдение за содержанием кислорода в артериальной крови, больным следует назначить дополнительную подачу кислорода.

β₂-агонисты. Обычно ингаляционные β₂-агонисты короткого действия назначают при помощи распыления. β₂-агонисты можно распылять совместно с кислородом вместо воздуха. Начальное лечение состоит из подачи одной дозы каждые 20 минут в течение 1 часа. В последующем назначение β₂-агонистов каждый час или даже их постоянное распыление ускоряет бронходилатацию у детей [133]. В некоторых работах показано, что примене-

ние высоких доз β₂-агонистов при помощи комбинации дозированного аэрозоль—спейсер (4—8 доз на введение) может быть также эффективно, как и использование распылителя [43,134]. Если нет ожидаемой реакции на высокие дозы или продолжительное распыление β₂-агониста, к лечению можно добавить парентеральное введение этих препаратов [135]. Используют в/м или п/к введение β₂-агонистов. В некоторых странах предпочитают в/в струйное или капельное введение β₂-агонистов, хотя при этом были описаны метаболические и сердечно-сосудистые осложнения [136]. У детей предпочтение явно отдается ингаляционному пути введения [137].

Эпинефрин. П/к или в/м введение эпинефрина (адреналина) показано при неотложном лечении анафилаксии или ангионевротического отека. Эпинефрин используют при лечении острой астматической атаки в случаях, когда β₂-агонисты (ингаляционные или парентеральные) недоступны. Однако риск развития нежелательного побочного действия, особенно у больных в гипоксии, выше. Эпинефрин иногда рекомендуют назначать при тяжелом обострении в случае неэффективности ингаляционных β₂-агонистов короткого действия.

Дополнительные бронходилататоры. Комбинация β₂-агонистов с антихолинергическими препаратами (ипратропиума бромид) может вызвать более ощутимый бронходилатирующий эффект, чем если применять эти лекарства по отдельности [90]. Ее можно назначать перед назначением аминофиллина. Роль теофиллина/аминофиллина в лечении обострений остается противоречивой [91,92,138]. Хотя теофиллин может не обеспечить дополнительное бронходилатирующее действие к правильно подобранным дозам β₂-агонистов, он может способствовать акту дыхания, помогать работе дыхательных мышц и продлевать или поддерживать эффект бронходилататоров в период между их введением. В отделениях интенсивной терапии не рекомендуют назначать в/в теофиллин в течение первых четырех часов лечения, однако он может быть полезен при лечении тяжелого приступа астмы у госпитализированных больных. Дозу аминофиллина 6 мг/кг следует вводить в/в медленно (в течение 10 минут) больным, которые не получали теофиллин в течение последних 48 часов. У остальных больных следует определить концентрацию эуфиллина в крови и соответственно отрегулировать дозу с учетом факторов, влияющих на метаболизм теофиллина.

Глюкокортикоиды. Системные кортикоиды ускоряют купирование обострения, рефрактерного к применению бронходилататоров [139,140]. Пероральные кортикоиды обычно столь же эффективны, как и назначаемые в/в, им обычно оказываются предпочтение вследствие неинвазивности этого метода введения и менее высокой стоимости. Если вскоре после назначения пероральных кортикоидов произошла рвота, нужно повторно назначить ту же дозу. В/в кортикоиды назначают, если более желателен в/в доступ или при нарушении всасывания из желудочно-кишечного тракта [141]. Кортикоиды оказывают клинически значимое улучшение спустя 4 часа после их введения. Кортикоиды следует назначать, если:

- Обострение средней тяжести, ближе к тяжелому (см. рис.7-7)
- Назначение ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия в начале лечения к улучшению не привело.

Или:

- Обострение развило несмотря на то, что больной находился на длительном лечении пероральными кортикоидами
- Для купирования предыдущих обострений требовалась пероральные кортикоиды.

Другие виды лечения

- Антибиотики не являются непосредственной частью лечения обострения, но их назначение показано больным с признаками пневмонии или лихорадки с гнойной мокротой (из-за полиморфных клеток, а не эозинофилов), которые предполагают бактериальную инфекцию, особенно если есть подозрение на бактериальный синусит.
- Пользы от назначения ингаляционных муколитических препаратов при обострении астмы выявлено не было, кроме того, эти лекарства могут усиливать кашель и бронхообструкцию при тяжелых обострениях.
- Следует строго избегать назначения седативной терапии при обострении астмы, поскольку бензодиазепины и снотворные препараты угнетают дыхание.
- Роль антигистаминных препаратов в лечении астмы не установлена.
- Сульфат магния не обладает значительным бронходилатирующим действием, назначать его при обострении астмы не рекомендуют.
- Физиотерапия грудной клетки не улучшает состояние больных с сохраненной силой дыхательных мышц и эффективным кашлем и может быть стрессовым фактором для больных с тяжелой одышкой.
- Гидратация с введением больших количеств жидкости не играет роли при лечении тяжелых обострений у взрослых и детей старшего возраста.

Специальные предложения при лечении детей в возрасте до 1 года и детей младшего возраста. Для этой группы больных проведение регидратации может быть необходимо, так как у них может наступить дегидратация вследствие повышения ЧДД и снижения употребления жидкости.

Если ожидаемые результаты лечения одинаковы, предпочитают неинвазивный путь введения препаратов для того, чтобы избежать боли и возбуждения. Так, ингаляционное или пероральное введение β_2 -агонистов предпочитают в/в или п/к введению, а пульсовая оксиметрия имеет преимущества перед измерениями газов артериальной крови.

Критерии для дальнейшего наблюдения

Факторы, определяющие необходимость тщательного и продолжительного наблюдения за больным, которое можно осуществлять или в госпитале, или в диспансере, в зависимости от имеющихся возможностей, включают:

- Неадекватный эффект от терапии в течение первых 1—2 часов лечения
- Продолжающуюся тяжелую бронхообструкцию (PEF менее 40% от должных или индивидуальных лучших значений)
- Сведения в анамнезе о тяжелых обострениях, особенно если требовалась госпитализация
- Наличие факторов, указывающих на высокий риск смерти от астмы
- Симптомы, которые отмечались длительное время, перед поступлением в отделение интенсивной терапии
- Неправильное лечение в домашних условиях
- Плохие домашние условия
- Транспортные трудности в случае необходимости немедленной госпитализации.

