

Бронхиальная астма

Кафедра пропедевтики внутренних
болезней, аллерголог-иммунолог, к.м.н.

Эркенова З.Т.

Черкесск, 2017



Бронхиальная астма – глобальная инициатива лечения

Тяжелое ил
дыхание

World



Ощущение
дыхание п

Countries



Global **I**Nitiative for **A**sthma 2016



Определение астмы

Это гетерогенное заболевание обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей.

Имеет 2 варианта определяющих будущее:

-появление респираторных симптомов, таких как хрипы, одышка, стеснение в груди и кашель, варьирующих по времени и интенсивности

Бронхиальная астма вчера, сегодня, завтра

- **Вчера:** распространенность БА в 60-х не превышает 2-4%, однако с середины 60-х начинает резко увеличиваться
- **Сегодня:** БА – одно из самых распространенных заболеваний человека (300 млн больных БА в мире)
- **Завтра:** к 2025г. БА разовьется еще у 100-150 млн человек [Masoli M. et al., 2004]; к 2030г. - 50% жителей планеты будут аллергиками [<http://www.who.int/gard>]

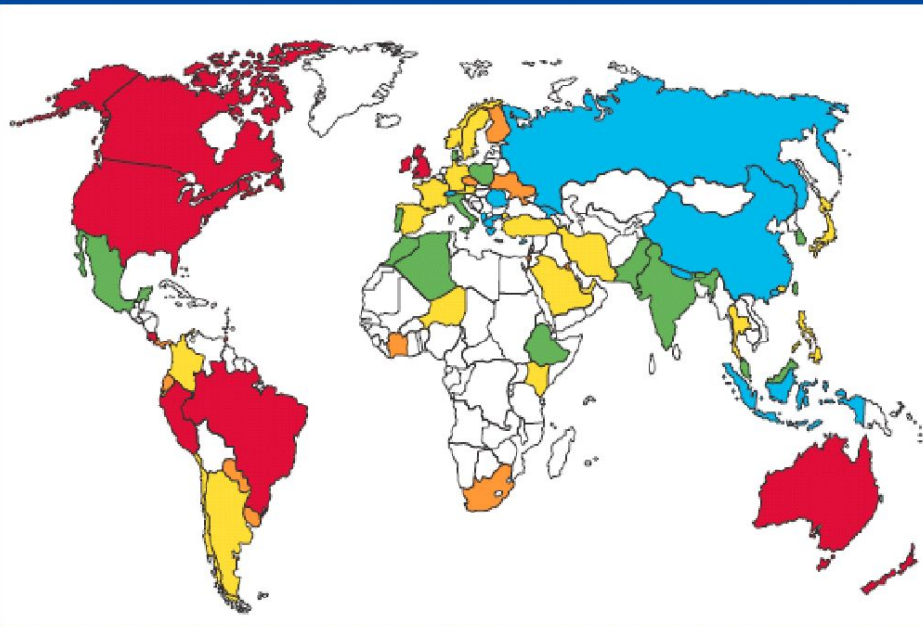


Бронхиальная астма в РФ

- По статистическим данным МЗиСР РФ, в 2007 г. было зарегистрировано 1 283 921 больных БА, что превысило данный показатель за 2002 г. на 208 921 человек;
- По оценкам специалистов, уже в 2000 г. распространенность БА составляла ~ 5 млн. человек, в 2005 г. – 5,9 млн. человек (Архипов В. В. и соавт., 2006); в 2008 г. – 7 млн человек (А.Г. Чучалин, 2008);
- Смертность от БА в России в 1980-90-х годах составляла 4-4,8 на 100 000 больных, а в 2007 году – 535 случаев (0,25 на 100 тыс. больных), что соответствует тенденциям последнего десятилетия.....

Распространенность и смертность от астмы

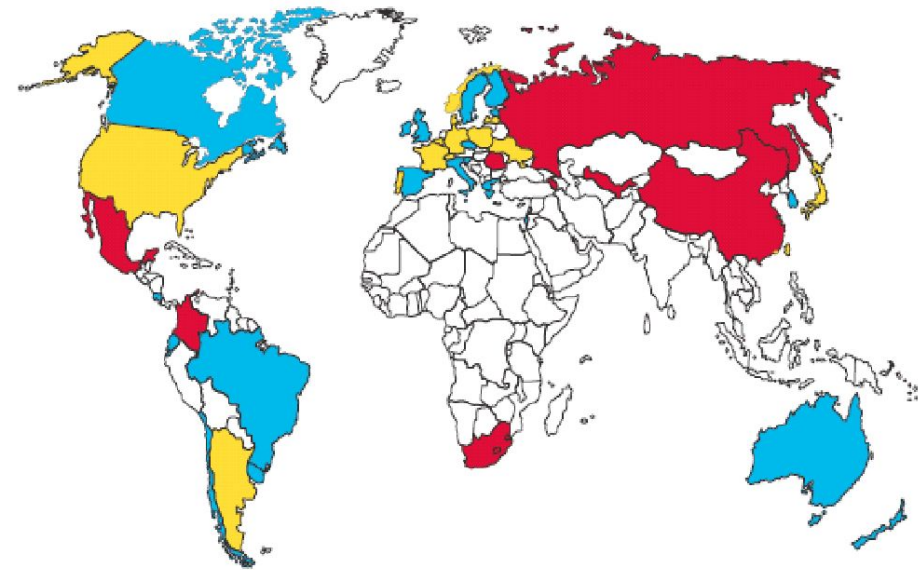
World Map of the Prevalence of Clinical Asthma



Proportion of population (%)*



World Map of Asthma Case Fatality Rates
(Asthma deaths per 100,000 asthmatics)



