

Зі змінами наказ 16.04.2014 № 270

БРОНХІАЛЬНА АСТМА

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2013

Робоча група з адаптації клінічної настанови:

Бережний В.В.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України (до 10.12.2012–Наказ МОЗ України № 526-К) координатор груп спеціальності «Педіатрія», завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.мед.н., професор (заступник голови з клінічних питань)
Гришило П.В.	Лікар-аллерголог консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Дегтярева Р.М.	Головний спеціаліст відділу медичної реабілітації Управління медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Департаменту лікувально-профілактичної допомоги МОЗ України
Зволь І.В.	Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Крамарська Н.В.	Молодший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Лапшин В.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча пульмонологія», завідувач відділення проблем алергії та імунореабілітації дітей ДУ «ІПАГ НАМН України», д.мед.н., професор
Матюха Л.Ф.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України – координатор груп спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина», доцент кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, к.мед.н.
Москаленко С.М.	Науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Полянська М.О.	Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», к.мед.н.
Уманець Т.Р.	Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча алергологія», провідний науковий співробітник відділення проблем алергії та імунореабілітації дугей ДУ "Інститут педіатрії акушерства і гінекології НАМН України"
Яшина Л.О.	Завідуюча відділенням діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легенів ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», д.мед.н., професор

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Степаненко А.В.	Консультант ДП «Державний експертний центр МОЗ України», д.мед.н., професор (заступник голови з методології)
Ліщишина О.М.	Директор департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н, ст.н.с.
Горох Є.Л.	Начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.
Шилкіна О.О.	Начальник відділу методичного забезпечення нових технологій в

Кузьма Г.М.

охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Експерт відділу методичного забезпечення нових технологій в
охороні здоров'я ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

Переклад SIGN 101 British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline, 2011

Макєєва Л.Ю.

Повідний фахівець відділу методичного забезпечення державних
гарантій Департаменту стандартизації медичних послуг ДП
«Державний експертний центр» МОЗ України

Державний експертний центр МОЗ України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Абатуров О.Є.

Завідувач кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики
ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України
(м. Дніпропетровськ), д.мед.н, професор

Костроміна В.П.

Завідувач відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ
«Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г.
Яновського НАМН України (м. Київ), д.мед.н, професор

Нетяженко В.З.

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України - координатор
груп спеціальності «Терапія», декан медичного факультету №2,
завідувач кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб № 1
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,
член-кор. Національної академії медичних наук України,
д.мед.н., професор

Станіславчук М.А.

Завідувач кафедри факультетської терапії Вінницького
національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,
д.мед.н., професор

Зміст**1 Вступ**

- 1.1 Заява про наміри
- 1.2. Синтез настанови

2 Діагноз

- 2.1 Діагностика у дітей
- 2.2 Інші дослідження
- 2.3 Резюме
- 2.4 Діагностика у дорослих
- 2.5 Подальші дослідження, які можуть бути корисними у пацієнтів з вірогідністю ризику астми
- 2.6 Моніторинг астми

Переглянуто
в 2011 р

3 Немедикаментозне лікування

- 3.1 Первинна профілактика
- 3.2 Вторинна немедикаментозна профілактика
- 3.3 Інші фактори навколишнього середовища
- 3.4 Дієтичні маніпуляції
- 3.5 Комплементарна та альтернативна медицина
- 3.6 Інші комплементарні або альтернативні підходи

Переглянуто
в 2011 р.

4 Медикаментозна терапія

- 4.1 Сходінка 1: помірна інтермітуюча астма
- 4.2 Сходінка 2: введення регулярної превентивної (базисної, контролюючої) терапії
- 4.3 Сходінка 3: початкова додаткова терапія
- 4.4 Сходінка 4: недостатній контроль на помірних дозах ІКС + додаткова терапія: додавання четвертого препарату
- 4.5 Сходінка 5: постійне або часте застосування пероральних кортикостероїдів
- 4.6 Зниження сходінки
- 4.7 Специфічні питання лікування

5 Інгалаційні пристрої

- 5.1 Техніка та навчання
- 5.2 Введення бета 2-агоністів
- 5.3 Інгалаційні кортикостероїди при стабільній астмі
- 5.4 Хлорфторвуглецеві (фреон-вмісні) (CFC) пропилені ДАІ в порівнянні з гідрофторалкановими (HFA) дозованими інгаляторами
- 5.5 Призначення інгалаційних пристроїв
- 5.6 Використання та догляд за спейсерами

6 Лікування загострень бронхіальної астми

- 6.1 Уроки з досліджень смертей від астми
- 6.2 Загострення астми у дорослих
- 6.3 Лікування загострення астми у дорослих
- 6.4 Подальші дослідження і моніторинг
- 6.5 Протоколи та проформи лікування астми
- 6.6 Виписування зі стаціонару та подальше спостереження
- 6.7 Загострення бронхіальної астми у дітей старше 2 років
- 6.8 Початкове лікування загострень бронхіальної астми у дітей старше 2 років
- 6.9 Друга лінія терапії загострень бронхіальної астми у дітей старше 2 років
- 6.10 Оцінка загострень бронхіальної астми у дітей віком до 2 років
- 6.11 Лікування загострень бронхіальної астми у дітей віком до 2 років

Переглянуто
в 2011 р.

- 7 Особливі ситуації**
 - 7.1 Астма у підлітків
 - 7.2 Важка форма астма
 - 7.3 Фактори, які призводять до важких загострень астми
 - 7.4 Астма під час вагітності
 - 7.5 Лікування загострень бронхіальної астми під час вагітності
 - 7.6 Медикаментозна терапія під час вагітності
 - 7.7 Лікування під час пологів
 - 7.8 Медикаментозна терапія матерів, які годують груддю
 - 7.9 Професійна астма
 - 7.10 Лікування професійної астми
- 8 Організація надання медичної допомоги та аудит**
 - 8.1 Рутинна первинна медична допомога
 - 8.2 Загострення
 - 8.3 Аудит
- 9 Освітня робота з пацієнтами і самолікування**
 - 9.1 Навчання самолікуванню та індивідуальні плани дій при астмі
 - 9.2 Дотримання та узгодженість
 - 9.3 Застосування на практиці
 - 9.4 Практичні поради
- 10 Розробка настанови**
 - 10.1 Введення
 - 10.2 Систематичний огляд літератури
 - 10.3 Консультації та експертна оцінка

Скорочення

Додатки

Список літератури

ШКАЛА ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ РІВНІ ДОКАЗІВ

1⁺⁺	Високоякісні мета-аналізи, систематичні огляди рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1⁺	Належним чином проведені мета-аналізи, систематичні огляди або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1⁻	Мета-аналізи, систематичні огляди або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2⁺⁺	Високоякісний систематичний огляд досліджень "випадок-контроль" або когортних досліджень Високоякісні дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з дуже низьким ризиком факторів, що спотворюють результат, або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2⁺	Належним чином проведені дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з низьким ризиком факторів, що спотворюють результат, систематичних помилок або відхилень і помірною вірогідністю причинного зв'язку
2⁻	Дослідження "випадок-контроль" або когортні дослідження з високим ризиком факторів, що спотворюють результат, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта
ГРАДАЦІЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ	
Примітка. Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.	
A	Принаймні один мета-аналіз, систематичний огляд або РКВ, оцінені як 1 ⁺⁺ і безпосередньо застосовні до цільової популяції <i>або</i> Сукупність доказів, що складаються в основному з досліджень, оцінених як 1 ⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції і які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів, включаючи дослідження 2 ⁺⁺ , безпосередньо застосовних до цільової популяції, мають узгоджувані результати Екстрапольовані докази з досліджень 1 ⁺⁺ або 1 ⁺
C	Сукупність доказів, включно дослідження 2 ⁺ , застосовні до цільової популяції, які мають узгоджувані результати; <i>або</i> Екстрапольовані докази з досліджень, які оцінюються як 2 ⁺⁺
D	Докази рівня 3 або 4, <i>або</i> Екстрапольовані докази з досліджень 2 ⁺
ПОЛОЖЕННЯ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ	
☒	Рекомендована належна практика, заснована на клінічному досвіді групи з розробки настанов
❖	Аудит

**GINA: GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMAS MANAGEMENT AND PREVENTION.
REVISED 2011**

Таблиця А. Опис рівнів доказовості

Градація	Джерело доказовості	Сила настанов
A	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), Велика база даних.	Доказовість із кінцевих точок належного дизайну РКД, які продемонстрували закономірність знахідок в популяції, для якої розробляються рекомендації. Категорія А вимагає достатню кількість досліджень, в якій приймає участь достатня кількість учасників.
B	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), Обмежена база даних	Доказовість із кінцевих точок посередницьких досліджень, які вміщують лише обмежену кількість учасників, post hoc за отриманими результатами та аналіз підгруп РКД, або мета-аналіз РКД. В цілому, категорія В застосовується, коли існує невелика кількість рандомізованих досліджень, вони невеликі за розміром, проводились на популяції, що відрізняється від цільової популяції, для якої розробляються рекомендації, або ці результати дещо суперечливі.
C	Нерандомізовані дослідження. Спостережливі дослідження.	Достовірність походить із неконтрольованих або нерандомізованих досліджень або із спостережливих досліджень
D	Панель консенсусних рішень	Ця категорія застосовується лише у випадках, коли цінність положень окремих керівництв нез'ясована, та докази клінічної літератури недостатні для того, щоб віднести результати до будь-якої категорії. Ця панель заснована на клінічній практиці або знаннях, які не відповідають вищезазначеним критеріям.

1. Вступ

У 1999 році Британське торакальне товариство (БТТ) і Шотландська мережа коледжів з розробки настанов (SIGN) домовилися спільно підготувати всеосяжну нову настанову з бронхіальної астми (БА), якій передували окремі настанови. Оригінальна настанова БТТ опублікована в 1990 році, а настанова SIGN – в 1996 році. Обидві організації визнають необхідність розробки нової настанови з використанням методології доказової медицини. Спільний процес ще більш зміцнився завдяки співпраці з організацією Asthma UK, Королівським коледжем лікарів Лондона, Королівським коледжем педіатрів і здоров'я дітей (the Royal College of Paediatrics and Child Health), Групою лікарів загальної практики (General Practice Airways Group) і Британською асоціацією медицини катастроф (the British Association of Accident and Emergency Medicine) (тепер коледж медицини катастроф (College of Emergency Medicine)). Результатом цих зусиль стала британська настанова з ведення пацієнтів з астмою, опублікована в 2003 році¹.

Настанова 2003 року була розроблена з використанням методології SIGN², адаптованої для широкого застосування у Великобританії. Електронний пошук літератури поглиблено до 1995 року, хоча деякі розділи потребували пошуку ще до 1966 року. Розділ медикаментозного лікування застосовував настанову з астми Північної Англії для вирішення низки ключових питань з лікування дорослих³. Пошук літератури для настанови Північної Англії охоплює період з 1984 по грудень 1997 року і доповнюється пошуком літератури SIGN з 1997 року.

З 2003 року розділи настанови щорічно оновлюються і розміщуються на сайтах БТТ (www.brit-thoracic.org.uk) і SIGN (www.sign.ac.uk). У 2004 році розділи з медикаментозного лікування, гострої астми і самолікування, а також дотримання лікування переглянуті. У 2005 році розділи з медикаментозного лікування, інгаляторів, результатів і аудиту, а також з астми під час вагітності були оновлені, а розділ з астми як професійного захворювання був переписаний з допомогою Британського фонду досліджень професійного здоров'я.