Критерии для госпитализации в отделение интенсивной терапии

Проведение интенсивной терапии, обычно в отделении интенсивной терапии, с консультациями специалиста по астме или реаниматолога, имеющего опыт лечения больных астмой, показано в любом из следующих случаев:

- Отсутствие ответа на начальное лечение в отделении неотложной терапии и/или быстрое ухудшение
- Спутанность сознания, заторможенность, другие признаки приближающейся остановки дыхания или потеря сознания
- Приближающаяся остановка дыхания: гипоксемия несмотря на оксигенотерапию (PO_2 менее 60 мм рт.ст. [8 kPa] и/или PCO_2 более 45 мм рт.ст. [6kPa]), хотя дыхательная недостаточность может сопровождаться как высокими, так и низкими цифрами PCO_2).

Если несмотря на проведение оптимальной терапии клиническая картина продолжает ухудшаться, если больной крайне утомлен и/или PCO_2 растет, может стать необходимой интубация больного.

Выписка из отделения неотложной терапии

Больных с хорошим эффектом лечения в отделении неотложной терапии (PEF возвращается к значениям более 70% от должных или лучших индивидуальных значений) необходимо наблюдать по меньшей мере 60 минут после назначения последней дозы бронходилататора для того, чтобы быть уверенным в стабильности состояния перед выпиской домой.

При выписке больным дают следующие рекомендации:

- Выводить и избегать пусковых факторов обострения астмы
- В течение 24 часов после выписки проконсультироваться с семейным врачом или специалистом по лечению астмы. Подчеркнуть необходимость проведения длительного регулярного лечения в условиях поликлиники. Последующая встреча с семейным врачом или специалистом по лечению астмы должна состояться в течение нескольких дней после выписки, чтобы быть уверенным, что в результате лечения достигнуты лучшие показатели функции внешнего дыхания.

Кроме того, возникновение тяжелых обострений указывает на необходимость пересмотра плана длительной терапии и внесения в него изменений при необходимости:

- Составить план продолжения лечения после выписки не менее чем на 3—5 дней. В большинстве случаев он включает курс пероральных кортикоидов и ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия с постепенным уменьшением дозы в зависимости от состояния больного.
- Проверить как больной использует ингалятор и пикфлюометр для мониторирования терапии в домашних условиях.
- Проверить и (при необходимости) изменить план действий больного (и его семьи) в случае обострения, чтобы больной лучше понял, как:
 - Распознать признаки ухудшения течения астмы
 - Начать лечение
 - Получить медицинскую помощь.

Выписка из стационара

Абсолютных критериев для выписки нет; однако больному следует назначить препараты, рекомендуемые при выписке, по крайней мере на 12 часов (желательно на 24 часа) перед выпиской из стационара, чтобы убедиться в том, что лечение, которое больной будет получать дома, контролирует течение заболевания. Обычно дозы ингаляционных и пероральных препаратов, которые больной получает при выписке, должны обеспечить ему следующее:

- Необходимость в использовании ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия не чаще чем каждые 4 часа.
- Больной способен нормально двигаться.
- Больной не просыпается ночью или в ранние утренние часы от необходимости принять бронходилататор.
- Данные клинического обследования нормальные или близкие к нормальным.
- После приема ингаляционного β_2 -агониста короткого действия значения PEF или FEV₁ превышают 70—80% должных или индивидуальных лучших значений и отклонения значений PEF снижаются и в идеале достигают менее 20%. Заметим, однако, что у некоторых больных значения PEF могут повышаться до желаемого уровня в течение нескольких дней, в то

время как все остальные критерии подтверждают своеевременность выписки. В этом случае больного следует выписать с продолжением мониторирования PEF в домашних условиях, чтобы быть готовым к увеличению терапии при любых снижениях PEF.

- Больной может правильно использовать ингаляторы.
- Предыдущий план действий больного проверен и при необходимости изменен.
- Больной понимает, как ему лечиться сразу после выписки
- После выписки больной обеспечен дальнейшей медицинской помощью

После выписки из стационара больного должен наблюдать семейный врач или специалист по астме в течение последующих недель до достижения лучших показателей функции внешнего дыхания. В это время следует отработать индивидуальный план длительного лечения заболевания.

ЧАСТЬ 6: ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕГУЛЯРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Больной астмой нуждается в постоянном наблюдении врача, который умеет лечить эту болезнь. Продолжительное наблюдение необходимо для того, чтобы убедиться, что задачи лечения достигнуты.

- Во время достижения больным контроля над своим заболеванием частые визиты врача необходимы для проверки записей PEF и симптомов, техники использования медикаментов, факторов риска окружающей среды и методов их контроля.
- Консультации специалиста по лечению астмы рекомендуют при некоторых обстоятельствах, когда:
 - У больного были угрожающие жизни обострения астмы, больной плохо контролирует свою болезнь или у него трудности в семейной жизни.
 - Признаки и симптомы болезни атипичны или трудно провести дифференциальный диагноз.
 - Течение астмы осложняют сопутствующие заболевания (например, синуситы, полипы в носу, аспергиллез, тяжелый ринит).
 - Показано проведение дополнительных диагностических тестов (кожные пробы, риноскопия, полное обследование функциональных показателей легких, провокационные тесты).
 - У больного не отмечается полного эффекта от проводимой противоастматической терапии.
 - Больному нужны “ступени 3 или 4” (хроническая астма средней тяжести или хроническая тяжелая астма) для контроля над заболеванием.

- Больному нужны рекомендации по поводу окружающей среды, иммунотерапии, отказа от курения, осложнений терапии или когда есть трудности в том, как больной воспринимает назначенное лечение.
- После установления контроля над заболеванием необходимы последующие регулярные посещения (с интервалом от 1 до 6 месяцев): врачу необходимо следить и проверять план лечения, препараты, навыки самолечения заболевания (например использование препаратов и пикфлюметра, контроль за окружающей средой) и степень контроля астмы (значения PEF и симптомы). Наиболее подходящий метод ведения будет зависеть от системы здравоохранения: больной посещает поликлинику или идет на прием к специалисту, больного посещают на дому или наблюдение за больным астмой интегрировано в посещения врача по любому поводу (острое заболевание, не связанное с астмой). Каждый из упомянутых методов может быть успешно использован для обеспечения длительного наблюдения, необходимого для контроля над течением этого хронического заболевания.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Специальные замечания необходимы для лечения астмы в связи с беременностью; хирургическим лечением; физической активностью; ринитом, синуситом и полипами носа; профессиональной астмой; респираторной инфекцией; гастроэзофагеальным рефлюксом и аспириновой астмой.