Countries shaded according to case fatality rate (per 100,000 asthmatics)*



Бронхиальная астма вчера, сегодня, завтра

- Течение бронхиальной астмы изменилось за последние 15-20 лет



Бронхиальная астма вчера, сегодня, завтра

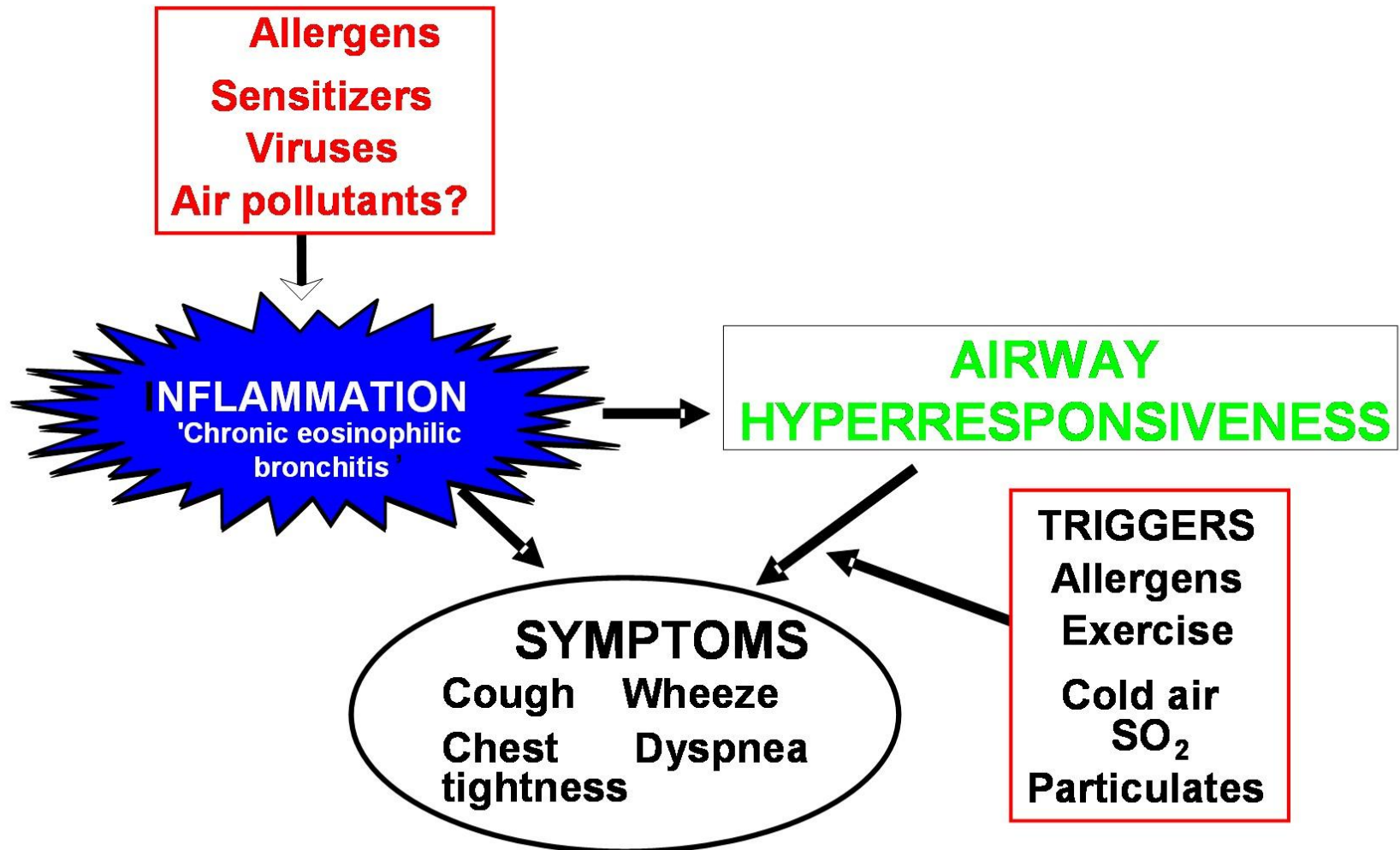
- **Вчера:** эпидемии смертей от БА в 1960-х, 1970-х, 1980-х; высокая частота тяжелых и среднетяжелых форм БА
- **Сегодня:** смертность от БА снизилась за последние 15 лет приблизительно на 63% (SA Papiris, et al., 2009; Pearce N, et al., 2007; GINA, 2008; British Guideline on the Management of Asthma, 2008)

Количество больных с тяжелой и среднетяжелой БА снизилось с 40% в 1994г. до 20% - в 2004г. (T Haahtela, et al. 2006)

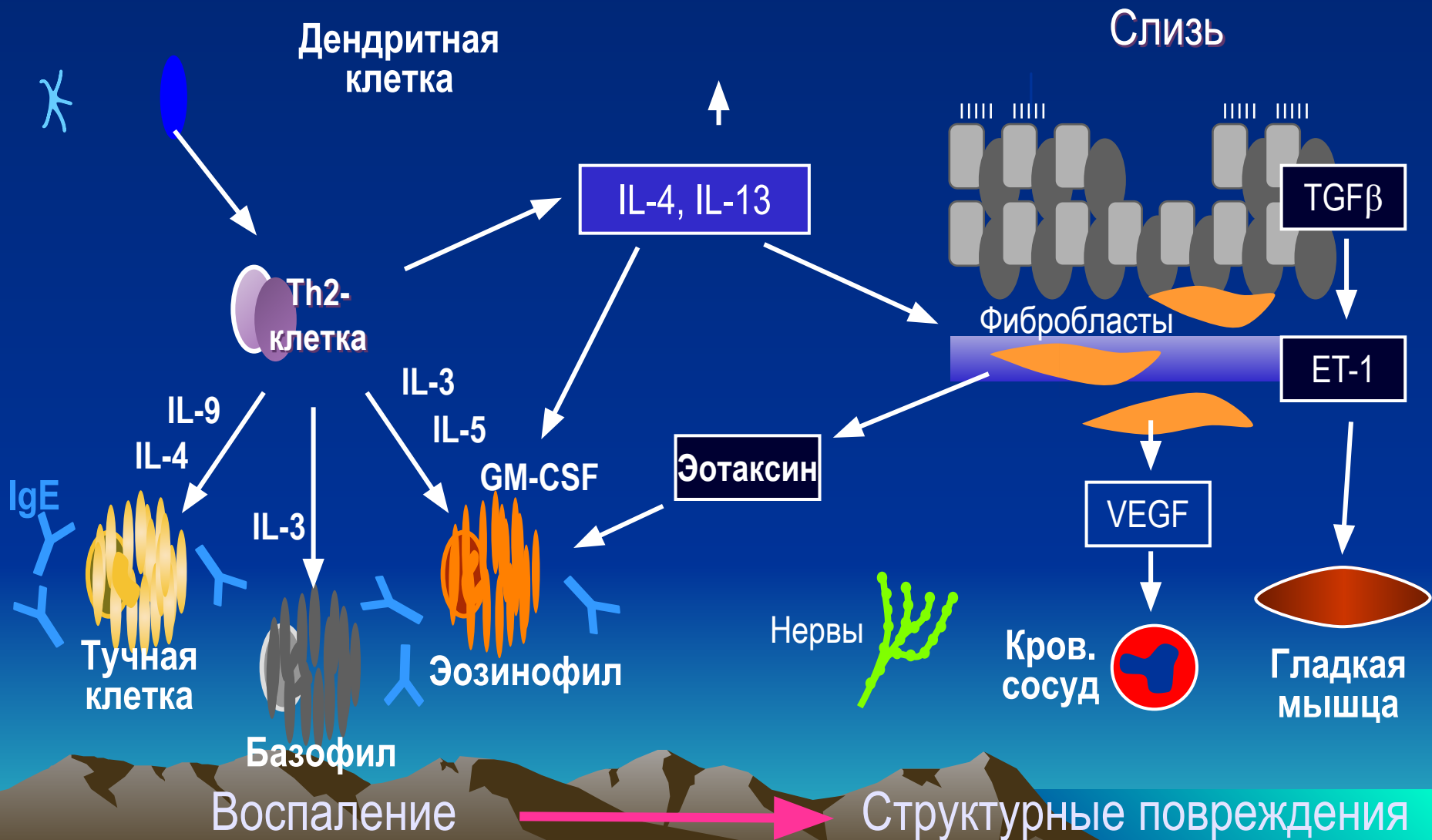
- **Завтра:** дальнейшее снижение смертности от БА и сокращение числа больных тяжелой БА