У 2006 році розділ з медикаментозного лікування знову оновлено. У той час як веб-зміни виявилися успішними, була висловлена думка щодо розгляду питання про випуск нової паперової версії, в яку необхідно зібрати щорічні оновлення. Крім того, з 2006 року настанова мала внесок від колег з Австралії та Нової Зеландії.

Настанова 2008 року розглянула літературу, видану до березня 2007 року. Вона містить повністю переписаний розділ з діагностики у дорослих і дітей; розділ з певних ситуацій, які включають професійну астму, астму під час вагітності і нову тему зі складної астми; оновлені розділи з медикаментозного і немедикаментозного лікування, а також об'єднані розділи з освіти пацієнтів і дотримання, а також з організації допомоги та аудиту. Перегляд 2009 року включає оновлення з медикаментозного лікування, лікування гострої бронхіальної астми і астми під час вагітності. Було проведено пошук літератури з метою оновлення розділу з інгаляторів, але не було достатніх нових доказів, щоб змінити існуючі рекомендації. В додатки також були внесені поправки, щоб відобразити наявні докази. Перегляд 2011 року включає оновлення з моніторингу астми і медикаментозного лікування, а також новий розділ, присвячений астмі у підлітків. Дати пошуку літератури для кожного розділу наведено в Додатку 1. Є надія, що ця настанова з астми буде основою для високоякісного лікування як гострої, так і хронічної астми, а також стимулом для досліджень в галузі лікування, стосовно якого існує мало доказів. Буде продовжено оновлення розділів на сайтах БТТ і SIGN щорічно.

GINA 2011.

В 1993 році було ініційовано Глобальну ініціативу з астми, метою якої було надання рекомендацій щодо ведення астми, заснованих на наявній на той час найкращій інформації. Її перше видання Робочий Рапорт NHLBI/WHO: Глобальна Ініціатива з стратегії ведення та

попередження астми була опублікована в 1995 році, оновлювалась у 2002 та 2006 роках. Перегляди 2002 та 2006 років були засновані на результатах опублікованих досліджень.

В 2002 році був зібраний Науковий Комітет GINA, завданням якого було переглядати опубліковані дослідження щодо ведення та попередження астми, оцінити цінність цих досліджень для рекомендацій GINA та опубліковувати їх на веб-сайті GINA. Члени Комітету – відомі лідери в дослідженнях астми і в клінічній практиці, які можуть науково обґрунтовано аналізувати отриману інформацію і вносити свої рекомендації. В Комітеті широко представлені фахівці, які опікуються лікуванням як дорослих так і дітей з різних регіонів світу.

Починаючи з 2006 року перегляди GINA виходять щороку у грудні, до них вносяться публікації, які вийшли за період з 1 липня попереднього року до 30 червня поточного. На сайті вони викладаються разом з усіма публікаціями, переглянутими Комітетом.

Процес: щоб видати оновлену версію документа ведеться перегляд документів із бази Pub Med за такими полями (фільтрами): 1) астма, усі області, усі вікові групи, лише пункти з абстрактами, клінічні дослідження, людина, сортування за авторами; та 2) астма та систематика, усі області, усі вікові групи, лише пункти з абстрактами, клінічні дослідження, людина, сортування за авторами. Перший пошук включає публікації за період 1 червня – 30 грудня і переглядаються комітетом під час зустрічі Американського торакального товариства. Другий пошук включає публікації за період 1 січня – 30 червня та переглядаються під час зустрічі Європейського респіраторного товариства. (Публікації, що з'явилися після 30 червня відносяться до першої фази наступного року). Щоб впевнитись, що публікації в рецензованих журналах, які не охоплені цим методом, не втрачені, Європейське респіраторне товариство запрошує надсилати публікації до Президіуму наукового комітету GINA у вигляді тез та повного тексту англійською мовою. Усі члени комітету отримують резюме із цитат та усі тези. Кожна теза переглядається як мінімум двома членами комітету, хоча всім членам пропонується висловити свою думку щодо тез. Члени комітету оцінюють тезу, та, якщо є потреба, повну версію статті, відповідають на 4 спеціальних запитання із короткого опитувальника, щоб визначити, чи варто вносити ці дані до GINA.. Якщо так, члени комітету визначають, які зміни варто внести.

Науковий комітет GINA зустрічається 2 рази на рік, щоб обговорити кожну публікацію, яка, за думкою хоча б одного експерта, може вплинути на ведення бронхіальної астми. Пізніше комітет в повному складі приходить до консенсусу щодо включення цих даних до GINA, чи є обґрунтовані посилання щодо цієї рекомендації. За відсутності консенсусу, розбіжності обговорюються шляхом відкритого голосування повного складу комітету. Рекомендації комітету щодо застосування будь-якого медикаментозного лікування засновані на найкращих доказах, які доступні в літературі, та не залежать від директив державних регуляторних установ. Комітет не рекомендує застосування терапії, не санкціонованої хоча б одним регуляторним агентством.

Під час перегляду 2011 року, 317 статей, що надійшли за період 1 липня 2010 – 30 червня 2011, відповідали критеріям пошуку. Із них 23 були внесені до GINA. Зміни, що були внесені завдяки цим публікаціям, були викладені на веб-сайті в грудні 2011 року.

Це стосувалося:

- А) модифікацій (зміни в тексті, або пропонування нових рекомендацій)
- Б) підтвердження (додання або заміщення існуючих положень).

1.1. ЗАЯВА ПРО НАМІРИ

Ця настанова не призначена для того, щоб розглядати її як стандарт лікування. Стандарти надання допомоги визначаються на основі всіх наявних клінічних даних з конкретного випадку,

а з розширенням наукових знань, технологій і форм надання допомоги можуть змінюватися. Дотримання рекомендацій настанови не гарантує успішного результату в кожному конкретному випадку, також вони не повинні розглядатися як такі, що включають всі методи надання допомоги, спрямовані на ті ж результати. Остаточне рішення повинен приймати відповідний спеціаліст охорони здоров'я, відповідальний за прийняття клінічних рішень щодо конкретної клінічної процедури або плану лікування. Це рішення може бути прийняте після обговорення варіантів з пацієнтом, які охоплюють методи діагностики та лікування. Проте, зазначається, що значні відхилення від національної настанови або від локальних настанов, які походять від неї, повинні бути повністю задокументовані у історії хвороби пацієнта під час прийняття відповідного рішення.

1.2. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип «Бронхіальна астма Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах» взято оновлену клінічну настанову SIGN 101 British Guideline on the Management of Asthma A national clinical guideline (2008, оновлена 2011). Електронний режим доступу <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>. Деякі розділи адаптованої клінічної настанови доповнено GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011. Електронний режим доступу <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>, Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Електронний режим доступу http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2009.pgf, Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier et al// Allergy. – 2008. – Vol.63. – p.5-34

Перегляд 2016 р.

2. Діагноз

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Визначення: Бронхіальна астма – це запальне захворювання дихальних шляхів, в розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. Хронічне запалення поєднується з гіперреактивністю бронхів, що проявляється рецидивуючими симптомами свистячого дихання, ядухи, скованості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов'язані з розповсюдженою але варіабельною (мінливою) бронхообструкцією, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії.

Діагноз бронхіальної астми є клінічним; немає стандартного визначення типу, ступеня тяжкості або частоти симптомів, а також висновків досліджень. Відсутність визначення «золотого стандарту» означає, що неможливо зробити докази чіткими на основі рекомендацій щодо того, як поставити діагноз астми.

Головним у всіх визначеннях є наявність симптомів (більш ніж одного, а саме: хрипів, ядухи, здавленості в грудях, кашлю) і обструкції дихальних шляхів. Більш пізні описи астми у дітей і дорослих включають гіперреактивність і запалення дихальних шляхів, як компонентів хвороби. Як ці ознаки пов'язані між собою, як вони найкраще вимірюються і яким чином вони роблять внесок у клінічні прояви бронхіальної астми, залишається незрозумілим.

Незважаючи на багато спільних рис у діагностиці бронхіальної астми у дітей і у дорослих, є також істотні відмінності. На диференціальну діагностику, природу хрипів, здатність проводити певні дослідження та на їх діагностичне значення впливає вік.

2.1. ДІАГНОСТИКА У ДІТЕЙ

Астма у дітей спричиняє рецидив респіраторних симптомів:

- хрипів
- кашлю
- задишки
- здавленості в грудях.

Хрипи — це один з кількох видів дихальних шумів, які виникають у дітей. Батьки часто використовують термін "хрипи", як неспецифічну ознаку для опису будь-якого аномального респіраторного шуму. Важливо відрізнити хрипи – безперервні, як високі музичні звуки, що виходять з грудей, від інших дихальних шумів, таких як стридор або деренчливе дихання⁴.

Є багато різних причин хрипів у дитинстві, і у дітей можуть бути різні клінічні типи хрипів. В цілому, ці типи ("фенотипи") визначаються ретроспективно. Їх не можна надійно відрізнити при появі у дитини задишки вперше. У кожної дитини набір симптомів може змінюватися з віком.

Найпоширенішою клінічною картиною, особливо у дошкільнят і немовлят є епізоди хрипіння, кашлю і утруднене дихання, пов'язані з вірусними інфекціями верхніх дихальних шляхів (застуда) без збереження симптомів. У більшості з цих дітей, які періодично мають симптоми з боку органів грудної клітки, ці симптоми припиняються у шкільному віці.

У небагатьох дітей з хрипами при вірусних інфекціях в ранньому віці, хрипи будуть продовжувати розвиватися при інших тригерах, таким чином, вони будуть розвивати симптоми між гострими епізодами (інтервал симптомів), схожими на симптоми у дітей старшого віку з класичною atopічною астмою⁵⁻⁹.

Діти, у яких зберігаються симптоми або інтервал симптомів, швидше за все будуть мати користь від терапевтичного втручання.

2.1.1. ПОСТАНОВКА ДІАГНОЗУ У ДІТЕЙ

Початкова клінічна оцінка

Діагноз астми у дітей засновується на розпізнаванні характерних епізодичних респіраторних симптомів і ознак (див. таблицю 1) при відсутності альтернативного пояснення (див. таблиці 2, 3).

Таблиця 1: Клінічні ознаки, які збільшують вірогідність розвитку астми

Є більш ніж один з наступних симптомів: хрип, кашель, утруднення дихання, здавленість у грудній клітці, особливо, якщо ці симптоми: ◇ часті і повторюються¹⁰⁻¹³ ◇ гірші вночі і рано вранці^{11,12,14} ◇ виникають у відповідь на/або посилюються після фізичних вправ або інших тригерів, таких як вплив домашніх тварин, холод або вологе повітря або при емоціях і сміху ◇ виникають без простуди¹⁰ ▪ В анамнезі є atopічні порушення^{10,13,15} ▪ Сімейний анамнез atopічних порушень та/або астма^{10,16} ▪ Поширені хрипи при аускультації ▪ В анамнезі поліпшення симптомів або функції легенів у відповідь на адекватну терапію

Таблиця 2: Клінічні ознаки, які знижують вірогідність розвитку астми

▪ Симптоми тільки при застуді, без симптомів між застудами¹⁰ ▪ Кашель без хрипів або утруднене дихання¹⁷ ▪ Вологий кашель в анамнезі¹⁸ ▪ Сильні запаморочення, легкі запаморочення, периферичні поколювання ▪ Повторне звичайне фізикальне обстеження грудної клітки при симптомах ▪ Нормальний пік швидкості видиху (ПОШвид) або спірометрія при симптомах ▪ Немає відповіді на терапію астми¹⁹ ▪ Клінічні ознаки, що вказують на інший діагноз (див. таблицю 3)
--

Деякі фактори асоціюються з високим (або низьким) ризиком розвитку стійких хрипів або астми в дитинстві^{15,20}. Наявність цих факторів збільшує ймовірність того, що дитина з симптомами респіраторних захворювань матиме астму. Ці фактори включають:

Вік на момент їх появи

Природна історія хрипів залежить від віку дитини, в якому вони з'явилися. Загалом, чим молодший вік, у якому почалися хрипи, тим кращий прогноз. Когортні дослідження показують "точку зламу" у віці близько двох років, коли більшість дітей, які звернулися до лікаря до цього віку, стали безсимптомними до досягнення середини дитинства^{6,8,9,21}. Наявність atopії є фактором ризику стійких хрипів, незалежно від віку появи. 2⁺⁺

Стать

Чоловіча стать є фактором ризику розвитку астми в підлітковому віці. Жіноча стать є фактором ризику збереження астми в період переходу від дитинства до дорослого віку^{22,23}. Хлопчики з астмою, більш імовірно, ніж дівчатка¹⁰ переростуть астму в підлітковому віці^{21,22,24-37}.