Беременность

Ретроспективные исследования показали, что во время беременности примерно у 1/3 женщин течение астмы ухудшается; у 1/3 становится менее тяжелым; и у 1/3 не меняется. Хотя есть проблема использования лекарств при беременности, плохо контролируемая астма может оказывать нежелательное действие на плод, что приводит к повышению перинатальной смертности, числа преждевременных родов и малому весу ребенка при рождении. По этой причине решено применять препараты для достижения оптимального контроля над заболеванием, даже если их безопасность при беременности не бесспорна. Большинство лекарств, используемых для лечения астмы и ринита — за исключением α -адренергических препаратов, бромфенирамина и эпинефрина — не представляют большой опасности для плода. Правильно мониторируемый теофиллин, натрия хромогликат, ингаляционный беклометазон дипропионат и ингаляционные β_2 -агонисты не вызывают увеличения аномалий плода. Острый приступ астмы следует лечить агрессивно для того, чтобы избежать гипоксии плода. Лечение должно включать β_2 -агонисты короткого действия и кислород, применяемые с помощью распылителя; при необходимости следует назначить системные кортикоステроиды. Как и при других ситуациях, основная задача лечения астмы должна состоять в контроле симптомов и поддержании нормальной функции легких.

Со всеми больными нужно обсудить безопасность применения препаратов, но особенно важно это сделать с женщинами, которые планируют беременность или ждут ребенка. Беременным нужно объяснить, что наибольший риск для их ребенка связан с плохо контролируемой астмой, и подчеркнуть безопасность большинства современных препаратов. Даже при хорошем контакте больной — врач независимые печатные материалы обеспечивают дополнительную уверенность [142,143].

Хирургическое лечение

Гиперчувствительность дыхательных путей, бронхобструкция и гиперсекреция бронхиального секрета являются предрасположением у больных астмой к интра- и послеоперационным осложнениям со стороны легких. Вероятность этих осложнений зависит от многих факторов, включая степень тяжести астмы к моменту операции, вид операции (наибольший риск при операциях на грудной клетке и верхних отделах живота) и вид наркоза (наибольший риск представляет общий наркоз с эндотрахеальной интубацией). Все эти варианты следует оценить до операции с помощью анамнеза, физикального обследования и особенно измерения показателей функции внешнего дыхания. При возможности такую оценку следует проводить за несколько дней до операции, чтобы было время для проведения дополнительного лечения. Если показатели FEV₁ менее 80% от лучших индивидуальных показателей, особенно показано проведение короткого курса кортикоステроидов для снижения бронхобструкции. Более того, больные, которые получали системные кортикоステроиды в течение последних 6 месяцев, должны получать кортикоステроиды во время операции (т.е. 100 мг гидрокортизона каждые 8 часов в/в) с быстрым снижением в течение 24 часов после операции. Длительный прием кортикоステроидов может ухудшить заживление операционной раны [144—146].

Физическая нагрузка

Для большинства больных астмой физическая нагрузка — важный пусковой фактор обострения астмы. Для некоторых больных это единственный фактор риска. Состояние, при котором бронхобструкция, возникшая после физической нагрузки, самостоятельно разрешается спустя 30—45 минут, носит название астмы физического усилия. Некоторые виды физкультуры, такие как бег, чаще вызывают обострение астмы. Астма физического усилия может возникнуть в любых климатических условиях, но вероятность ее возникновения значительно выше при вдыхании сухого холодного воздуха, а в теплом влажном климате этот вид астмы возникает не часто. Астма физического усилия — это одно из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей, а не особая форма астмы. Астма физического усилия часто служит индикатором плохого контроля астмы; поэтому, как правило, применение противовоспалительной терапии приводит к уменьшению симптомов, вызываемых физическим усилием. Для тех больных, у которых все еще возникает астма физического усилия, несмотря на проведение адекватной терапии, и для тех, у кого эта форма астмы является единственным проявлением бо-

лезни, наиболее эффективным способом профилактики обострений астмы служит ингаляция β_2 -агонистов короткого действия перед физической нагрузкой. Многие препараты (натрия хромогликат, недокромил, антихолинергические препараты, теофиллин, ингаляционные кортикоиды, антигистаминные антагонисты H_1 -рецепторов) могут влиять на астму физического усилия. Тренировки и повышение температуры окружающей среды снижают частоту возникновения и тяжесть астмы физического усилия.

Поскольку лечение астмы физического усилия очень эффективно, нет необходимости для больных астмой ограничивать свою физическую активность. Напротив, цель лечения астмы заключается в возможности для большинства больных участвовать в любом виде физической активности по выбору без возникновения симптомов болезни. Кроме того, физическая активность должна быть частью лечебного режима больных астмой. Физические тренировки снижают уровень вентиляции; поскольку тяжесть астмы физического усилия зависит от вентиляции, у хорошо тренированных больных симптомы астмы возникают только при более тяжелых физических нагрузках, чем до тренировок. Поэтому важно рекомендовать больным астмой заниматься спортом и не избегать физических нагрузок [147,148].

Риниты, синуситы и полипы носа

У некоторых больных астмой болезни верхних отделов дыхательных путей могут влиять на функцию нижних отделов. Например, острый аллергический ринит и синусит могут усилить симптомы астмы. Хотя механизмы такой связи еще не установлены, при лечении астмы следует учитывать их клиническое взаимодействие.

Аллергический ринит

Во время острого аллергического ринита у некоторых больных возникает гиперчувствительность дыхательных путей и могут развиться клинические проявления астмы. В одном исследовании лечение аллергического ринита местно кортикоидами, снизило интенсивность сопутствующих симптомов астмы [149]. Достигается ли такой же контроль при назначении антигистаминных препаратов (антагонистов H_1 -рецепторов) или интраназального введения натрия хромогликата, еще не установлено [150—152].