Mechanisms: Asthma Inflammation



Воспалительные механизмы при АСТМЕ



Asthma Inflammation: Cells and Mediators

Inflammatory cells

Mast cells
Eosinophils
Th2 cells
Basophils
Neutrophils
Platelets

Structural cells

Epithelial cells
Sm muscle cells
Endothelial cells
Fibroblast
Nerves



Mediators

Histamine
Leukotrienes
Prostanoids
PAF
Kinins
Adenosine
Endothelins
Nitric oxide
Cytokines
Chemokines
Growth factors

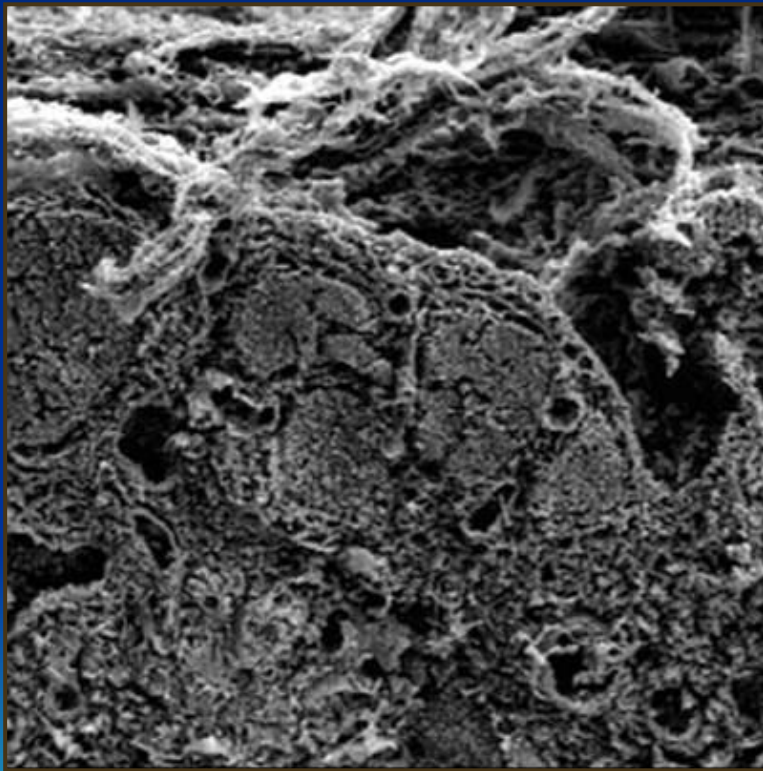


Effects

Bronchospasm
Plasma exudation
Mucus secretion
AHR
Structural changes

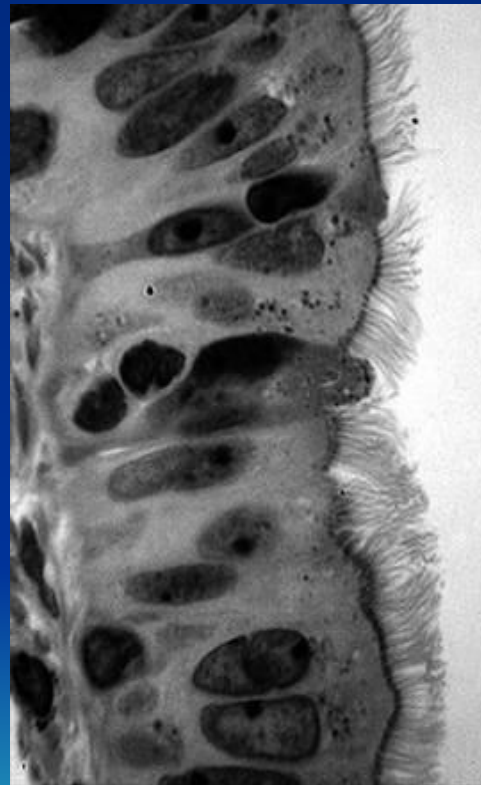
Структурные изменения при АСТМЕ

Гладкомышечная гиперплазия



Астма

Эпителиальное ремоделирование



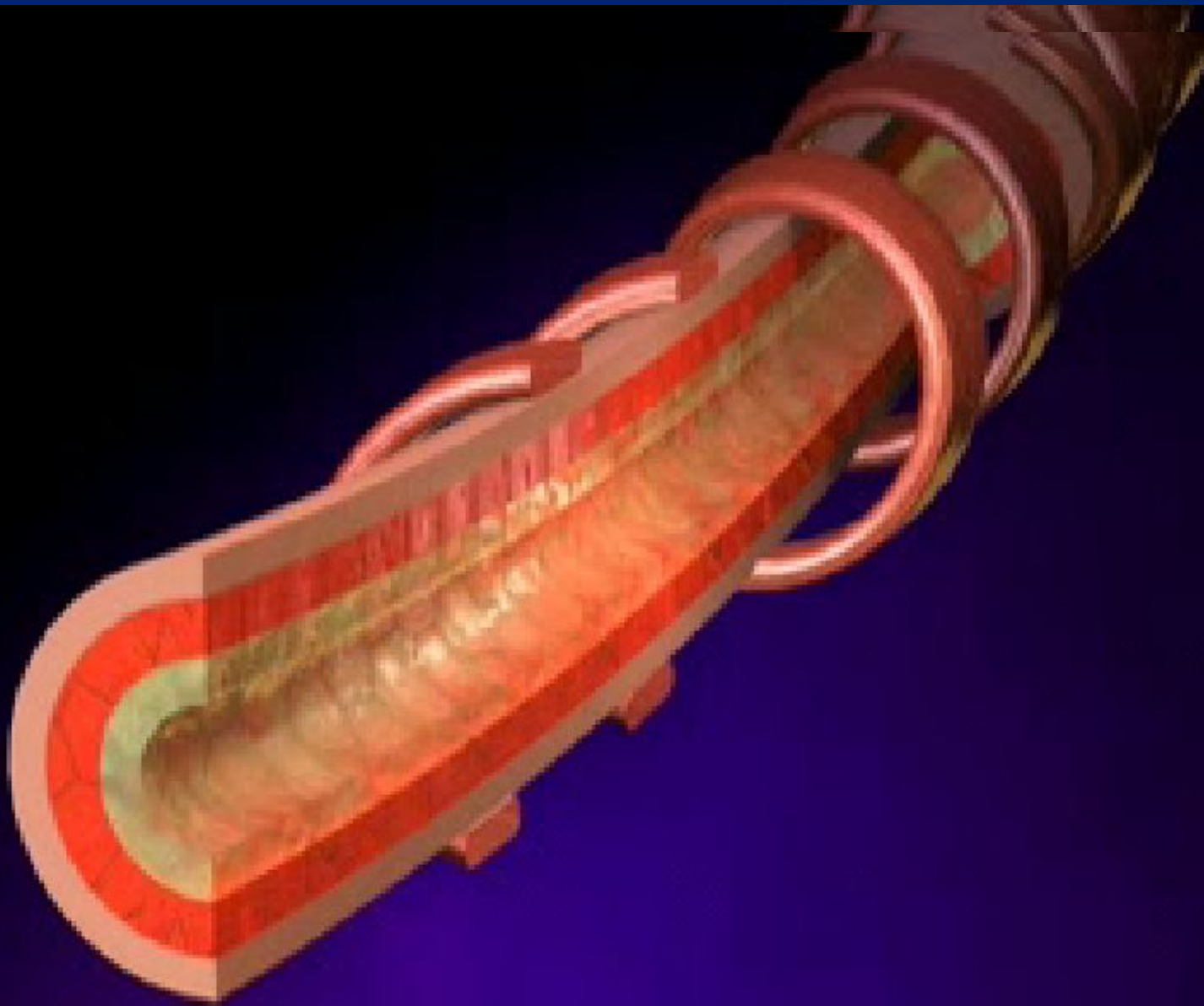
Норма



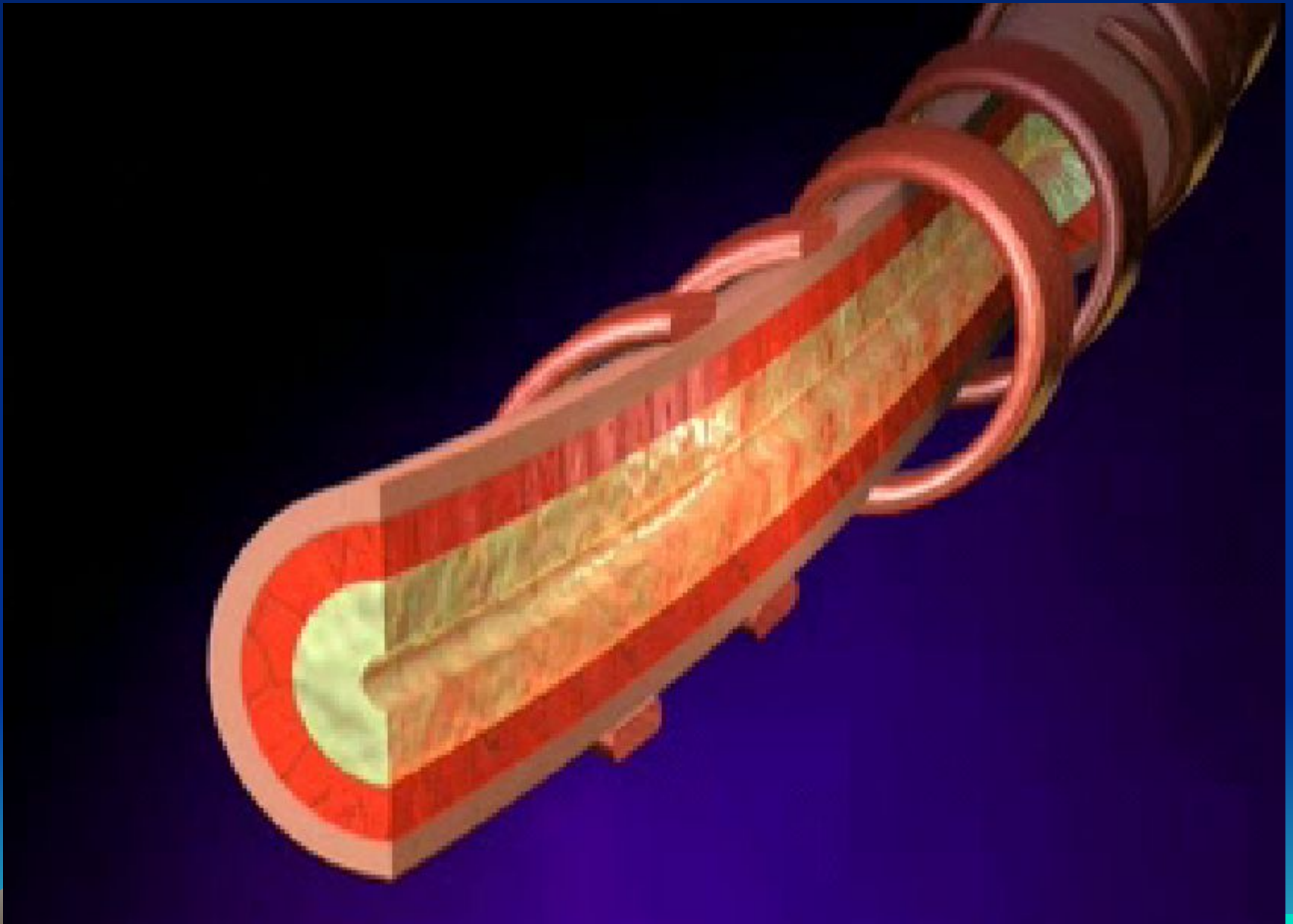
Астма