Тяжкість і частота попередніх епізодів свистячого дихання

Часті або важкі епізоди свистячого дихання у дітей пов'язані з рецидивами хрипів, які зберігаються в підлітковому віці^{5,8,13,16,21,26,38,39}. 2⁺⁺

Одночасне atopічне захворювання

Інші atopічні захворювання в анамнезі, такі як екзема та риніт, збільшують ймовірність астми. Позитивні тести на atopію при свистячому диханні дитини також збільшують вірогідність астми. Підвищений рівень специфічного IgE на пшеницю, яєчний білок або інгаляційні алергени, такі як кліщі домашнього пилу і кошачої лупи, прогнозує астму у пізньому дитинстві^{40,41}. 2⁺⁺

Інші маркери алергічного захворювання при зверненні до педіатра, такі як позитивний шкірний тест і підвищений рівень еозинофілів у крові, асоціюються з тяжкістю поточної астми та стійкістю впродовж періоду дитинства.

Сімейний анамнез atopії

Сімейний анамнез atopії є найбільш чітко визначеним фактором ризику алергії і астми у дітей. Найсильніша асоціація, пов'язана з atopією у матері, є важливим фактором ризику розвитку астми у дитинстві і рецидиву хрипів, які зберігаються в дитинстві^{6,34,37,42,43}. 2⁺⁺

Порушення функції легенів

Стійке зниження базової функції дихальних шляхів і підвищена реактивність дихальних шляхів в дитинстві асоціюються з розвитком астми у дорослому житті²³. 3

Таблиця 3: Клінічні ключі до альтернативних діагнозів у дітей з хрипами (ознаки, які часто відсутні у дітей з астмою)

Перинатальний та сімейний анамнез	Можливий діагноз
Симптоми з'явилися з народження або були перинатальні проблеми легенів	Муковісцидоз, хронічні захворювання легенів недоношених; циліарна дискінезія; аномалія розвитку
Сімейний анамнез незвичайного захворювання грудної клітки	Муковісцидоз, нервово-м'язові розлади
Важкі захворювання верхніх дихальних шляхів	Дефект захисту організму; циліарна дискінезія
Симптоми і ознаки	
Стійкий вологий кашель ¹⁸	Муковісцидоз; бронхоектаз; затяжний бронхіт; періодична аспірація; порушення захисту організму; циліарна дискінезія
Надмірне блювання	Гастроєзофагеальний рефлюкс (± аспірація)
Дисфагія	Проблеми з ковтанням (± аспірація)
Ядуха з запамороченням і периферичні поколювання	Гіпервентиляція/напади паніки
Стридор на вдиху	Розлади трахеї або гортані
Аномальний голос чи плач	Проблеми з боку гортані
Осередкові ознаки в грудній клітці	Розвиток аномалій; постінфекційний синдром; бронхоектаз, туберкульоз
Синдром барабанних паличок	Муковісцидоз; бронхоектаз
Успіх одужання відсутній	Муковісцидоз, розлад імунного захисту; гастроєзофагеальний рефлюкс
Дослідження	
Осередкові або стійкі рентгенологічні зміни	Аномалії, пов'язані з розвитком, муковісцидоз; постінфекційні розлади; періодична аспірація; вдихання чужорідного тіла; бронхоектаз, туберкульоз

Дослідження з виявлення випадків використовували опитувальники з симптомів для скринінгу на астму у дітей шкільного віку. Невелика кількість питань, а саме питання про

поточні симптоми, їхній зв'язок з фізичними вправами і їх виникнення вночі, була достатньою для ефективного виявлення астми^{11,12,14,44}. Додавання спірометрії^{11,44} або тесту гіперреактивності бронхів⁴⁵ до цих опитувальників має малу інформативність для постановки діагнозу бронхіальної астми у дітей.

В

Сконцентруйте увагу на початковій оцінці дітей з підозрою на астму щодо:

- наявності основних ознак в анамнезі та дослідженнях
- ретельного розгляду питання про інші діагнози.



Запишіть основні моменти щодо яких підозрюється діагноз астми.

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає за необхідне доповнити клінічну настанову даними щодо постановки діагнозу бронхіальної астми (БА) у дітей [1,2,3]

Дуже важливим є відокремлення дітей, що складають групу ризику по формуванню БА у дітей з "wheezing" – фенотипами. Враховуючи, що "wheezing" (свистяче дихання) є гетерогенним та відображає різні обструктивні стани у дітей з різним ризиком та прогнозами, в теперішній час, виділяють чотири "wheezing" фенотипи: транзитний, персистуючий, неатопічний "wheezing", тяжка інтермітуюча обструкція.

Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report, 2008

- Транзитний ранній "wheezing" спостерігається в перші три роки життя, що частіше пов'язано з низькими показниками легеневої функції при народженні (недоношеністю) та під впливом тютюнопаління батьків.
- Персистуючий ранній початок "wheezing", який характеризується астматичними симптомами, що асоційовані з гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ) і відсутні поза їх епізодами. Даний "wheezing" - фенотип спостерігається у дітей, які не мають ознак atopії, в т.ч. сімейного анамнезу atopії. Етіологічним чинником свистячих хрипів у дітей до 2 років частіше є респіраторно – синцитіальний вірус, в той час як інші віруси домінують у старшому віці.
- Пізній початок "wheezing"/астма. Ці діти мають астматичні симптоми, що персистують протягом дитинства та поєднуються з наступними ознаками:
 - клінічними проявами atopії (екзема, алергічний риніт, кон'юнктивіт, харчова алергія), еозинофілією та/або підвищеним рівнем загального IgE в крові;
 - IgE-опосередкованою сенсibiliзацією до харчових алергенів в перші роки життя та до інгаляційних алергенів в більш старшому віці (при високому рівні експозиції побутових алергенів в домашніх умовах);
 - наявністю БА у батьків.

Тяжка інтермітуюча обструкція характеризується рідкими їх епізодами, які поєднуються з мінімальною захворюваністю в періоди між респіраторними захворюваннями та характерними проявами atopії.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Такі симптоми як: частий "wheezing" (більше ніж 1 раз в місяць); кашель або свистячі хрипи, що пов'язані з активністю дитини; нічний кашель поза епізодами ГРВІ; відсутність сезонної варіабельності "wheezing" та збереження симптомів після 3-х річного віку вказують на високу вірогідність бронхіальної астми у дитини.

Пропонується застосовувати простий клінічний індекс, так званий «asthma predictive index» (API), який включає великі та малі фактори ризику БА, поєднання яких з певною вірогідністю визначає ризик формування БА у дітей. Так, при наявності ≥ 3 епізодів свистячих хрипів у дітей до 3-х років та одного великого фактору ризику (наявність БА у батьків або atopічного дерматиту у дитини) або двох з трьох малих факторів ризику (еозинофілія крові, "wheezing" поза епізоду ГРВІ, алергічний риніт) прогнозують вірогідність БА у пізньому дитинстві.

Початок симптомів в неонатальному періоді, що поєднуються з недостатнім приростом ваги; хрипи, які пов'язані з блювотою, ознаками осередкового ураження легенів або серцево-судинної патології, вказують на альтернативний діагноз і потребують додаткового обстеження.

2.1.2. ОЦІНКА ЙМОВІРНОСТІ ДІАГНОЗУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Ґрунтуючись на початковій клінічній оцінці, можливо визначити ймовірність діагнозу астми. При ретельному зборі анамнезу та обстеженні дитина зазвичай може бути віднесена до однієї з трьох груп (див. рис. 1):

- **висока ймовірність (ризик)** – діагноз бронхіальної астми ймовірний
- **низька ймовірність (ризик)** – ймовірний інший діагноз, крім астми
- **середня ймовірність (ризик)** – діагноз невизначений.

2.1.3. ВИСОКА ЙМОВІРНІСТЬ АСТМИ

У дітей з високою вірогідністю розвитку астми на основі початкової оцінки необхідно відразу перейти до випробування лікування. Початковий вибір методу лікування повинен ґрунтуватися на оцінці ступеня важкості астми (див. розділ 4).

Клінічна відповідь на лікування повинна оцінюватися впродовж 2-3 місяців. У цій групі необхідно спланувати детальні дослідження тих, чия відповідь на лікування погана або тих, у кого тяжке захворювання¹⁹.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☒ | <p>У дітей з високою ймовірністю астми:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ почати пробне лікування ▪ розглянути оцінку відповіді ▪ залишити подальше тестування для тих, у кого погана відповідь. |
|-------------------------------------|--|

2.1.4. НИЗЬКА ЙМОВІРНІСТЬ РОЗВИТКУ АСТМИ

Якщо симптоми, ознаки та початкові дослідження показують, що діагноз бронхіальної астми малоімовірний (див. таблицю 2), або вони вказують на інший діагноз (див. таблицю 3), необхідно розглянути питання щодо подальших досліджень. Це може потребувати направлення до спеціаліста для подальшої оцінки (див. таблицю 4).

Необхідно переглянути діагноз бронхіальної астми у тих, хто не відповідає на специфічне лікування.

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☒ | <p>У дітей з низькою ймовірністю астми необхідно розглянути питання про більш детальне дослідження і направлення до спеціаліста.</p> |
|-------------------------------------|--|

2.1.5. ЙМОВІРНИЙ РИЗИК БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

У деяких дітей, особливо у віці до чотирьох-п'яти років, під час першої консультації може бути недостатньо доказів, щоб точно поставити діагноз астми, але може не бути і жодних ознак, які б свідчили про інший діагноз. Є кілька можливих підходів до встановлення діагнозу у цієї групи дітей. Підхід, який необхідно застосувати, буде залежати від частоти і тяжкості симптомів.

Ці підходи включають:

Уважне спостереження з оглядом

У дітей з легким переривчастим хрипом і іншими респіраторними симптомами, які виникають тільки при вірусних інфекціях верхніх дихальних шляхів (застуда), часто розумно було б не призначати ніякого спеціального лікування і планувати огляд дитини через деякий час за згодою батьків/осіб, які за нею доглядають.

Пробне лікування і огляд

Вибір лікування (наприклад, інгаляційні бронхолітики або кортикостероїди) залежить від серйозності і частоти симптомів. Хоча пробне лікування інгаляційними або пероральними кортикостероїдами широко використовується для допомоги встановлення діагнозу астми, практично немає доказів на підтримку такого підходу у дітей з рецидивами хрипів.

Відповідь на лікування може бути важко оцінити, оскільки поліпшення симптомів або функції легенів може пов'язуватися зі спонтанною ремісією. Якщо неясно, чи є поліпшення у дитини, ретельне спостереження під час пробної відміни лікування може з'ясувати, чи є відповідь на лікування астми.