Синуситы

Синуситы — это осложнение респираторной инфекции верхних отделов дыхательных путей, аллергического ринита, полипов носа и других форм обструкции носовых ходов. Как острый, так и хронический синусит может провоцировать астму; более того, некоторые исследователи полагают, что хронический синусит — это основной фактор хронической непрерывнорецидивирующей астмы. Для подтверждения таких подозрений необходимо проведение дальнейших исследований [153]. Диагноз синусита должен быть подтвержден или рентгеновским исследованием, или компьютерной томографией; клинические признаки синусита часто слишком скучные для постановки диагноза.

Антибиотикотерапию синуситов связывают со снижением тяжести астмы. Более вероятно, что такая терапия эффективнее, если антибиотики назначают по меньшей мере в течение трех недель. Лечение должно также включать препараты, уменьшающие засоренность носовых ходов (местные деконгестанты или местные интраназальные кортикоиды). Хотя важность такого лечения доказана, оно дополняет основное лечение астмы [154,155].

Полипы носа

Полипы носа, связанные с астмой и ринитом и часто с чувствительностью к аспирину, преимущественно возникают у больных старше 40 лет и больше распространены у пациентов с отрицательными кожными пробами. У детей с полипами носа необходимо исключить муковисцидоз и синдром неподвижности ресничек. Полипы носа очень чувствительны к кортикоидам. У больных, у которых хроническая обструкция носовых ходов персистирует несмотря на лечение, может принести пользу оперативное лечение.

Профессиональная астма

Профессиональную астму определяют как астму, вызываемую контактом с фактором окружающей среды. Он может вызвать ухудшение уже существующей астмы, а может стать причиной возникновения астмы *de novo*. Сенсибилизация может возникнуть спустя месяцы и годы после контакта с провоцирующим агентом [25,27]. На рисунке 3-2 в главе о факторах риска представлен список наиболее частых агентов, известных как причины возникновения профессиональной астмы.

Для определения профессионального происхождения астмы необходимо систематическое исследование профессиональной деятельности больного как части сбора анамнеза. Профессиональная астма характеризуется симптомами астмы, в течение или спустя короткое время после контакта с некоторыми дымами, газами или пылью или периодически возникающими симптомами, с улучшением течения вне рабочего места. Снижение показателей PEF может наступить не сразу: это может произойти спустя часы или даже несколько дней после ухода с рабочего места [156]. В идеале подтверждать диагноз профессиональной астмы нужно с помощью таких измерений, как PEF дома и на работе, или, в некоторых случаях, используя ингаляцию подозреваемого вещества [156].

Если диагноз установлен, для ремиссии болезни необходимо полное прекращение контакта с провоцирующим агентом. Однако впервые установленная профессиональная астма может уже не быть полностью обратимой [157].

Продолжающийся контакт с провоцирующим агентом может вызвать большую чувствительность к минимальным концентрациям сенсибилизатора, усиление тяжести и потенциально фатальные обострения астмы [158] с меньшей вероятностью последующей ремиссии и постоянным нарушением функциональных показателей легких [159].

Медикаментозное лечение такое же, как и при других формах астмы, но оно не заменяет прекращения контакта с провоцирующим агентом. Рекомендуют консультацию у специалиста по астме или по профессиональным болезням.

Астма или атопия, также как и табакокурение, могут предрасполагать к развитию профессиональной астмы у людей некоторых профессий, но проведение скрининговых исследований на большинстве промышленных предприятий имеет ограниченное значение [25,27]. Наиболее важно проводить соответствующие профилактические меры профессиональной гигиены. Можно посоветовать атопикам не заниматься некоторой профессиональной деятельностью.

Респираторные инфекции

Респираторные инфекции тесно связаны с астмой и у многих больных вызывают свистящие хрипы.

В результате эпидемиологических исследований было обнаружено, что инфекционными агентами, вызывающими усиление симптомов астмы, являются респираторные вирусы, возможно, хламидии и в редких случаях бактерии. Особенно часто появление у больного свистящих хрипов связано с респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом парагриппа, риновирусом и вирусом гриппа [160,161]. Обнаружены различные механизмы, объясняющие появление свистящих хрипов и увеличение гиперчувствительности воздушных путей при респираторных инфекциях, которые включают повреждение эпителия дыхательных путей, стимуляцию вирус-специфических IgE, усиление высвобождения медиаторов и появление позднего астматического ответа на ингаляируемый антиген [162]. Таким образом, существуют данные о том, что респираторные инфекции — это “помощники воспаления”, которые увеличивают повреждение дыхательных путей путем усиления в них воспалительной реакции [163]. Лечение инфекционного обострения построено на тех же принципах, что и лечение другого обострения астмы; рекомендуют ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия, раннее назначение пероральных кортикостероидов и увеличение дозы ингаляционных кортикостероидов. Поскольку ухудшение течения астмы часто длится неделями после перенесенной инфекции, противовоспалительное лечение тоже следует продолжать в течение нескольких недель с тем, чтобы установить контроль над заболеванием. Кроме того, существуют данные о том, что вакцинация против гриппа снижает вероятность возникновения инфекций, которые вызывают обострение астмы [32].

Желудочно-пищеводный рефлюкс

Хотя распространенность гастроэзофагеального рефлюкса среди больных астмой в 3 раза выше, его связь с усилением симптомов астмы (особенно в ночное время) остается предметом спора. У большинства таких больных также есть грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; более того, использование ксантинов может усилить симптомы за счет расслабления нижнего пищеводного кольца. Ставить диагноз лучше всего путем одновременного из-

мерения pH пищевода и показателей функции внешнего дыхания. Лечение часто приносит эффект и включает: частые приемы пищи маленькими порциями, отказ от воды между приемами пищи и особенно на ночь, отказ от жирной пищи, алкоголя, теофиллина и пероральных β_2 -агонистов, применение антагонистов H₂-рецепторов, применение лекарств, повышающих тонус нижнего пищеводного кольца и приподнятый головной конец кровати. У больных с тяжелыми симптомами и подтвержденным эзофагитом, не поддающимся консервативному лечению, в резерве есть хирургические методы лечения; однако они эффективны не у каждого больного. Перед тем, как посоветовать больному хирургическое лечение, нужно доказать, что рефлюкс является причиной астмы [164,165].