1. Отек стенки бронха



2. Гиперсекреция слизи



3. Обструктивные нарушения



4. Ремоделирование стенки бронха

Клинические проявления АСТМЫ

- Тяжелое или часто возникающее свистящее дыхание



- Ночной кашель

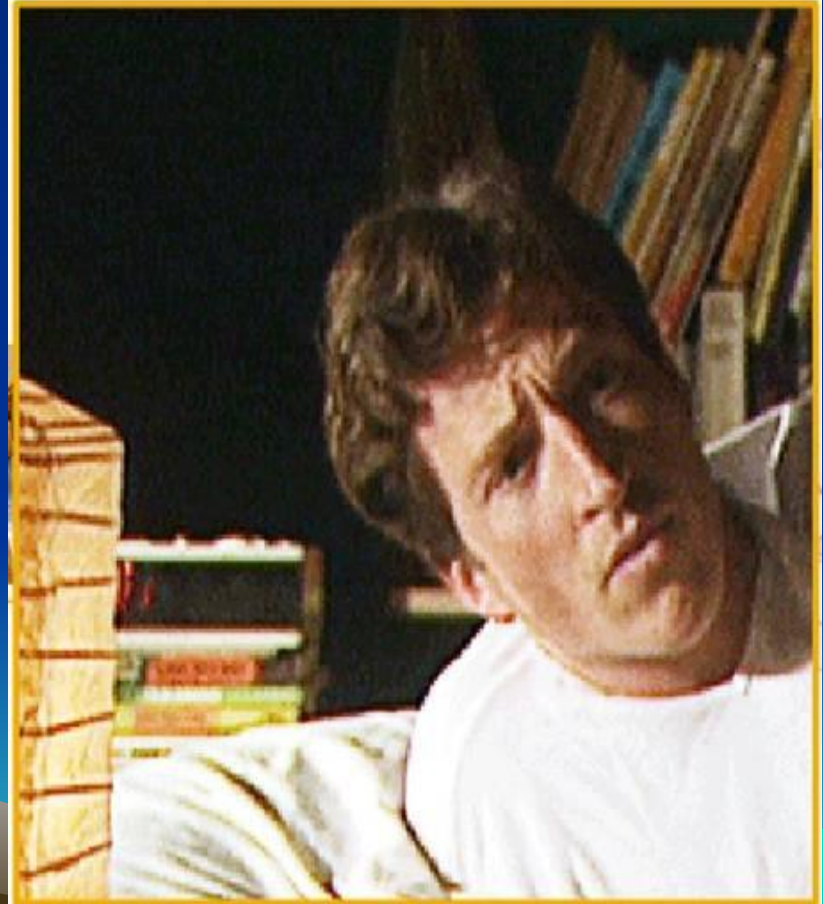


Клинические проявления АСТМЫ

- Ощущение недостатка воздуха, кашель, свист дыхания после физической нагрузки



- Простуда длительностью более 10 дней



Клинические проявления АСТМЫ

● Реакция на холодный воздух



● Аллергические реакции



Внутренние факторы

Наследственная
предрасположенность

Атопия

Гиперреактивность дыхательных
путей

Пол и раса



Внешние факторы

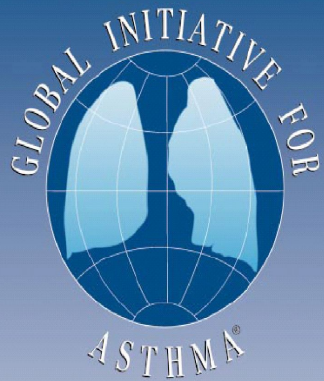
- Аллергены
- Поллютанты
- Респираторные и паразитарные инфекции
- Профессиональные аллергены
- Курение
- ожирение