Спірометрія і тестування оборотності

У дітей, як і у дорослих, тестування обструкції дихальних шляхів, реактивності дихальних шляхів і запалення дихальних шляхів може підтвердити діагноз астми^{12,44}. Проте, нормальні результати тестів, особливо якщо вони проводяться у безсимптомних дітей, не виключають діагноз астми⁴⁶. Аномальні результати можна спостерігати і у дітей з іншими захворюваннями дихальних шляхів. Тести функції легенів у маленьких дітей досить складні і потребують техніки, яка не завжди доступна. 2+

У дітей віком від п'яти років умовне тестування функції легенів можливе у більшості закладів. Воно включає вимірювання обструкції дихальних шляхів (спірометрія та пік потоку), оборотність з застосуванням бронхолітиків і гіперреактивності дихальних шляхів.

Взаємозв'язок між симптомами астми та тестами функції легенів, включаючи оборотність за допомогою бронхолітиків, складний. Тяжкість астми, яка класифікується за симптомами і використанням лікарських засобів, погано корелює з одним виміром об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ₁) та іншими показниками спірометрії: ОФВ₁ часто нормальний у дітей зі стійкою астмою^{46,47}. Серійні виміри мінливості піку потоку і ОФВ₁ показують погану узгодженість з активністю захворювання і не надійно ставлять чи відхиляють діагноз астми⁴⁷. Виміри захоплювання газу (залишковий об'єм і співвідношення залишкового об'єму до загальної ємності легень, ЗОЛ/ЗЄЛ) можуть бути вищими від показників експіраторного потоку при виявленні обструкції дихальних шляхів, особливо у безсимптомних дітей^{46,48}. 2+

Значне збільшення ОФВ₁ (> 12% від початкового рівня)⁴⁹ або піку швидкості видиху (ПОШ_{вид}) після прийому бронходилататора вказує на зворотність обструкції і підтримує діагноз астми, а також прогнозує задовільну відповідь на інгаляційні кортикостероїди (ІКС)⁵⁰. Проте, відсутність відповіді на бронходилататори не виключає астму⁵¹. 2+ 3

У віці 2-5 років багатьом дітям можна проводити деякі нові тести функції легенів, які не потребують їхньої співпраці або можливості виконання маневру форсованого видиху. Загалом, ці тести не оцінюються як діагностичні тести для виявлення астми. Часто показники у дітей з і без астми⁵² співпадають. З доступних тестів специфічна резистентність дихальних шляхів (сРДШ), імпульсна осцилометрія (ІОМ) і вимірювання об'єму залишкового об'єму (ЗО) виявляються найбільш перспективними⁵³. Хоча деякі з цих тестів виявилися корисними для досліджень, їх роль в клінічній практиці не визначена^{48,53,54}. Більшість із них використовувалась тільки в спеціалізованих центрах і не отримала значного широкого розповсюдження. Часто непрактично вимірювати змінну обструкцію дихальних шляхів у дітей віком до п'яти років. 2+

2.1.6. ДІТИ З ВІРОГІДНІСТЮ РИЗИКУ АСТМИ ТА СВІДЧЕННЯ ЩОДО ОБСТРУКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

На сьогоднішній день астма є найпоширенішою причиною обструкції дихальних шляхів при спірометрії у дітей. Обструкція через інші розлади або через декілька причин буває набагато рідше у дітей, ніж у дорослих. Спірометрія та інші тести функції легенів, включаючи тести на мінливість ОФВ⁴⁷, об'єми легенів і реактивність дихальних шляхів⁴⁵ є поганими для того, щоб відрізнити дітей з і без астми від дітей з обструкцією через інші стани.

- ☑ У дітей з ймовірністю ризику астми, які можуть виконувати дії при проведенні спірометрії, і які мають ознаки обструкції дихальних шляхів, оцінюють зміну ОФВ₁ або ПОШ_{вид} у відповідь на інгаляційний бронхолітик (оборотність) та/або відповідь на пробне лікування впродовж певного періоду:
 - якщо є значне відновлення або якщо пробне лікування приносить користь, діагноз бронхіальної астми ймовірний. Необхідно продовжити лікувати як астму, але прагнути знайти мінімальну ефективну дозу лікування. На пізнішому етапі необхідно розглянути зменшення або відміну лікування.
 - якщо немає суттєвої оборотності та пробне лікування не принесло користі, необхідно розглянути проведення тестів на альтернативні стани (див. таблицю 3).

2.1.7. ДІТИ З ВІРОГІДНІСТЮ РИЗИКУ АСТМИ БЕЗ ОЗНАК ОБСТРУКЦІЇ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

У цій групі повинні розглядатися подальші дослідження, включаючи оцінку статусу atopії і чутливості до бронхолітиків і, при можливості, тести оборотності дихальних шляхів (див. розділ 2.2.1). Це особливо важливо, якщо була погана відповідь на пробне лікування, або якщо симптоми є серйозними. За таких обставин показане направлення до спеціаліста.

- С** У дітей з середнім ризиком ймовірності астми, яким можна проводити спірометрію, і у яких немає доказів обструкції дихальних шляхів:
 - розглянути тести на atopічний статус, бронхолітичну оборотність і, якщо можливо, бронхіальну гіперчутливість з використанням метахоліну, фізичних вправ або маніту.
 - розглянути направлення до спеціаліста.

2.1.8. ДІТИ З ВІРОГІДНІСТЮ РИЗИКУ АСТМИ, У ЯКИХ НЕМОЖЛИВА СПІРОМЕТРІЯ

У більшості дітей у віці до п'яти років, а у деяких дітей старшого віку спірометрію неможливо проводити. У цих дітей пропонується пробне лікування впродовж певного періоду. Якщо є чіткі докази клінічного поліпшення, лікування повинно бути продовжено, і вони повинні вважатися хворими на астму (може бути доцільним розгляд спроби відміни лікування на більш пізній стадії). Якщо спроба лікування не дає користі, то слід розглянути тести на альтернативні стани та направити до спеціаліста для оцінки.

- ☑ У дітей з вірогідністю ризику астми, у яких неможливо проводити спірометрію, пропонується пробне лікування впродовж певного періоду:
 - якщо лікування приносить користь, лікувати як астму і проводити огляди
 - якщо лікування не приносить користі, необхідно припинити лікування астми та розглянути проведення тестів на альтернативні стани і направити до спеціаліста.

2.2. ІНШІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.2.1. ТЕСТИ НА ГІПЕРРЕАКТИВНІСТЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Роль тестів на реактивність дихальних шляхів (гіперреактивність дихальних шляхів) в діагностиці астми у дітей не зрозуміла^{45,55}. Наприклад, тест з метахоліном має набагато нижчу чутливість, ніж симптоми у діагностиці астми у дітей і лише трохи збільшує

діагностичну точність після того, як анамнез симптомів урахований⁴⁵. Проте, негативний результат тесту з метахоліном у дітей, який має високу негативну прогностичну цінність, робить діагноз астми неможливим⁵⁵. Крім того, негативна відповідь на тест з виконанням фізичних вправ корисна у виключенні астми у дітей з задишкою, пов'язаною з фізичними вправами⁵⁶.

Коментар робочої групи:

У дітей старших за 5 років, які спроможні проводити спірометричне та пікфлоуметричне дослідження, існують наступні спірометричні критерії, що можуть підтверджувати діагноз БА:

- наявність ознак бронхіальної обструкції при проведенні спірометрії $ОФВ1/ФЖСЛ < 90 \%$ від належних;
- зворотність порушень бронхіальної прохідності при проведенні тесту з бета2 – агоністами (приріст $ОФВ1$ на 12% (або 200 мл) або після 3-тижневого курсу пробної терапії ІГКС;
- добова варіабельність ПОШвид $> 20 \%$ при проведенні пікфлоуметрії, приріст $ПОШвид \geq 20 \%$ (або 60 л/хв) після інгаляції бета 2 – агоніста ;
- визначена гіперреактивність бронхів (зменшення $ОФВ1$ на $\geq 20 \%$) при проведенні прямих (гістамін) та непрямих (фізичне навантаження, маннітол) провокаційних тестів у дітей з нормальною функцією легень та у пацієнтів, які не приймають інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) [1].

2.2.2. ТЕСТ НА ЕОЗИНОФІЛЬНЕ ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Еозинофільне запалення у дітей може оцінюватися з використанням показників еозинофілів у неінвазивно індукованому мокротинні або концентрації видихуваного оксиду азоту (FENO). Індукція мокротиння можлива у дітей шкільного віку^{57,58}. Вищі показники еозинофілів в мокротинні асоціюються з більш вираженою обструкцією дихальних шляхів і оборотністю, більш тяжкою астмою та atopією⁵⁹. У дітей з вперше діагностованою помірною астмою наявна еозинофілія мокротиння, яка знижується при застосуванні ІКС⁵⁸. Індукція мокротиння можлива приблизно у 75% обстежених дітей, але вона технічно потребує багато часу і в даний час залишається дослідницьким інструментом.

Цілком можливе вимірювання FENO у дітей 3-4 років⁶⁰. Підвищений рівень FENO не є ні чутливим, ні специфічним маркером бронхіальної астми, він також може спостерігатися у дітей без астми⁶¹. FENO тісно асоціюється з atopічним станом, віком і зростом^{62,63}. В деяких дослідженнях FENO корелює краще з atopічним дерматитом та алергічним ринітом, ніж з астмою. Він не асоціюється з основною функцією легень. FENO не може диференціювати між групами, якщо atopія врахована⁶⁴. Вимірювання FENO мають дуже різні взаємозв'язки з іншими вимірами активності хвороби і відрізняються один від одного день у день⁶⁵.

В даний час немає достатніх доказів, які підтверджують роль маркерів еозинофільного запалення в діагностиці бронхіальної астми у дітей. Вони можуть грати певну роль в оцінці тяжкості захворювання або відповіді на лікування.

Коментар робочої групи:

На сьогодні в Україні даних щодо оснащення апаратурою для вимірювання FeNO немає.

2.2.3. ТЕСТИ НА АТОПІЮ

Позитивні шкірні проби⁶⁶, еозинофілія крові $\geq 4\%^{10}$, або підвищений рівень специфічного IgE на котів, собак або кліщів^{67,68} збільшує ймовірність астми у дітей з хрипами, особливо у дітей старших за п'ять років⁶⁶. Важливо визнати, що хрипи у дітей шкільного віку з atopією такі ж часті, як і у дітей без atopії⁶⁹.

Коментар робочої групи:

Проведення шкірних проб з алергенами є основним діагностичним інструментом у визначенні алергічного статусу, мають високу чутливість. Позитивні результати шкірних проб при відповідності з клінічними даними допомагає визначити індивідуальні фактори ризик, у що є причиною астматичних симптомів у окремих пацієнтів. [1].

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Визначення рівня алергенспецифічних IgE за інформативністю не перевищує достовірність результатів шкірних тестів і є дорожчим. Визначення загального IgE не має діагностичного значення для атопічного статусу.

2.2.4. РЕНТГЕН ГРУДНОЇ КЛІТКИ

Дослідження, проведене у дітей віком 0-6 років на первинному рівні медичної допомоги, дійшло висновку, що рентген грудної клітки (РГК) при відсутності клінічних показань не повинен бути частиною початкової діагностичної роботи⁷⁰.

- ☒ Залиште РГК для дітей з важкими захворюваннями або клінічними ознаками, які свідчать про інші стани.

2.3. РЕЗЮМЕ**Сконцентруйте початкову оцінку дітей з підозрою на астму на:**

- наявності основних ознак у анамнезі та клінічному обстеженні;
- ретельному розгляді альтернативних діагнозів.