Аспириновая астма

У 4—28% взрослых больных астмой, редко у детей, обострения астмы вызывают аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты. Вариабельность зависит от диагностических критериев [166]. Проведение пероральных тестов для подтверждения непереносимости аспирина опасно и должно быть заменено на более безопасный ингаляционный тест с лизин-аспирином [167].

Течение болезни и ее клиническая картина характерны. У большинства больных впервые симптомы возникают в 3 или 4 декадах жизни. В типичных случаях у больных отмечается вазомоторный ринит, характеризующийся периодической или постоянной ринореей. У больных месяцами заложен нос, а при клиническом обследовании часто находят полипы в носу. Астма и непереносимость аспирина развиваются в последующих стадиях заболевания. У таких больных астма приобретает затяжное течение: в течение часа после приема аспирина возникает приступ астмы, часто сопровождающийся ринореей, раздражением конъюнктивы и покраснением кожи головы и шеи. Эти реакции опасны, однократная доза аспирина или другого ингибитора циклооксигеназы может вызвать тяжелый бронхоспазм, шок, потерю сознания и остановку дыхания [168,169].

Переносимость различных нестероидных противовоспалительных препаратов представлена на рис.7-10. Лекарства этой группы с разной частотой вызывают побочные реакции. Это зависит от антициклооксигеназной активности препарата и его дозы, а также от чувствительности больного [170]. Хотя можно заподозрить аспириновую астму на основании анамнеза, диагноз может быть установлен только после провокационного теста, который проводят только в отделении, оснащенном реанимационной аппаратурой. Не существует тестов *in vitro* для проведения рутинной клинической диагностики. Если это необходимо для диагностики, провокационный тест с аспирином проводят у больных с астмой в стадии ремиссии и при показателях FEV₁ выше чем 70% от должных или лучших индивидуальных значений. Чаще проводят пероральный провокационный тест. Все тесты проводят в утренние часы, в присутствии высококвалифицированного опытного врача, в кабинете, оснащенном реанимационной аппаратурой.

Рис.7-10. Толерантность к нестероидным противовоспалительным препаратам при аспириновой астме

Вызывающие приступы астмы

Салицилаты
Аспирин
Дифлюнизал
Салициловая кислота

Полициклические кислоты
Уксусная кислота
Индометацин
Салидак
Толметин

Ненасыщенные жирные кислоты
Напроксен
Диклофенак
Фенопрофен
Ибупрофен
Кетопрофен
Тиапрофеновая кислота, Флюрибуруfen

Еноловые кислоты
Пироксикам

Фенамины
Метафенаминовая кислота
Флуфенаминовая кислота
Циклофенаминовая кислота

Пиразолоны
Амидопирин
Норамидопирин
Сульфапирозон
Фенилбутазолин

**Высокая толерантность
(не вызывает бронхоспазм)**

Салицилат натрия
Салицилат холина
Трисалицилат магния холина
Салициламид
Декстропроксилен
Азапропазин
Бензидамин
Хлороквин
Парацетамол*

* Начиная терапию, сначала дайте половину таблетки и понаблюдайте за пациентом 2-3 часа, т.к. у 5 % больных этот препарат может вызывать удушье.

рой. Тест считают положительным, если FEV_1 или PEF снижается не менее чем на 15% в сочетании с симптомами бронхоспазма и раздражением носа и глаз. При отсутствии этих клинических данных тест считают положительным при снижении показателей FEV_1 или PEF не менее чем на 20%.

Однажды развивающаяся непереносимость к аспирину или нестероидным противовоспалительным препаратам продолжается всю жизнь. Больным с аспириновой астмой запрещают принимать аспирин, все продукты, его содержащие, другие анальгетики, которые ингибируют циклооксигеназу и гидрокортизона гемисукцинат [171]. Больным, чувствительным к нестероидным противовоспалительным препаратам, которым эти препараты необходимы для лечения других заболеваний, можно проводить десенситизацию в больнице под руководством врача [172].

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ведущие направления будущих исследований, связанных с астмой включают:

- Определение риска развития побочного действия ингаляционных кортикоステроидов у детей с нарушениями питания.
- Изучение эффекта ингаляционных кортикоสเตроидов на клиническое течение генерализованных герпетических инфекций.
- Дальнейшее изучение эффективности противоаллергических препаратов.
- Изучение длительного действия противоастматической терапии на течение астмы и показатели функции внешнего дыхания.
- Сравнение длительности терапевтического действия высоких доз ингаляционных кортикоสเตроидов с комбинацией средних доз ингаляционных кортикоสเตроидов и бронходилататоров длительного действия при лечении хронической астмы средней тяжести.
- Определение степени безопасности при длительном назначении кортикоステроидов, особенно у детей и пожилых больных.
- Исследование эффективности традиционных видов медицины в контролируемых исследованиях.
- Сравнение действия и побочного действия медикаментозного лечения и иммунотерапии при длительном лечении астмы.
- Изучение эффективности "ступенчатого" лечения астмы, как рекомендуется в этом документе, на больших популяциях больных с использованием различных показателей, в том числе качества жизни.
- Оценка эффективности и возможности применения рекомендаций по лечению обострений астмы в различных системах здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Haahnela T, et al.* Comparison of a β_2 -agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388–392.
2. *Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ.* Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 653–659.
3. *van Essen-Zandvliet EE, et al.* Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or β_2 agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 547–554.
4. *Platts-Mills TA, et al.* Reduction of bronchial hyperactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675–678.
5. *Chan-Yeung M, et al.* Comparison of cellular and protein changes in bronchial lavage fluid of symptomatic and asymptomatic patients with red cedar asthma on followup examination. *Clin Allergy* 1988; 18: 359–365.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. NIH pub no 92-3091. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1992.
7. *Gibson PG, et al.* A research method to induce and examine a mild exacerbation of asthma by withdrawal of inhaled corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 525–532.
8. *Sears MR.* Increasing asthma mortality—fact or artifact? *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 957–960.
9. *Lebowitz MD.* The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 1991; 11: 166–174.
10. American Thoracic Society. Standardization of spirometry — 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–1298.
11. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Statement on Technical Standards for Peak Flow Meters. NIH pub no 92-2113. Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, 1991.
12. *Quanjer PH, et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 16): 5–40.
13. *Godfrey S, Kamburoff PL, Nairn JR.* Spirometry, lung volumes, and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. *Br J Dis Chest* 1970; 64: 15–24.
14. *Gregg I, Nunn AJ.* Peak expiratory flow in normal subjects. *Br Med J* 1973; 3: 282–284.