Триггеры обострений астмы

- Аллергены
- Респираторные инфекции
- Физические и эмоциональные нагрузки
- Гипервентиляция
- Изменение погодных условий
- Курение
- Резкие запахи
- Пища, пищевые добавки, лекарства





ПРАВИЛО АСТМЫ

- «..Все, что сопровождается свистящими хрипами, является бронхиальной астмой, пока не будет доказано обратное..».

ДИАГНОСТИКА Бронхиальной астмы



Какие вопросы нужно уточнить

- Возникают ли у пациента эпизоды свистящих хрипов, в том числе и повторяющиеся.
- Беспокоит ли пациента кашель по ночам.
- Возникают ли у пациента свистящие хрипы и кашель, через 10—20 минут после физической нагрузки.
- Бывают ли у пациента эпизоды кашля, сухих хрипов, одышки, после встречи с провоцирующими факторами (аллергенами, поллютантами).
- Отмечается ли у пациента бронхит на фоне ОРВИ
- Уменьшается ли выраженность жалоб после приема специфических противоастматических препаратов.
- Наличие одного или нескольких данных симптомов, позволяют врачу убедиться в необходимости дальнейшего обследования для окончательного уточнения диагноза^[3].

Диагностика астмы

- При постановке диагноза бронхиальной астмы учитываются следующие ключевые моменты:
- Жалобы (кашель, одышка, приступы удушья, затруднение при выполнении физической нагрузки), анамнез заболевания, клинические проявления (прерывистая речь, положение ортопноэ).
- Результаты физикального обследования (ускорение или замедление ЧСС, одышка, сухие свистящие хрипы, усиливающиеся на выдохе).



Диагностика астмы

- Исследование функции внешнего дыхания (снижение значений $ОФВ_1$, и увеличения $ОФВ_1$ после пробы с бронходилататорами более чем на, 12 %, от начального, уменьшение ФЖЕЛ, снижение ПСВ и увеличение её суточной вариабельности).
- Наличие эозинофилов в мокроте или бронхиальном секрете, эозинофилия крови, мокрота вязкая, трудноотделяемая, чаще двухслойная, с большим количеством эозинофилов, спиралей Куршмана (переплетения мелких бронхов), кристаллов Шарко-Лейдена (некротизированные нейтрофилы, ранее инфильтрировавшие стенку бронха).
- Аллергологический статус: кожные (аппликационные, скарификационные, внутрикожные) пробы, назальные, конъюнктивальные, ингаляционные пробы, радиоаллергосорбентный тест, определение общего и специфического IgE^[1].

Объективный метод диагностики



FEV₁

PEF

Классификация астмы

- Аллергическая астма: атопическая и неатопическая
- Неаллергическая астма (аспириновая)
- Неуточненная астма
- Астматический статус



Классификация АСТМЫ по степени тяжести

	Клиническая картина до начала лечения		
	Дневные симптомы	Ночные симптомы	ПОС или ОФВ1 Колебание ПСВ
СТУПЕНЬ 1 Интермиттирующая астма	< 1 раза в неделю. Отсутствие симптомов и нормальная ПОСВ между обострениями	< 2 раз в месяц	> 80% от должного. Суточные колебания <20%
СТУПЕНЬ 2 Легкая персистирующая астма	> 1 раза в неделю, но < 1 раза в день. Обострения могут нарушать активность	> 2 раз в месяц	> 80% от должного. Суточные колебания 20-30%
СТУПЕНЬ 3 Средней степени персистирующая астма	Ежедневные. Ежедневный прием β_2 -агонистов. Обострения нарушают активность	Более 1 раза в неделю	> 60% - <80% от должного. Суточные колебания > 30%
СТУПЕНЬ 4 Тяжелая персистирующая астма	Симптомы постоянные. Физическая активность ограничена	Частые	< 60% от должного. Суточные колебания > 30%

Уровни контроля **леченой** ранее астмы

Характеристика	Контролируемая	Частично контролируемая	Не контролируемая
Дневные симптомы	Нет (<2 раз/нед)	Более 2 раз/нед	Три или более показателей в неделю
Ограничение активности	Нет	Любое	
Ночные симптомы	Нет	Любое	
Потребность в симптомат. терапии	Нет (<2 раз/нед)	Более 2 раз/нед	
Спирометрия	Нормальная	<80% от лучшего показателя	
Обострения	Нет	Одно или более в год	Неделя обострения

Ступенчатый подход в терапии АСТМЫ





GINA 2006: 5 ступеней терапии

Ступень 1

Ступень 2

Ступень 3

Ступень 4

Ступень 5

Обучение пациентов
Контроль окружающей среды

β_2 -агонист
быстрого действия
по потребности

β_2 -агонист быстрого действия по потребности

Выберите один

Выберите один

Добавьте один или более

Добавьте один или более

Низкие дозы
ИГКС

Низкие дозы
ИГКС
+ ДДБА

Средние или
высокие дозы
ИГКС
+ ДДБА

Минимально
возможная доза
перорального ГКС

Антилейкотриеновый
препарат[†]