Запишіть основні дані, на яких засновується підозра на діагноз астми.

Використання структурованої анкети може привести до більш стандартизованого підходу до запису клінічних ознак і основних даних для діагнозу астми.

1. У дітей з високою ймовірністю астми:

- направляйте прямо на пробне лікування;
- залиште в резерві подальше тестування для тих, у кого погана відповідь.

2. У дітей з низькою ймовірністю астми:

- розгляньте питання про більш детальне обстеження і направте до спеціаліста.

3. У дітей з вірогідністю ризику астми, у яких можливо проводити спірометрію і є докази обструкції дихальних шляхів, пропонується тест на оборотність та/або пробне лікування за вказаний період:

- якщо є оборотність, або якщо лікування приносить користь, необхідно лікувати як астму;
- якщо є незначна оборотність та/або пробне лікування не приносить користі, необхідно розглянути тести на інші стани.

4. У дітей з вірогідністю ризику астми, у яких можливо проводити спірометрію і у яких немає ніяких доказів обструкції дихальних шляхів, необхідно розглянути тести на атопічний статус, бронхолітичну оборотність і, якщо можливо, бронхіальну гіперчутливість з метахоліном або фізичними вправами.**5. У дітей з вірогідністю ризику астми, які не можуть виконувати спірометрію, необхідно розглянути тести на атопічний статус та запропонувати пробне лікування за вказаний період:**

- якщо лікування приносить користь, лікувати, як астму;
- якщо лікування не приносить користі, необхідно припинити лікування астми, а також розглянути тести на інші стани і направити до спеціаліста.

Таблиця 4: Показання для направлення дітей до спеціаліста

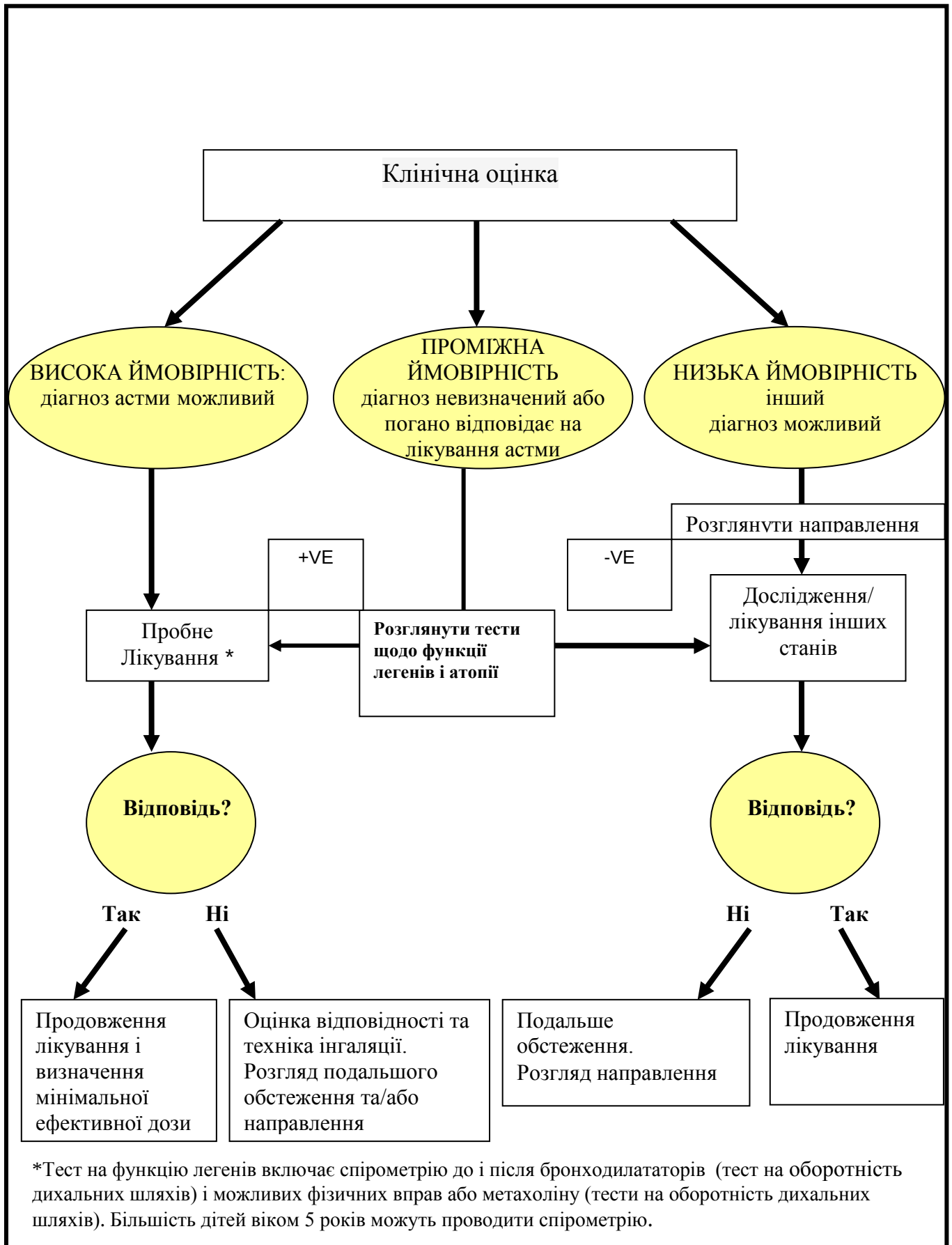
- | |
|--------------------------------------|
| ▪ Діагноз незрозумілий або сумнівний |
|--------------------------------------|

- Від народження є симптоми або існувала перинатальна проблема легенів
- Надмірне блювання або зригування
- Важкі інфекції верхніх дихальних шляхів
- Стійкий вологий або з мокротинням кашель
- Сімейний анамнез незвичайної хвороби грудної клітки
- Невдача вилікуватися
- Носові поліпи
- Несподівані клінічні дані, наприклад, осередкові ознаки, аномальний голос чи плач, дисфагія, стридор
- Відсутність відповіді на звичайне лікування (зокрема, ІКС понад 400 мкг/добу або часте застосування таблеток кортикостероїдів)
- Тривога батьків або потреба мати впевненість щодо діагнозу

Коментар робочої групи:

Діти з клінічними ознаками БА повинні бути направлені до спеціаліста - лікаря-дитячого алерголога, або при відсутності даного спеціаліста – до лікаря дитячого пульмонолога, який назначає базове лікування.

Рис.1 Звернення до лікаря дітей з підозрою на астму



2.4. ДІАГНОСТИКА У ДОРΟΣЛИХ

Діагноз бронхіальної астми засновується на розпізнанні характерної картини симптомів і ознак і відсутності іншого пояснення їх наявності (див. таблицю 5). Ключем повинен бути ретельний збір клінічного анамнезу. У багатьох випадках це дозволить поставити діагноз астми або вкаже на необхідність встановлення іншого діагнозу. Якщо астма дійсно ймовірна, анамнез повинен також досліджувати можливі причини, зокрема професійні.

Щодо потенційної потреби у тривалому лікуванні важливо навіть у відносно зрозумілих випадках спробувати отримати об'єктивне підтвердження діагнозу. Це повинно відбутися до початку лікування і залежить від упевненості в початковому діагнозі і тяжкості симптомів. Повторна оцінка і вимірювання можуть знадобитися перед отриманням підтверджуючих доказів.

Підтвердження залежить від демонстрації різної обструкції дихальних шляхів впродовж коротких періодів часу. Спірометрія, яка зараз стає більш доступною, краща для вимірювання піку видиху, оскільки вона дозволяє більш чітко визначити обструкцію дихальних шляхів, а результати менше залежать від зусиль. При наявності, їй потрібно віддавати перевагу (хоча певна підготовка потрібна для отримання надійних записів та інтерпретації результатів). Слід зазначити, що нормальні результати спірограми (або ПОШ_{вид}), отримані у безсимптомних пацієнтів, не виключають діагнозу астми.

Результати спірометрії також корисні, коли початкова історія та дослідження залишають невпевненість у діагнозі. У таких випадках диференційна діагностика і підхід до дослідження відрізняються у пацієнтів з і без обструкції дихальних шляхів (див. мал. 2 і табл. 6). У пацієнтів з нормальною або майже нормальною спірограмою за наявності симптомів потенційні диференціальні діагнози, в основному, нелегеневі^{71,72}; ці стани не відповідають на ІКС і бронхолітики. Навпаки, у пацієнтів з обструкцією на спірограмі питання полягає менше в тому, чи необхідне їм інгаляційне лікування, а більше в тому, яка форма і яка інтенсивність лікування повинні бути.

Інші тести на обструкцію дихальних шляхів, реактивність дихальних шляхів і запалення дихальних шляхів також можуть підтверджувати діагноз астми, але в якій мірі результати тестів змінюють ймовірність діагнозу астми не було чітко встановлено і не ясно, коли ці тести краще всього проводити.

Таблиця 5: Клінічні ознаки у дорослих, які впливають на ймовірність того, що епізодичні респіраторні симптоми виникають через астму

Особливості, які збільшують вірогідність розвитку астми
▪ Більш ніж один з наступних симптомів: задишка, ядуха, стиснення в грудях і кашель, особливо, якщо: ◇ симптоми погіршуються вночі і рано вранці ◇ симптоми у відповідь на вправи, вплив алергенів і холодне повітря ◇ симптоми після прийому аспірину або бета-блокаторів ▪ Атопічні розлади в анамнезі ▪ В анамнезі сімейна астма та/або атопічні розлади ▪ Поширеність хрипів, які вислуховуються при аускультатії грудної клітки ▪ Незрозуміло низькі ОФВ1 або ПОШ_{вид} (історичні чи послідовні показники) ▪ Незрозуміла еозинофілія периферичної крові

Особливості, які знижують вірогідність розвитку астми

- Відомі запаморочення, периферичні поколювання
- Хронічний кашель з мокротою при відсутності хрипів або задишки
- Повторні нормальні результати фізикальних обстежень грудної клітки при наявності симптомів
- Порушення голосу
- Симптоми тільки при застуді
- Тривала історія куріння (тобто > 20 блоків на рік)
- Серцеві захворювання
- Нормальна пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид) або спірометрія при симптомах *

* Нормальна спірограма / спірометрія у безсимптомних пацієнтів не виключає діагнозу астми. Повторні вимірювання функції легенів часто більш інформативні, ніж одноразова оцінка.

Коментар робочої групи:

Аспирин – торгова назва лікарського засобу ацетилсаліцилова кислота.

- ☒ Обґрунтуйте початковий діагноз на ретельній оцінці симптомів і вимірі обструкції потоку повітря:
- пацієнтів з високою вірогідністю розвитку астми направляйте на пробне лікування. Зарезервуйте подальші тести у тих, чия відповідь на пробне лікування залишає бажати кращого.
 - пацієнтів з низькою вірогідністю астми, чиї симптоми свідчать про альтернативний діагноз, відповідним чином обстежте і призначте лікування. Перегляньте діагноз астми у тих, хто не відповідає на лікування;
 - переважним підходом у пацієнтів з ймовірністю ризику астми є проведення подальших досліджень, у тому числі пробного лікування впродовж певного терміну до підтвердження діагнозу і визначення підтримуючого лікування.

D Спірометрія є кращим початковим тестом для оцінки наявності і ступеня тяжкості обструкції дихальних шляхів.