15. Ryan G, et al. Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator, and airway caliber. *Thorax* 1982; 37: 423–429.
16. Quackenboss JJ, Lebowitz MD, Krzyzanowski M. The normal range of diurnal changes in peak expiratory flow rates. Relationship to symptoms and respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 323–330.
17. Wagner PD, Rodriguez Roisin R. Clinical advances in pulmonary gas exchange. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 883–888.
18. Sporik R, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502–507.
19. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma — a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 416–427.
20. Tovey ER, et al. The distribution of dust mite allergen the houses of patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 630–635.
21. de Blay F, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne cat allergen (Fel d I). Environmental control with the cat in situ. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1334–1339.
22. Samet JM, Spengler JD (eds). Indoor Air Pollution: A Health Perspective. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1991.
23. Wardlaw AJ. The role of air pollution in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 81–96.
24. Bernstein DI, Bernstein IL. Occupational asthma, in Middleton E Jr, et al (eds), Allergy: Principles and Practice, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1988, pp 1197–1218.
25. Bernstein IL, et al (eds). Asthma in the Workplace. New York, Marcel Dekker, 1993.
26. 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: 1606–1609.
27. Chan-Yeung M, Lam S. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 686–703.
28. Onorato J, et al. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1139–1146.
29. Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: respiratory and cutaneous manifestations, in Middleton E Jr, et al (eds), Allergy: Principles and Practice. 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1988, ch 66.
30. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276–284.
31. Meeker DP, Wiedemann HP. Drug-induced bronchospasm. *Clin Chest Med* 1990; 11: 163–175.
32. Bell TD, et al. Immunization with killed influenza virus in children with chronic asthma. *Chest* 1978; 73: 140–145.
33. Bousquet J, Heijaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 292–305.
34. Thompson RA, et al. Current status of allergen immunotherapy. Shortened version of a World Health Organization/International Union of Immunological Societies Working Group report. *Lancet* 1989; 1: 259–261.
35. Djukanovic R, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669–674.
36. Jeffery PK, et al. 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: 890–899.
37. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. A comparative study of the effects of an inhaled corticosteroid, budesonide, and a β_2 -agonist, terbutaline, on airway inflammation in newly diagnosed asthma: a randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 32–42.
38. Cherniak RM, et al. A double-blind multicenter-group comparative study of the efficacy and safety of nedocromil sodium in the management of asthma. North American Tilade Study Group. *Chest* 1990; 97: 1299–1306.
39. Kraan J, et al. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: a comparison between budenoside and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 628–636.
40. Newhouse MT, Dolovich MB. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986; 315: 870–874.
41. Newman SP, et al. Deposition of pressurized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 317–320.
42. Prah P, Jensen T. Decreased adrenocortical suppression utilizing the Nebuhaler for inhalation of steroid aerosols. *Clin Allergy* 1987; 17: 393–398.
43. Fuglsang G, Pedersen S. Comparison of Nebuhaler and nebulizer treatment of acute severe asthma in children. *Eur J Respir Dis* 1986; 69: 109–113.
44. Crompton G, Duncan J. Clinical assessment of a new breath-actuated inhaler. *Practitioner* 1989; 233: 268–269.
45. Warner JO, et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1065–1079.

46. Warner J, et al. Asthma: a followup statement from an international pediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child* 1992; 67: 240–248.
47. Juniper EF, et al. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832–836.
48. Juniper EF, et al. Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3: 1122–1127.
49. Salmeron S, et al. High doses of inhaled corticosteroids in unstable chronic asthma. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 167–171.
50. Toogood JH. Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: S89–S96.
51. Brown PH, et al. Do large volume spacer devices reduce the systemic effects of high-dose inhaled corticosteroids? *Thorax* 1990; 45: 736–739.
52. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992; 5: 1068–1074.
53. Smith MJ, Hodson ME. Effects of long-term inhaled high-dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 1983; 38: 676–681.
54. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled glucocorticosteroids. *Pediatrics* 1992; 89: 839–842.
55. Wolthers OS, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double-blind trial. *Br Med J* 1991; 303: 163–165.
56. Tinkelman DG, et al. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993, 92: 64–77.
57. Hauspie R, Susanne C, Alexander F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 200–206.
58. Toogood JH, et al. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 688–700.
59. American Academy of Allergy and Immunology. Position statement. Inhaled corticosteroids and severe viral infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 97: 223–228.
60. Leung KB, et al. Effects of sodium cromoglycate and nedocromil sodium on histamine secretion from human lung mast cells. *Thorax* 1988; 43: 756–761.
61. Kay AB, et al. Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 1–8.
62. Diaz P, et al. Bronchoalveolar lavage in asthma: the effect of disodium cromoglycate (cromolyn) on leukocyte counts, immunoglobulins, and complement. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 41–48.
63. Altounyan RE. Review of clinical activity and mode of action of sodium cromoglycate. *Clin Allergy* 1980; 10 suppl: 481–489.
64. Eigen H, et al. Evaluation of the addition of cromolyn sodium to bronchodilator maintenance therapy in the long-term management of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 612–621.
65. Auty RM, Holgate ST. Nedocromil sodium: a review of its anti-inflammatory properties and clinical activity in the treatment of asthma, in Kay AB (ed), *Allergy and Asthma: New Trends and Approaches to Therapy*. Oxford, Blackwell Scientific, 1989, ch 11.
66. Busse WW, Orr TSC, Pauwels R. International symposium on nedocromil sodium. Paris, 13–15 June 1988. *Proceedings. Drugs* 1989; 37 (suppl 1): 1–137.
67. Bel EH, et al. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 21–28.
68. Thomson NC. Nedocromil sodium: an overview. *Respir Med* 1989; 83: 269–276.
69. Armenio L, et al. Double-blind, placebo-controlled study of nedocromil sodium in asthma. *Arch Dis Child* 1993; 68: 193–197.
70. Pauwels RA. New aspects of the therapeutic potential of theophylline in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 548–553.
71. Kidney J, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma: demonstration by withdrawal of therapy. *Lancet*, in press.
72. Sullivan P, et al. Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma. *Lancet*, in press.
73. Weinberger M, Hendeles L. Current concepts. Slow-release theophylline rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983; 308: 760–764.
74. Woodcock AA, Johnson MA, Geddes DM. Theophylline prescribing, serum concentrations, and toxicity. *Lancet* 1983; 2: 610–613.
75. Kerrebijn K. Beta-agonists, in Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA (eds), *Asthma: Its Pathology and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1991, ch 20.
76. Nelson HS. Adrenergic therapy of bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 771–785.