Средние
или высокие дозы
ИГКС

Антилейкотриеновый
препарат

Антитела к IgE

Варианты
препаратов,
контролирующих
течение
заболевания

Низкие дозы
ИГКС +
Антилейкотриеновый
препарат

Теofilлин
замедленного
высвобождения

Низкие дозы
ИГКС +
Теofilлин
замедленного
высвобождения

Факторы, изменившие течение бронхиальной астмы

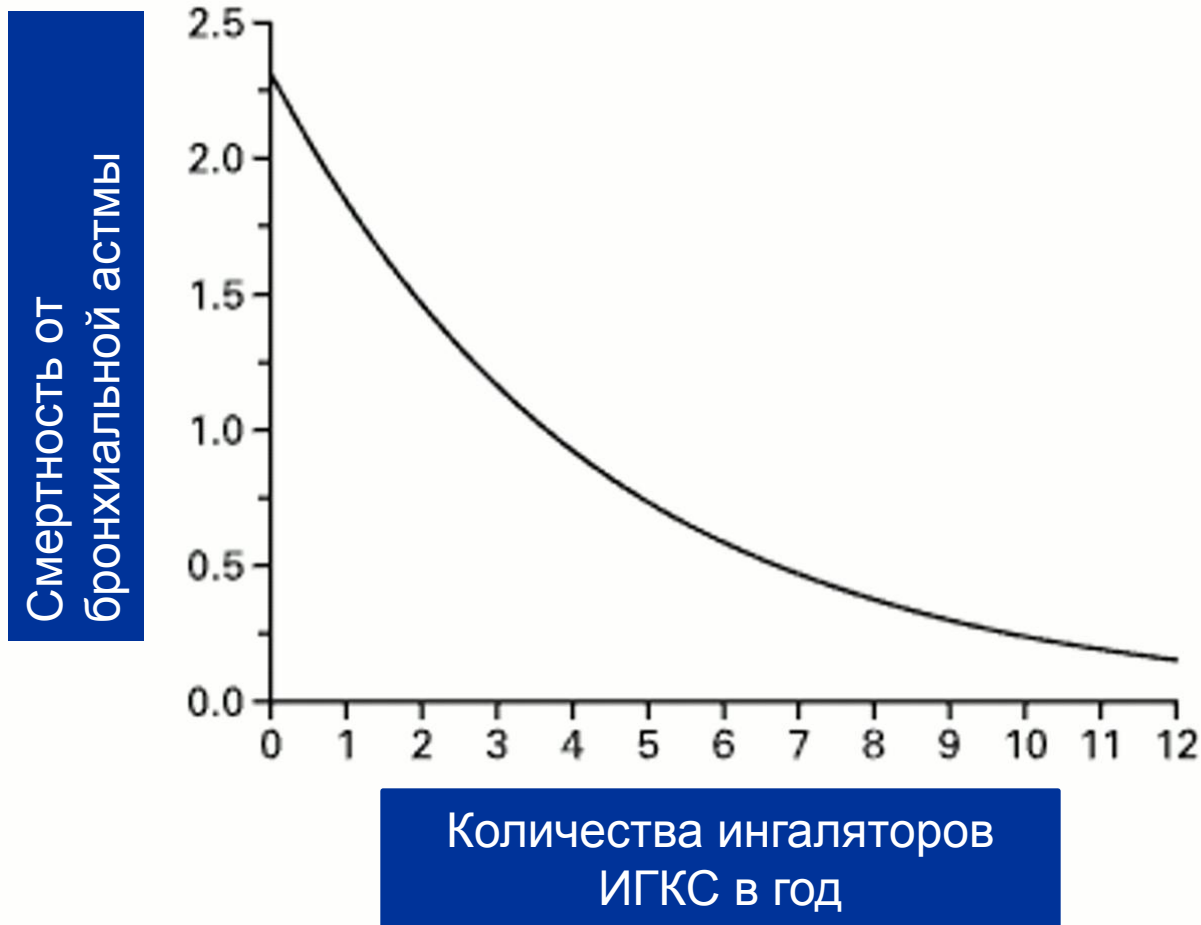
- ИГКС и ИГКС+ДДВ2А
- GINA – международное руководство по диагностике и лечению БА, основанное на принципах доказательной медицины



Ингаляционные ГКС (ИГКС)

- Являются наиболее эффективными средствами из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии (уровень А)
- Все ИГКС в эквивалентных дозах одинаково эффективны (уровень А)
- Эффект ИГКС имеет дозозависимый характер (уровень А), контроль над астмой может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз (уровень А)
- **С повышением доз ИГКС увеличивается риск развития нежелательных побочных эффектов**
- **При отсутствии контроля над астмой добавление к ИГКС препаратов другого класса следует предпочесть увеличению доз ИГКС (уровень А)**
- ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают нежелательные побочные эффекты и обладают хорошим показателем “риск/польза” (уровень А)

Снижение смертности от БА в зависимости от увеличения количества ингаляторов ИГКС, потребляемых в год