2.4.1. ПОДАЛЬШЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ВІРОГІДНІСТЮ РИЗИКУ АСТМИ

Пацієнти з обструкцією дихальних шляхів

Дослідження варіабельності ОФВ1, ПОШвид, легеневих об'ємів, газообміну, гіперреактивності дихальних шляхів і запалення дихальних шляхів мають обмежене значення в розрізненні пацієнтів з встановленою обструкцією повітропровідних шляхів через астму від тих, у кого обструкція дихальних шляхів пов'язана з іншими станами⁷³⁻⁷⁶. Пацієнти можуть мати більше, ніж одну причину обструкції дихальних шляхів, що ускладнює тлумачення будь-якого тесту. Зокрема, бронхіальна астма і хронічна обструктивна хвороба легенів (ХОЗЛ) можуть зазвичай співіснувати.

- ☒ Запропонуйте пацієнтам з обструкцією дихальних шляхів і вірогідністю ризику астми тест зворотності та/або пробне лікування впродовж певного періоду:
- якщо є значна оборотність або якщо пробне лікування дійсно приносить користь, розглядайте це як астму
 - якщо є незначна оборотність і пробне лікування не принесло користі, розгляньте тести на альтернативні стани.*

Коментар робочої групи:

Відсутність зворотності бронхіальної обструкції не свідчить про відсутність бронхіальної астми. Це може бути внаслідок доброго контролю захворювання або навпаки, при поганому контролі, коли пацієнт часто і багато застосовує бронхолітики короткої дії, а

саме бет 2-агоністи, до яких може розвинутихся тахіфілаксія. В останньому випадку рекомендується провести лікування кортикостероїдами, після чого повторити дослідження.

Пацієнти без обструкції дихальних шляхів

У пацієнтів з нормальною або майже нормальною спірограмою корисніше знайти докази гіперреактивності дихальних шляхів та/або запалення дихальних шляхів^{71,77-79}. Ці тести є чутливими, тому нормальні результати дають переконливі докази проти діагнозу астми.

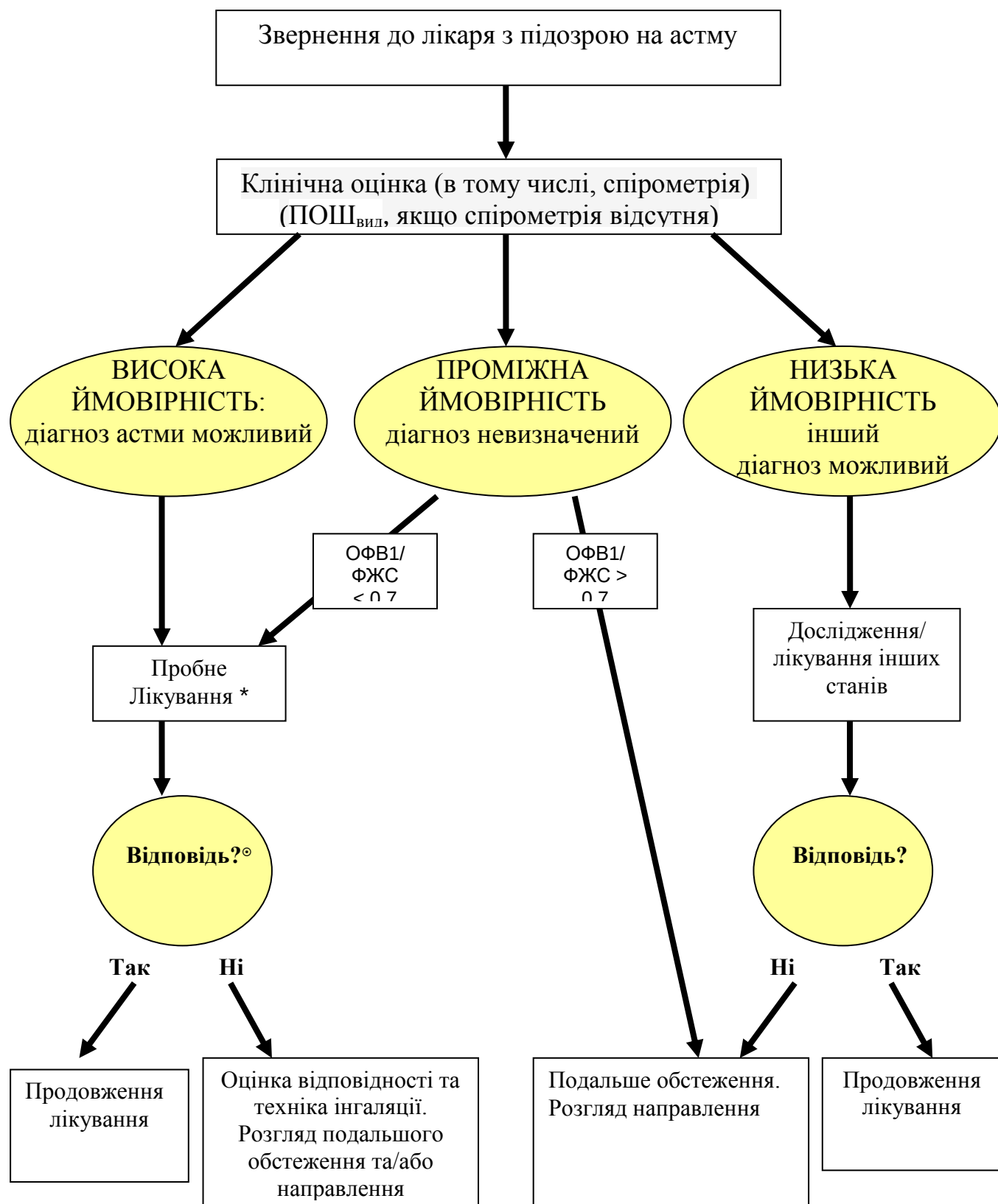
Коментар робочої групи:

Тести на виявлення гіперреактивності дихальних шляхів (ГДШ) – інгаляційні тести з гістаміном, метахоліном, ацетилхоліном, дозволяють виявити ГДШ, що виражається в падінні ОФВ1 на $\geq 20\%$ відносно вихідного рівня після інгаляції певної концентрації гістаміну, АЦХ, тощо. На сьогодні в Україні бронхопровокаційні тести з вищезазначеними препаратами в робочому порядку не застосовуються, у світі - загальна практика.

- ☒ У пацієнтів без ознак обструкції дихальних шляхів і з вірогідністю ризику бронхіальної астми проведіть подальші дослідження* перед початком лікування.

* Див розділ 2.5 для отримання більш докладної інформації про подальші тести

Рис.2 Звернення до лікаря з підозрою на астму у дорослих



* Див. п.2.5.1

Ⓢ Див. Таблицю 6

Таблиця 6 Диференційна діагностика астми у дорослих за наявності або відсутності обструкції дихальних шляхів (ОФВ₁/ФЖС < 0.7)

Без обструкції потоку повітря
▪ Синдром хронічного кашлю ▪ Синдром гіпервентиляції ▪ Дисфункція голосових зв'язок ▪ Риніт ▪ Гастро-езофагеальний рефлюкс ▪ Серцева недостатність ▪ Фіброз легенів
З обструкцією потоку повітря
▪ ХОЗЛ ▪ Бронхоектаз* ▪ Вдихання чужородного тіла* ▪ Облітеруючий бронхіоліт ▪ Стеноз дихальних шляхів ▪ Рак легені ▪ Саркоїдоз *
* Може також пов'язуватися з необструктивною спірометрією

- ☒ Розгляньте проведення РГК у пацієнтів з атиповими або додатковими симптомами або ознаками. Додаткові дослідження, такі як повні тести функції легенів, еозинофілів крові, рівня IgE в сироватці і шкірні проби на алерген можуть мати значення у окремих пацієнтів.

Коментар робочої групи:

Рентген-дослідження при астмі проводиться з метою виключення інших захворювань легенів

Критерії для направлення до спеціаліста викладені у вставці 1.

Вставка 1: Критерії для направлення дорослих до спеціаліста

▪ Діагноз незрозумілий ▪ Несподівані клінічні дані (наприклад, потріскування, синдром барабанних паличок, ціаноз, захворювання серця) ▪ Нез'ясовна обмежувальна спірометрія ▪ Підозра на професійну астму ▪ Стійка задишка ▪ Монофонічні хрипи або стридор ▪ Значні системні ознаки (міалгія, жар, втрата ваги) ▪ Хронічне мокротиння ▪ Затемнення легенів на рентгені ▪ Значна еозинофілія в крові (> 1 x 10⁹ / л) ▪ Погана відповідь на лікування астми ▪ Тяжке загострення астми
--

2.5. ПОДАЛЬШІ ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ МОЖУТЬ БУТИ КОРИСНИМИ У ПАЦІЄНТІВ З ВІРОГІДНІСТЮ РИЗИКУ АСТМИ

Три дослідження розглядали тести для того, щоб відрізнити пацієнтів з бронхіальною астмою від тих пацієнтів, у яких їхні стани часто плутають з астмою^{71,77,79}. Ці дослідження дають основу для оцінки діагностичної цінності різних тестів. Таблиця 7 узагальнює чутливість та

специфічність різних висновків досліджень. Оскільки не всі дослідження включали пацієнтів з нелікованою астмою, ці значення можуть недооцінювати значення досліджень в клінічній практиці, де потрібно дослідити багато пацієнтів, перш ніж почати лікування. Діагностична цінність тестів також може бути більшою, коли виконують більше, ніж один тест або якщо у записах пацієнта є результати попередніх тестів функції легенів. Вибір тесту залежить від ряду факторів, включаючи серйозність симптомів і наявності тестів.

Альтернативним і перспективним підходом до класифікації захворювань дихальних шляхів є використання тестів, які краще виявляють пацієнтів, які можуть відповісти на терапію кортикостероїдами^{78,80}. Підвищені рівні еозинофілів мокротиння і збільшення концентрації видихуваного оксиду азоту (FENO) більш тісно пов'язані з відповіддю на кортикостероїди, ніж інші тести в різних клінічних установах^{78,81-83}. Також очевидно, що маркери еозинофільного запалення дихальних шляхів представляють цінність в моніторингу відповіді на кортикостероїдну терапію⁸⁴⁻⁸⁶. Потребується більше досвіду роботи з цими методами і більше інформації про довгострокову відповідь на кортикостероїди у пацієнтів, які не мають підвищених рівнів еозинофілів в мокротинні або FENO перш, ніж цей підхід може бути рекомендований.

Таблиця 7: Оцінка чутливості і специфічності результатів випробувань у дорослих з підозрою на астму і нормальних або майже нормальних показників спірометрії^{71,77,79}.

Тест	Нормальні рівні	Достовірність	
		чутливість	специфічність
Метахолін PC ₂₀	> 8 мг / мл	Висока	Середня
Непрямі проблеми *	варіюється	Середня	Висока
FENO	<25ppb	Висока	Середня
Еозинофіли мокротиння	<2%	Висока	Середня
ПЕП А% Н	<8 ** <20% ***	Низька	Середня

PC₂₀ = провокаційна концентрація мета холіну, необхідна для спричинення 20% зниження ОФВ₁.
 FENO = видихувана концентрація окису азоту. ПЕП А%Н = найвищий відсоток амплітуди пікової швидкості видиху.
 * тобто здійснювати виклик, вдихуваний манітол* у нелікованих пацієнтів **, з показниками двічі на день
 *** з чотирма або більше показників

2.5.1. ПРОБНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ТЕСТУВАННЯ ЗВОРОТНОСТІ

Пробне лікування бронходилататорами або ІКС у пацієнтів з невизначеним діагнозом повинно використовувати один або кілька об'єктивних методів оцінки. Використання показників спірометрії або ПОШ_{вид} в якості основного результату, що представляє інтерес, має обмежене значення у пацієнтів з нормальною або майже нормальною функцією легенів перед лікуванням, оскільки існує мало можливостей для помітного поліпшення. Одне дослідження показало, що чутливість позитивної відповіді на інгаляційні кортикостероїди, що визначається як > 15% покращення ПОШ_{вид}, становить 24%⁷⁹. Існують різні інструменти для оцінки контролю бронхіальної астми при оцінці відповіді на пробне лікування (див. таблицю 8).