77. *Britton MG, Earnshaw JS, Palmer JB.* A 12-month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 1062—1067.
78. *Kesten S, et al.* A 3-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: 622—625.
79. *Kesten S, et al.* Sustained improvement in asthma with long-term use of formoterol fumarate. *Ann Allergy* 1992; 69: 415—420.
80. *Pearlman DS, et al.* A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420—1425.
81. *Fitzpatrick MF, et al.* Salmeterol in nocturnal asthma: a double-blind, placebo-controlled trial of a long-acting inhaled β_2 -agonist. *Br Med J* 1990; 301: 1365—1368.
82. *Grant SM, et al.* Ketotifen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 1990; 40: 412—448.
83. *Adachi M, et al.* A comparison of the inhibitory effects of ketotifen and disodium cromoglycate on bronchial responses to house dust, with special reference to the late asthmatic response. *Pharmacotherapeutica* 1984; 4: 36—42.
84. *Medici TC, Radielovic P, Morley J.* Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma. A multicenter controlled double-blind study with a modified-release formulation. *Chest* 1989; 96: 1252—1257.
85. *Tinkelman DG, et al.* A multicenter trial of the prophylactic effect of ketotifen, theophylline, and placebo in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 487—497.
86. *Sears MR, et al.* Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 1990; 336: 1391—1396.
87. *van Schayck CP, et al.* Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomized controlled trial. *Br Med J* 1991; 303: 1426—1431.
88. *Mullen M, Mullen B, Carey M.* The association between β -agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. *JAMA* 1993; 270: 1842—1845.
89. *Gross NJ.* Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319: 486—494.
90. *Rebuck AS, et al.* Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987; 82: 59—64.
91. *Fanta CH, Rossing TH, McFadden ER Jr.* Treatment of acute asthma. Is combination therapy with sympathomimetics and methylxanthines indicated? *Am J Med* 1986; 80: 5—10.
92. *Siegel D, et al.* Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled β -adrenergic-agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 283—286.
93. *Lane DJ, Lane TV.* Alternative and complementary medicine for asthma [editorial]. *Thorax* 1991; 46: 787—797.
94. *Eisenberg DM, et al.* Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. *N Engl J Med* 1993; 328: 246—252.
95. *Fung KP, Chow OK, So SY.* Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture. *Lancet* 1986; 2: 1419—1422.
96. *He JA, et al.* Immediate relief and improved pulmonary functional changes in asthma symptom-complex treated by needle warming moxibustion. *J Tradit Chin Med* 1988; 8: 164—166.
97. *Mitchell P, Wells JE.* Acupuncture for chronic asthma: a controlled trial with 6 months followup. *Am J Acupuncture* 1989; 17: 5—13.
98. *Tandon MK, Soh PF.* Comparison of real and placebo acupuncture in histamine-induced asthma. A double-blind crossover study. *Chest* 1989; 96: 102—105.
99. *Tandon MK, Soh PF, Wood AT.* Acupuncture for bronchial asthma? A double-blind crossover study. *Med J Aust* 1991; 154: 409—412.
100. *Tashkin DP, et al.* A controlled trial of real and simulated acupuncture in the management of chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 855—864.
101. *Vincent CA, Richardson PH.* Acupuncture for some common disorders: a review of evaluative research. *J R Coll Gen Pract* 1987; 37: 77—81.
102. *Zang J.* Immediate antiasthmatic effect of acupuncture in 192 cases of bronchial asthma. *J Tradit Chin Med* 1990; 10: 89—93.
103. *Kleijnen J, ter Riet G, Knipschild P.* Acupuncture and asthma: a review of controlled trials. *Thorax* 1991; 46: 799—802.
104. *Carron H, Epstein BS, Grand B.* Complications of acupuncture. *JAMA* 1974; 228: 1552—1554.
105. *Kent GP, et al.* A large outbreak of acupuncture-associated hepatitis B. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 591—598.
106. *Mazal DA, et al.* Bilateral pneumothorax after acupuncture [letter]. *N Engl J Med* 1980; 302: 1365—1366.
107. *Wright RS, Kupperman JL, Liebhaber MI.* Bilateral tension pneumothoraces after acupuncture. *West J Med* 1991; 154: 102—103.
108. *Reilly DT et al.* Is homoeopathy a placebo response? Controlled trial of homoeopathic potency, with pollen in hay fever as model. *Lancet* 1986; 2: 881—886.