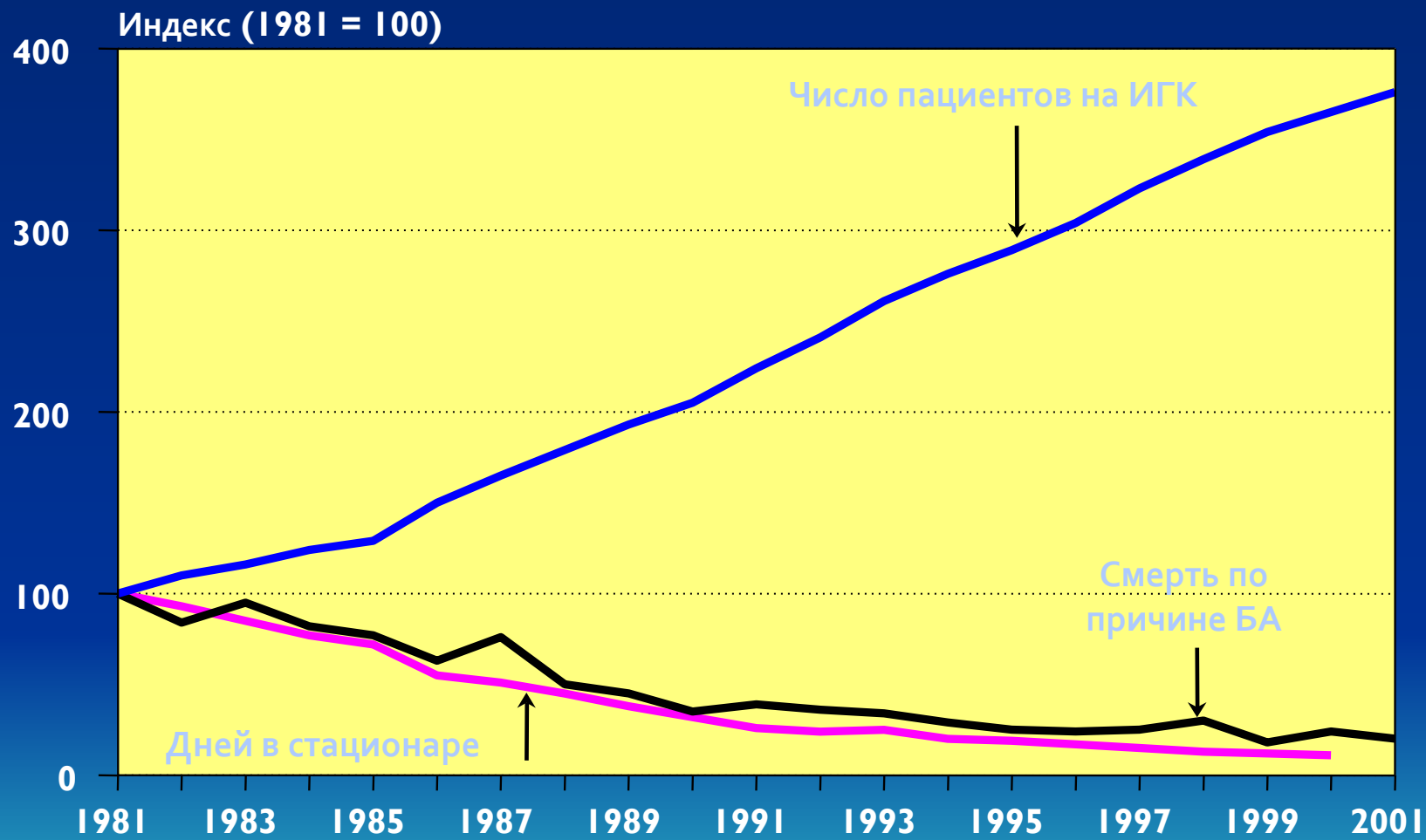


Комбинированная терапия, GINA 2002

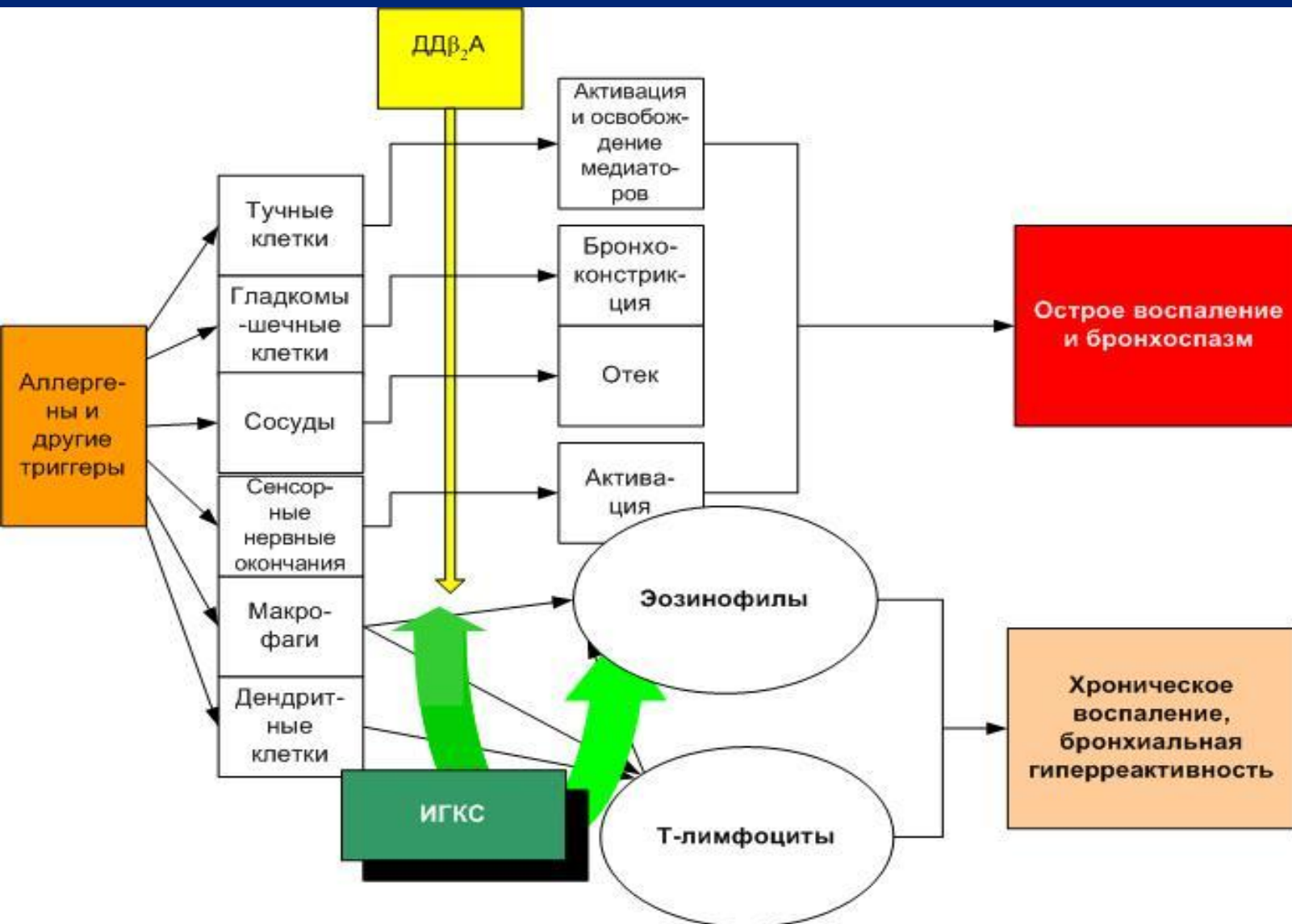
«..включение ингаляционного β_2 -агониста длительного действия в схему лечения больных, у которых БА не удается контролировать низкими или высокими дозами ИГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем просто увеличение дозы ИГКС в 2 раза и более (уровень доказательности A)»



АСТМА В ФИНЛЯНДИИ 1981 – 2001 гг



Клеточные эффекты длительнодействующих β_2 -агонистов и ИГКС при бронхиальной астме



Для каких больных БА целесообразно рассмотреть стратегию комбинированной терапии ?

- Для пациентов, которые не достигают контроля БА, несмотря на ежедневную дозу ИГКС >800 мкг беклометазона или эквивалента другого ИГКС, рекомендуется добавить к терапии ИГКС препарат другого класса: **ДДВ2А** или **антагонист лейкотриеновых рецепторов**, с целью достижения и поддержания контроля БА у этих больных.

NIH/NHLBI, 2007; GINA, 2006



Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от пациента:

- Низкая образованность пациента о своем заболевании, методах и способах его лечения
- Неадекватная, как правило, завышенная оценка контроля БА
- Низкий уровень ожиданий от лечения
- Низкая приверженность назначенной терапии
- Неправильная техника ингаляции
- Несоблюдение элиминационных мероприятий
- Нежелание постоянной фармакотерапии
- Страх перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарств



Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от врача:

- Неадекватная оценка контроля БА
- Назначение неадекватной противовоспалительной фармакотерапии
- Недооценка сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний
- Низкий уровень ожиданий от лечения
- Несоблюдение существующих национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА



Стратегии для улучшения приверженности лечению БА

- 1. Общение с пациентом (образование пациента)
- 2. Аудиовизуальные сигналы, напоминающие о приеме препарата (счетчик доз, электронные дневники – пикфлоуметры, спирометры)
- 3. Активное расписание визитов к врачу
- 4. Комбинированная терапия.
- По результатам исследований, назначение комбинированной терапии увеличивает приверженность лечению в 2 раза (через 1 год оценивали) по сравнению с препаратами, применяемыми из отдельных ингаляторов.



Зарегистрированные комбинированные (ИГКС+ДДβ2А) препараты

- Сальметерол/Флутиказона пропионат (Серетид)
- Формотерол/Будесонид (Симбикорт)
- Формотерол /Беклометазона дипропионат (Фостер)
- Сальбутамол/Беклометазона дипропионат (СабаКомб)



Мометазона фууроат/вилантерол (Релвар
Эллипта)

Классификация бронхолитиков

Длительность действия	β_2 -Агонисты	Холиноблокаторы
Короткого действия	Сальбутамол Фенотерол Тербуталин	Ипратропия бромид Окситропиум
Длительного действия	Сальметерол Формотерол	Тиотропия бромид
Резервные препараты	Препараты теофиллина медленного высвобождения	

Антилейкотриеновые препараты

Монтелукаст (Сингуляр)

Существенно улучшает течение заболевания у больных аспириновой астмой, которая плохо контролируется ингаляционными и пероральными глюкокортикоидами.

Выпускается в виде таблеток по 0,01 г и жевательных таблеток по 0,005 г (1 раз в сутки).

Препарат обычно хорошо переносится.

Детям до 5 лет препарат не назначают (нет данных).