Використання ОФВ₁ або ПОШ_{вид} як основного методу для оцінки зворотності або відповіді на пробне лікування може бути більш корисним у пацієнтів з встановленою обструкцією дихальних шляхів.

У дорослих більшість лікарів будуть застосовувати пробне лікування інгаляційним беклометазоном (або еквівалентом) 200 мкг двічі на день 6-8 тижнів. У пацієнтів зі значною обструкцією дихальних шляхів може спостерігатися деякий ступінь

2⁺2⁺

резистентності до ІКС⁸⁷, тому пробне лікування пероральним преднізолоном 30 мг на день впродовж двох тижнів переважніше.

Поліпшення $ОФВ_1 > 400$ мл при пробному лікуванні бета 2-агоністами або кортикостероїдами досить вагомо свідчить про діагноз астми. Незначні поліпшення $ОФВ_1$ менш показові⁷¹, і рішення про продовження лікування повинні ґрунтуватися на об'єктивній оцінці симптомів, використовуючи надійні інструменти (див. таблицю 8). Відміна пробного лікування може бути корисною у сумнівних випадках.

С **Оцініть $ОФВ_1$ (або ПОШвид) та/або симптоми:**

- до і після 400 мкг інгаляційного сальбутамолу у хворих з діагностичною невизначеністю і обструкцією дихальних шляхів на момент оцінки
- у інших хворих, або якщо є неповна відповідь на інгаляційний сальбутамол після або інгаляційного кортикостероїду (200 мкг беклометазону два рази на день, або іншого ІКС в еквівалентній дозі протягом 6-8 тижнів) або пероральний преднізолон (30 мг один раз на день протягом 14 днів).

2.5.2. МОНІТОРИНГ ПІКУ ШВИДКОСТІ ВИДИХУ

Слід реєструвати кращу із трьох спроб вимірювання ПОШвид. ПОШвид вимірюється наступним чином: треба зробити максимально повний видих (до рівня загальної ємкості легень) і максимально сильно і швидко (форсовано) видихнути (максимальна затримка перед форсованим видихом має бути не більше 2-х секунд)⁸⁸. При проведенні дослідження пацієнт може стояти або сидіти. Спершу робиться три вимірювання. Різниця між двома найбільшими значеннями ПОШвид має бути не більше 40 л/хвилину. Якщо більше – продовжувати вимірювання до тих пір, поки ця різниця не буде в межах відтворюваності (40 л/хвилину)⁸⁸.

ПОШвид найкраще використовувати для визначення варіабельності прохідності повітропровідних шляхів шляхом багатьох вимірювань, зроблених принаймні впродовж двох тижнів. Збільшену варіабельність можна помітити при порівнянні двох вимірювань протягом доби. Більш часті вимірювання призведуть до кращої оцінки⁸⁹, але така більша точність може досягатись за рахунок зниження комплаєнсу пацієнта⁹⁰.

Варіабельність ПОШвид краще розраховувати як різницю між найвищою і найнижчою ПОШвид, виражену у процентному відношенні від середньої або найвищої ПОШвид⁹¹⁻⁹³.

Верхня межа норми для амплітуди найвищого відсотку становить близько 20% при використанні чотирьох і більше показників ПОШвид, отриманих на день^{91,93,94}, але може бути нижчою при використанні показників, отриманих двічі на день⁹⁵. Епідеміологічні дослідження показали чутливість цього метода від 19% до 33% щодо виявлення астми, діагностованої лікарем^{92,96}.

Варіабельність ПОШвид може бути підвищена у пацієнтів зі станами, які часто плутають з астмою^{71,73}, тому специфічність аномальної варіабельності ПОШвид, ймовірно, буде меншою в клінічній практиці, ніж в популяційних дослідженнях.

Показники ПОШвид при частих вимірюваннях, зроблених на роботі і поза роботою дуже корисні, коли розглядається діагноз професійної астми (див. розділ 7.8). Існує комп'ютерний аналіз показників при розгляді професійного захворювання, який забезпечує індекс ефекту роботи⁹⁷.

- ☑ Показники піку швидкості видиху слід інтерпретувати з обережністю і з урахуванням клінічного контексту. Вони більш корисні для моніторингу хворих з встановленою астмою, ніж у встановленні початкового діагнозу.

2.5.3. ОЦІНКА РЕАКТИВНОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Тести на реактивність дихальних шляхів корисні в проведених дослідженнях, але не отримали широкого поширення в повсякденній клінічній практиці. Найбільш широко використовуваний метод вимірювання реактивності дихальних шляхів заснований на визначенні змін ОФВ₁, вимірюваних через певний після інгаляцій гістаміну або метахоліну у концентраціях, що збільшуються. Препарат може доставлятися через активований вдихом дозований інгалятор, або через небулайзер (при спокійному диханні) або за допомогою ручних розпилювачів⁹⁸. Відповідь зазвичай вимірюється кількісно як концентрація (або доза), потрібна для того, щоб викликати 20% зниження ОФВ₁ (ПК20 або ПД20), розраховане шляхом лінійної інтерполяції концентрації log або кривої доза-відповідь.

Дослідження у дорослих на основі популяції громади послідовно показують, що реактивність дихальних шляхів має однорідний розподіл між 90 і 95% у нормальної популяції, яка має ПК20 > 8 мг/мл при стимулюванні гістаміном або метахоліном (еквівалентно ПД20 > 4 мкмоль)^{92,99,100}. Цей показник має чутливість від 60 до 100% у виявленні астми, встановленої лікарем^{92,96,99,100}.

У пацієнтів з нормальними або майже нормальними показниками спірометрії оцінка реактивності дихальних шляхів значно краща, ніж при застосуванні інших тестів у диференціації пацієнтів з бронхіальною астмою від пацієнтів зі станами, які часто плутають з астмою (див. таблицю 6)^{71,77}. Навпаки, у пацієнтів з встановленою обструкцією дихальних шляхів тести на реактивність дихальних шляхів мають невелику цінність через низьку специфічність^{73,76}.

Коментар робочої групи:

Бронхопровокаційні тести є інформативними, але можуть бути небезпечними для пацієнта. Виходячи із безпеки пацієнта, вони мають проводитись в спеціалізованих центрах, обладнаних апаратурою та медикаментами для надання невідкладної та реанімаційної допомоги, спеціально навченим персоналом із чітким визначенням показань та протипоказань, дотриманням методики їх проведення, які мають можливість та навички на будь-якому етапі надати необхідну кваліфіковану медичну допомогу.

Інші потенційно корисні стимули констрикторів включають непрямі стимули, такі як: вдихання манітолу і фізичні вправи¹⁰¹. Позитивна відповідь на ці непрямі стимули (тобто > 15% зниження ОФВ₁) є специфічним показником астми, але ці тести менш чутливі, ніж тести з використанням метахоліну і гістаміну, особливо у пацієнтів, які пройшли тести під час лікування^{101,102}.

2.5.4. ТЕСТИ НА ЕОЗИНОФІЛЬНЕ ЗАПАЛЕННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Еозинофільне запалення дихальних шляхів може оцінюватися неінвазивно з використанням індукованого мокротиння для диференційного підрахунку еозинофілів або видихуваної концентрації окису азоту (FENO)^{103,104}. Підвищені показники еозинофілів в мокротинні (> 2%) або FENO (> 25 частин на мільярд при 50 мл/сек) спостерігаються у 70-80% хворих з нелікованою астмою^{74,103}. Жоден з показників не є специфічним для астми: 30-40% пацієнтів з хронічним кашлем^{82,105,106} і така ж пропорція з ХОЗЛ⁸¹ мають подібні результати. Є багато свідчень того, що оцінка еозинофільного запалення дихальних шляхів більш тісно пов'язана з позитивною відповіддю на кортикостероїди, ніж інші заходи, навіть у пацієнтів з іншим діагнозом, крім астми^{81,83,105}.

Досвід з індукованим мокротинням та FENO обмежується кількома центрами і потрібно провести більше досліджень, перш ніж робити будь-які рекомендації.

С У хворих з непевним діагнозом і з відсутністю доказів обструкції повітряного потоку при початковій оцінці необхідно провести тест на реактивність дихальних шляхів у міру можливості.

2.6. МОНИТОРИНГ АСТМИ

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Мета лікування бронхіальної астми – досягнення та підтримання контролю клінічних проявів захворювання протягом тривалого часу⁶⁴ з урахуванням безпечності терапії, потенційних побічних ефектів, вартості лікування, потрібного для досягнення цієї мети. Таким чином, оцінка контролю має включати не тільки контроль клінічних проявів (симптомів, нічних пробуджень через астму, кількість використаних бронхолітиків короткої дії в якості «швидкої допомоги», обмеження щоденної активності, функцію легенів), але також контроль майбутніх ризиків для пацієнта, таких як загострення, збільшення швидкості погіршення функції легенів, та побічні прояви терапії. В цілому, досягнення повноцінного контролю астми приводить до зменшення ризиків загострень⁶⁵. Однак, у певної частки хворих можуть зберігатись загострення незважаючи на адекватний контроль. У курців досягнення контролю викликає певні труднощі і вони залишаються в групі ризику щодо загострень⁶⁶.

У вставці 2 представлені клінічні характеристики контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої астми. Це робоча схема, заснована на сучасних поглядах. Доведено, що ця класифікація добре корелює з Астма Контроль Тестом⁶⁷ та із Настановами Доповіді Національної Панелі Експертів США^{68, 69}.

Коментар робочої групи:

Класифікація за станом контролю БА реально відображує стан хворого і потребу в збільшенні або зменшенні об'єму терапії, що проводиться. Оцінка контролю астми вміщує контроль клінічних проявів, факторів ризику розвитку загострень, погіршення вентиляційної функції легень, побічних проявів лікування. В цілому, добрий контроль астми призводить до зменшення ризику загострень.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011 Вставка 2

Рівні контролю астми

Характеристика	Контрольований перебіг (все нижченаведене)	Частковий контроль (будь-яка ознака може відмічатися у будь-який тиждень)	Неконтрольований перебіг
А. Оцінка поточного клінічного контролю (за останні 4 тижні)			
Денні симптоми	Немає (≤ 2 /тиждень)	> 2 /тиждень	≥ 3 ознаки часткового контролю наявні у будь-який тиждень
Обмеження активності	Немає	Будь коли	
Нічні симптоми/ пробудження з приводу БА	Немає	Будь коли	
Застосування бронхолітиків за потребою для зняття симптомів	Немає (≤ 2 /тиждень)	> 2 /тиждень	
ФЗД (ПОШвид. або ОФВ1)	Нормальні показники	< 80 % від необхідного або персонального кращого (якщо відомо)	

В. Оцінка майбутніх ризиків (ризиків загострень, нестабільності стану, швидкого погіршення функції легень, побічні ефекти). Ознаки, які асоціюються з підвищеним ризиком побічних проявів терапії в майбутньому: поганий контроль клінічних симптомів, часті загострення протягом останнього року спостереження, потреба в реанімаційних заходах з приводу БА, низький ОФВ₁, пасивне паління, високі дози протиастматичних препаратів.

Важкість астми.