109. Winter R. Homoeopathy: medicine or magic? Br Med J 1991; 302: 120.
110. Morice A. Adulterated "homeopathic" cure for asthma [letter]. Lancet 1986; 1: 862–863.
111. Dorsch W, Wagner H. New antiasthmatic drugs from traditional medicine? Int Arch Allergy Appl Immunol 1991, 94: 262–265.
112. Ayurvedic medicine. Lancet 1990; 336: 1060–1061.
113. Singh V, et al. Effect of yoga breathing exercises (pranayama) on airway reactivity in subjects with asthma. Lancet 1990; 335: 1381–1383.
114. Jones DP, et al. Effect of long-term ionized air treatment on patients with bronchial asthma. Thorax 1976; 31: 428–432.
115. Nogrady SQ, Furnass SB. Ionizers in the management of bronchial asthma. Thorax 1983; 38: 919–922.
116. Barnes PJ. A new approach to the treatment of asthma. N Engl J Med 1989; 321: 1517–1527.
117. Hargreave FE, Dolovich J, Newhouse MT. The assessment and treatment of asthma: a conference report. J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 1098–1111.
118. Mayo PH, Richman J, Harris HW. Results of a program to reduce admissions for adult asthma. Ann Intern Med 1990; 112: 864–871.
119. Reed CE. Aerosol steroids as primary treatment of mild asthma [editorial]. N Engl J Med 1991; 325: 425–426.
120. Rees J. β_2 -agonists and asthma [editorial]. Br Med J 1991; 2: 1166–1167.
121. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. Pediatrics 1988; 81: 624–629.
122. Lenney W, Milner AD. At what age do bronchodilator drugs work? Arch Dis Child 1978; 53: 532–535.
123. Henry RL, et al. Nebulized ipratropium bromide and sodium cromoglycate in the first 2 years of life. Arch Dis Child 1984; 59: 54–57.
124. Neijens HJ, Knol K. Oral prophylactic treatment in wheezy infants. Immunol Allergy Pract 1988; 10: 17–23.
125. Ilangovan P, et al. Treatment of severe steroid dependent preschool asthma with nebulized budesonide suspension. Arch Dis Child 1993; 68: 356–359.
126. Lewis CE, et al. A randomized trial of A.C.T. (asthma care training) for kids. Pediatrics 1984; 74: 478–486.
127. Mendoza GR, Sander N, Scherrer D. A User's Guide to Peak Flow Monitoring. Mothers of Asthmatics, Inc., 1988.
128. Plaut TF. Children With Asthma: A Manual for Parents. Amherst, MA, Pedipress, 1988, pp 94–105.
129. Beasley R, et al. Trial of an asthma action plan in the Maori community of the Wairarapa. N Z Med J 1993; 106: 336–338.
130. McFadden ER Jr, Kiser R, DeGroot WJ. Acute bronchial asthma. Relations between clinical and physiologic manifestations. N Engl J Med 1973; 288: 221–225.
131. Henry RL, Milner AD, Davies JG. Simple drug delivery system for use by young asthmatics. Br Med J 1983; 286: 2021.
132. Mestitz H, Copland JM, McDonald CF. Comparison of outpatient nebulized vs. metered-dose inhaler terbutaline in chronic airflow obstruction. Chest 1989; 96: 1237–1240.
133. Robertson CF, et al. Response to frequent low doses nebulized salbutamol in acute asthma. J Pediatr 1985 106: 672–674.
134. Salzman GA, et al. Aerosolized metaproterenol in the treatment of asthmatics with severe airflow obstruction Comparison of two delivery methods. Chest 1989; 95: 1017–1020.
135. Williams S, Seaton A. Intravenous or inhaled salbutamol in severe acute asthma? Thorax 1977; 32: 555–558.
136. Ballester E, et al. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100 percent oxygen. Thorax 1989; 44: 258–267.
137. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. Inhaled salbutamol (albuterol) vs. injected epinephrine in the treatment of acute asthma in children. J Pediatr 1983; 102: 465–468.
138. Kelly HW, Murphy S. Should anticholinergics be used acute severe asthma? Drug Intell Clin Pharm 1990; 24: 409–416.
139. Haskell RJ, Wong BM, Hansen JE. A double-blind, randomized clinical trial of methylprednisolone in status asthmaticus. Arch Intern Med 1983; 143: 1324–1327.
140. Ratto D, et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA 1988; 260: 527–529.
141. Harrison BD, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure Lancet 1986; 1: 181–184.
142. Schatz M, et al. The course of asthma during pregnancy, postpartum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 509–517.
143. Schatz M, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 686–695.
144. Fung DL. Emergency anesthesia for asthma patients. Clin Rev Allergy 1985; 3: 127–141.

145. *Kingston HG, Hirshman CA.* Perioperative management of the patient with asthma. *Anesthesie, Analgesie Reanimation* 1984; 63: 844—855.
146. *Oh SH, Patterson R.* Surgery in corticosteroid-dependant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 345—351.
147. *Reiff DB, et al.* The effect of prolonged submaximal warmup exercise on exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 479—484.
148. *Schnall RP, Landau L.* Protective effects of repeated short sprints in exercise-induced asthma. *Thorax* 1980; 35: 828—832.
149. *Welsh PW, et al.* Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clinic Proceedings*, 1987, 62: 125—134.
150. *Crimi E, et al.* Effect of seasonal exposure to pollen on specific bronchial sensitivity in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1014—1019.
151. *Madonini E, et al.* Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 358—363.
152. *Ramsdale EH, et al.* Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 573—577.
153. *Slavin RG.* Asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 534—537.
154. *Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC.* Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984; 73: 526—529.
155. *Slavin RG, et al.* Sinusitis and bronchial asthma [clinical conference]. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 250—257.
156. *Mapp CE, et al.* Persistent asthma due to isocyanates. A followup study of subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI). *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1326—1329.
157. *Bernstein DI, Cohn JR.* Guidelines for the diagnosis and evaluation of occupational immunologic lung disease: preface. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 791—793.
158. *Fabbri LM, et al.* Fatal asthma in a subject sensitized to toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1494—1498.
159. *Malo JL.* Compensation for occupational asthma in Quebec. *Chest* 1990; 98 (5 suppl): 236S—239S.
160. *Lemanske RF Jr, et al.* Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83: 1—10.
161. *Martinez FD, et al.* Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988; 319: 1112—1117.
162. *Weiss ST, et al.* 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: 573—578.
163. *Busse WW.* Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 671—683.
164. *Barish CF, Wu WC, Castell DO.* Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1882—1888.
165. *Nelson HS.* Is gastroesophageal reflux worsening your patient's asthma? *J Respir Dis* 1990; 11: 827—844.
166. *Slepian IK, Mathews KP, McLean JA.* Aspirin-sensitive asthma. *Chest* 1985; 87: 386—391.
167. *Dahlen B, Zetterstrom O.* Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3: 527—534.
168. *Stevenson DD.* Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 617—622.
169. *Szczechlik A, Virchow C, Schmitz-Schumann M.* Pathophysiology and pharmacology of aspirin-induced asthma, in Page CP, Barnes PJ (eds), *Pharmacology of Asthma: Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 98. Berlin, Springer-Verlag, 1991, ch 10.
170. *Szczechlik A.* The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588—593.
171. *Szczechlik A, et al.* Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 530—536.
172. *Pleskow WW, et al.* Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 11—19.