Применяют для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.



Антилейкотриеновые препараты

Зафирлукаст (Аколат)

Высокоселективный конкурентный и обратимый блокатор лейкотриеновых рецепторов ЛТД₄.

Предотвращает повышение проницаемости сосудов и проникновение эозинофилов в дыхательные пути (вызываемое лейкотриенами).

Снижает содержание клеточных и внеклеточных факторов воспалительной реакции в дыхательных путях, индуцированной антителами.

Препарат предотвращает или уменьшает бронхоспазм, вызываемый различными видами провокаций: физической нагрузкой, холодным воздухом, различными антителами (пыльца).

Препарат эффективен у больных аллергическим ринитом.

Хорошо всасывается при приеме внутрь (2 раза в сутки).

Выпускается в виде таблеток по 0,02 г.

Начало действия через 2 часа. Длительность действия – 4-5 часов.

Теофиллины

Базисная терапия

Теофиллины пролонгированного действия

- **Прологированные теофиллины:** сокращают кратность приемов, увеличивают точность дозирования, обладают стабильным терапевтическим действием, используют для профилактики приступов удушья, возникающих ночью и утром, при физической нагрузке, лучше переносятся, вызывают меньше побочных эффектов.
- *Первое поколение:* теодур, дуофиллин, ретафил, сомофиллин, теобид, теотард, теопек и др. Длительность действия 12 час., назначают 2 раза/сут.
- *Второе поколение:* теодур-24, унифил, эуфилонг, дилатран, армофиллин, теонова и др. Действуют 24 часа, назначают 1 раз/сут.

Омализумаб (Ксолар)

- Иммунодепрессант, гуманизированные моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК. Представляет собой IgG₁ каппа антитело, содержащее человеческую структурную основу с определяющими комплементарность участками мышиного антитела, связывающими иммуноглобулин E (IgE).
- Омализумаб связывается с IgE и предотвращает его взаимодействие с высокоаффинным FcεRI-рецептором, таким образом происходит снижение количества свободного IgE, который является пусковым фактором для каскада аллергических реакций.
- При лечении препаратом пациентов с атопической бронхиальной астмой отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов на поверхности базофилов.

СТЕРОИДЫ - побочные эффекты

МЕСТНЫЕ

охриплость,
раздражение слизистой глотки
парадоксальный бронхоспазм
орофарингеальный кандидоз
аллергические реакции (сыпь,
крапивница, зуд, отек глаз,
лица, губ и слизистой оболочки
рта и глотки)

СИСТЕМНЫЕ

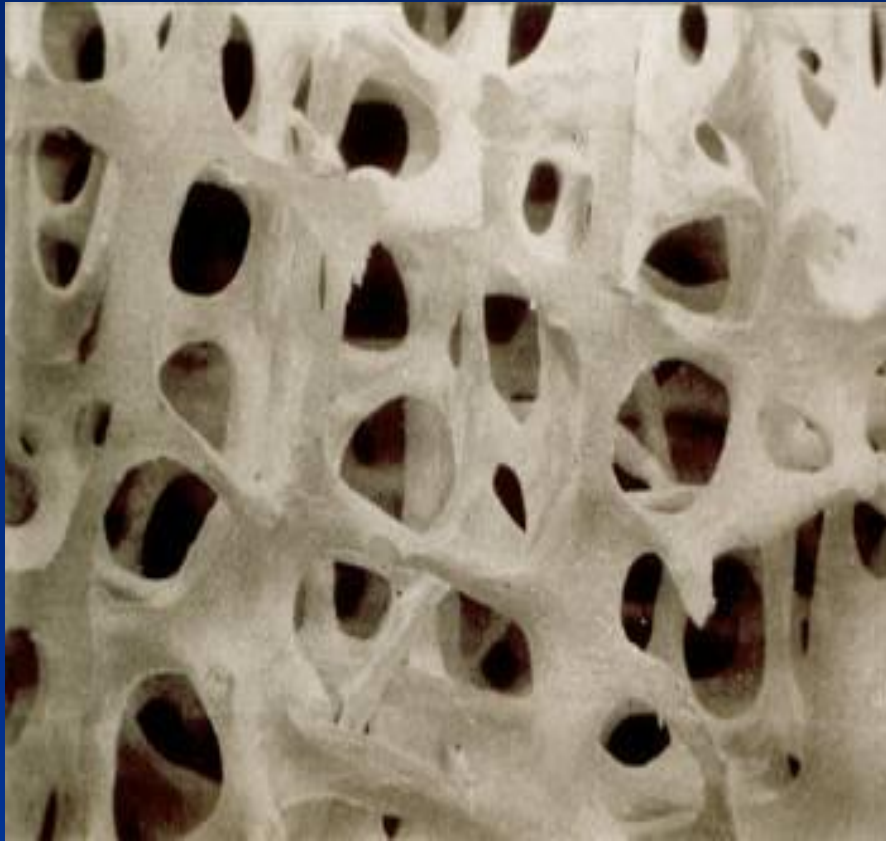
угнетение функции коры
надпочечников
остеопороз
задержка роста у детей
катаракта
глаукома
стероидная миопатия
пневмонии



Кандидоз полости рта

Капилляропатии





Остеопороз

ИГКС и риск развития катаракты

- Применение ИГКС даже в дозах < 500 мкг связано с риском развития катаракты, особенно катаракты, требующей экстракции.



Ernst P. et al. Low dose inhaled and nasal corticosteroid use and risk of cataracts. ERJ,2006;27;1168-1174

Дифференциальная диагностика

ХОБЛ –начало после 45 лет. Аллергии нет. Курильщик. Одышка при физической нагрузке, лишь при декомпенсации – в покое. Отсутствует обратимость обструкции. Нет гиперреактивности бронхов. Характерен утренний кашель и нетипичен ночной.



При дискинезии трахеобронхиального дерева

- приступы монотонного мучительного кашля и удушья развиваются после физической нагрузки, во время смеха и не сопровождаются отделением мокроты. При бронхиальной астме приступы провоцируются воздействием аллергена.
- Одышка и в том, и в другом случае возникает на выдохе, но хрипов при трахеобронхиальной дискинезии меньше.
- Положительные кожные пробы с аллергенами свидетельствуют в пользу бронхиальной астмы, осложнения аллергии.

При опухолях легких

- Кашель носит постоянный характер и иногда переходит в приступы удушья. Одышка возникает как на вдохе, так и на выдохе, слышимые на расстоянии хрипы отсутствуют и только врач с помощью фонендоскопа может прослушать дыхательные шумы. Бронхоскопическое исследование и рентгенография подтверждают наличие опухоли в легком.



«Сердечная» астма

Следствие заболеваний сердца, приводящих к левожелудочковой сердечной недостаточности.


- Бронхиальной астмой чаще болеют молодые люди, сердечной астмой — пожилые.

Одышка при сердечной астме возникает на вдохе, при бронхиальной — на выдохе.

Хрипы при бронхиальной астме сухие, жужжащие, свистящие, а при сердечной астме — влажные, «булькающие»

- Необходимо ЭКГ-исследование





«...Вы можете быть
частью проблемы,
либо можете стать
ключом в ее решении —
выбор всегда за вами....»

Сэр Уинстон Черчилл