Для хворих, які не отримували ІКС, згідно з рекомендаціями GINA попередніх переглядів, астма розділялась згідно з вираженістю симптомів, обмеження прохідності повітропровідних шляхів, варіабельності функції легень на 4 категорії: інтермітуюча, легка персистуюча, персистуюча помірної тяжкості або тяжка персистуюча, хоча ця класифікація часом помилково застосовувалась для хворих, що вже отримують терапію⁷⁹.

Важливо розуміти, що тяжкість астми визначається як тяжкістю захворювання, так і відповіддю на лікування⁸⁰. Таким чином, астма може супроводжуватись тяжкими симптомами, значною бронхообструкцією, але повністю контролюватись при застосуванні низьких доз препаратів. До того, тяжкість не є статичною ознакою астми у кожного окремого хворого, і може змінюватись із плином часу.

Коментар робочої групи:

При первинному контакті з хворим доцільно для визначення перебігу захворювання та стартової терапії застосовувати класифікацію БА за ступенем тяжкості, викладену в Наказі №128 від 19.03.2007 р. та в настанові GINA 2011 р. Згідно з цією класифікацією стан хворого визначається ступенем тяжкості перебігу БА. Так, **виділяють інтермітуючий (епізодичний) перебіг, персистуючий (постійний) перебіг: легкий, середньої тяжкості та тяжкий.**

Інтермітуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування

- Симптоми (епізоди кашлю, свистячого дихання, задишки) короткотривалі, виникають рідше 1 разу на тиждень протягом не менше 3 місяців;
- Короткотривалі загострення;
- Нічні симптоми виникають не частіше 2 разів на місяць;
- Відсутність симптомів, нормальні значення показників ФЗД між загостреннями;
- ОФВ₁ або ПОШ_{вид} ≥ 80 % від належних;
- Добові коливання ПОШ_{вид} або ОФВ₁ < 20 %.

Легка персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування:

- Симптоми виникають частіше, як мінімум 1 раз на тиждень, але рідше 1 разу на день протягом більше 3-х місяців;
- Симптоми загострення можуть порушувати активність і сон;
- Наявність хронічних симптомів, які потребують симптоматичного лікування майже щоденно;
- Нічні симптоми астми виникають частіше 2 разів на місяць;
- ОФВ₁ або ПОШ_{вид} ≥ 80 % від належних;
- Добові коливання ПОШ_{вид} або ОФВ₁ — 20–30 %.

Середньої тяжкості персистуюча бронхіальна астма

Клінічні симптоми до початку лікування

- Симптоми виникають щоденно;
- Загострення призводять до порушення активності і сну;
- Нічні симптоми астми виникають частіше 1 разу на тиждень;
- Необхідність у щоденному прийом бета2-агоністів короткої дії;
- ОФВ₁ або ПОШ_{вид} в межах 60–80 % від належних;
- Добові коливання ПОШ_{вид} або ОФВ₁ > 30 %.

Тяжка персистуюча бронхіальна астма

Наявність в значній мірі варіабельних тривалих симптомів, частих нічних симптомів, обмеження активності, тяжкі загострення.

Клінічні симптоми до початку лікування

- Незважаючи на лікування, що проводиться, відсутність належного контролю захворювання;
- Постійна наявність тривалих денних симптомів;
- Часті нічні симптоми;
- Часті, тяжкі загострення;
- Обмеження фізичної активності зумовлене БА;
- $ОФВ_1$ або $ПОШ_{вид} < 60\%$ від належних;
- Добові коливання $ПОШ_{вид}$ або $ОФВ_1 > 30\%$;
- Досягнення контролю БА може бути неможливим.

2.6.1. МОНІТОРИНГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

Біомаркери

2011

Дослідження у дітей показали, що рутинні серійні вимірювання піку експіраторного потоку ⁸³⁴⁻⁸³⁶ дихальних шляхів, гіперреактивності⁸³⁷ або видихуваного оксиду азоту (FENO)⁸³⁸⁻⁸⁴¹ не забезпечують додаткової користі

при додаванні до стратегії ведення пацієнтів на основі симптомів, оскільки нормальна функція легенів не завжди свідчить про добре контрольовану астму. Одне клінічне випробування, проте, повідомило, що 90-денне середнє сезонне 5% зниження пікового потоку асоціювалося з 22% збільшенням ризику загострення ($p=0,01$)⁸⁴² астми. В подальшому дослідженні дітей з астмою, які не приймали ІКС, діти з $ОФВ_1$ від 80% до 99%, 60% до 79% і $<60\%$ на 1,3; 1,8 і 4,8 мали більшу вірогідність серйозних загострень астми в наступні чотири місяці в порівнянні з дітьми з $ОФВ_1 \geq 100\%$ ⁸⁴³.

2011

Невелике проспективне обсерваційне дослідження 40 дітей показало, що серійні вимірювання FENO та/або еозинофілії мокротиння можуть призвести до зниження дози інгаляційних кортикостероїдів (ІКС)⁸⁴⁴. Ще одне невелике дослідження 40 дітей показало, що підвищення FENO є передвісником рецидиву

після припинення ІКС⁸⁴⁰. Кількість дітей, залучених у дослідження зниження та відміни ІКС, невелика, тому результати слід інтерпретувати з обережністю, поки вони не будуть відтворені у більших базах даних.

Необхідне краще розуміння природної мінливості біомаркерів, незалежно від астми, а також необхідні дослідження, щоб встановити, чи можна виявити підгрупи пацієнтів, у яких лікування, кероване біомаркерами, є ефективним. У таблиці 8 узагальнено методологію, характеристики вимірювань і тлумачення деяких з перевірених інструментів, що використовуються для оцінки симптомів і інших аспектів астми.

Клінічні питання

При оцінці контролю астми відповіді на таке загальне питання, як "Як у тебе астма сьогодні?", швидше за все, буде неспецифічною "у мене все нормально". Використання закритих питань, таких, як "Ви користуєтесь своїм синім інгалятором щодня?", швидше за все дасть більше корисну інформацію. Як і при будь-якому хронічному захворюванні дитинства, належною практикою є контроль росту дитини з діагнозом астми принаймні щорічно.

2011

☒ При оцінці контролю за астмою використовуйте закриті питання.

☒ Необхідно контролювати ріст дитини хворої на астму (зріст, центильну вагу) принаймні щорічно.

☒ Лікарі повинні знати, що найкращим провісником майбутнього загострення є поточний контроль.

2.6.2. МОНІТОРИНГ АСТМИ У ДОРΟΣЛИХ

У більшості пацієнтів з астмою моніторинг симптомів є адекватним. Пацієнти, у яких контроль симптомів досягнуто завдяки лікуванню, мають низький ризик загострення¹⁰⁷.

2011

Пацієнти з поганою функцією легенів і з історією загострень у попередньому році можуть бути схильні до ризику майбутніх загострень при заданому рівні симптомів.



Ретельний моніторинг людей з поганою функцією легенів і з історією загострень у попередньому році повинні бути розглянуті.

2011

У двох невеликих дослідженнях, заснованих на популяції госпіталізованих хворих, одне з яких включає лише пацієнтів з тяжкою астмою та тяжкою для лікування астмою, стратегія лікування, яка контролювала еозинофільне запалення дихальних шляхів, привела до зменшення загострень⁸⁴⁻⁸⁶. Стратегія, яка контролювала гіперреактивність дихальних шляхів, вміщувала застосування набагато більшої дози ІКС та загострення були не на багато меншими¹⁰⁸. Необхідні додаткові дослідження, перш ніж ці стратегії можуть бути рекомендовані для широкого застосування.

У таблиці 8 наведено методологію, характеристики вимірювань та інтерпретацію деяких з надійних інструментів, які використовуються для оцінки симптомів та інших аспектів астми. Деякі виміри надають інформацію більше про майбутні ризики і потенційні відповіді на кортикостероїди (наприклад, еозинофіли мокротиння, реактивність дихальних шляхів і FENO), ніж про безпосередньо клінічний контроль. Зниження ризиків, наприклад, зведення до мінімуму майбутніх побічних ефектів, таких як загострень, є важливим завданням ведення астми

2011

У деяких пацієнтів спостерігається прискорене зниження функції легенів щодо ОФВ₁; фактори ризику і стратегії лікування цих пацієнтів погано визначені. Подальші дослідження в цій галузі є важливим пріоритетом.

2011



При оцінці контролю астми у дорослих задавайте конкретні питання, такі, як "Скільки днів на тиждень ви використовуєте ваш інгалятор «швидкої допомоги»?"

2.6.3. МОНІТОРИНГ ДІТЕЙ В ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

2011

Моніторинг астми найкраще здійснювати в первинній ланці охорони здоров'я шляхом звичайного клінічного огляду, принаймні щорічно (Див. 8.1.2).



Фактори, які повинні контролюватися і записуватися, включають:

- дані про симптоми, наприклад, тест з контролю астми у дітей, опитувальник з контролю астми
- загострення, застосування пероральних кортикостероїдів і час відсутності в школі/догляду через астму з моменту останньої оцінки
- інгаляційна техніка (див. розділ 5)
- дотримання (див. розділ 9.2), яке може оцінюватися шляхом аналізу частоти виписування рецепту
- наявність і використання плану самолікування/індивідуального плану дій при астмі (див. розділ 9.1)
- вплив тютюнового диму
- ріст (зріст і центильна вага).

2.6.4. МОНІТОРИНГ ДОРΟΣЛИХ У ПЕРВИННІЙ ЛАНЦІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Астму найкраще контролювати в первинній ланці охорони здоров'я звичайним клінічним оглядом, принаймні щорічно (див. розділ 8.1.2).



Фактори, які повинні бути перевірені і записані, включають:

- контроль симптоматичної астми: найкраще оцінювати за допомогою директивних питань, таких як "три питання" ККЛ¹⁰⁹ або опитувальника з контролю астми або тесту з контролю астми (див. табл. 8), оскільки неспецифічні питання можуть недооцінювати симптоми
- функцію легенів, оцінювану спірометрією або ПОШ_{вид.} Знижена функція легенів, порівняно з раніше зареєстрованими показниками, може вказувати на бронхоспазм або тривале зниження легеневої функції, і повинна спонукати до проведення детальної оцінки. Пацієнти з незворотною обструкцією дихальних шляхів можуть мати підвищений ризик розвитку загострень.
- загострення, застосування пероральних кортикостероїдів і час відсутності на роботі чи навчанні з моменту останньої оцінки
- інгаляційну техніку (див. розділ 5)
- дотримання (див. розділ 9.2), яке може оцінюватися шляхом аналізу частоти виписування рецепту
- залежність від бронходилататорів, яку можна оцінювати шляхом аналізу частоти виписування рецепту
- наявність і використання плану самолікування/індивідуального плану дій при астмі (див. розділ 9.1)

Таблиця 8: Резюме інструментів, які можуть застосовуватися для оцінки астми

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
Спірометрія ^{110,111}	Широко доступна. Дозволяє чітко демонструвати обструкцію дихальних шляхів. ОФВ ₁ в більшості випадків не залежить від зусиль і високо відтворюваний. Менш вживана при тяжкому загостренні астми. Оцінює лише один аспект хвороби. Може бути проведена у дітей віком 5 років	Нормальні межі широко доступні і надійні. У короткі терміни (20 хв.) 95% повторних вимірювань ОФВ ₁ <160 мл; ФЖЕЛ <330 мл, незалежно від початкових показників	Добре підходить для тестування зворотності через короткий та тривалий проміжок часу у дорослих з уже існуючою обструкцією дихальних шляхів. збільшення ОФВ ₁ > 400 мл після бронходилататорів із значною вірогідністю свідчить про астму у дорослих. Показники зазвичай в межах норми у дорослих та

2011

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
			дітей з астмою.
Вимірювання ПОШ _{вид} 92112,83488,91-836	Широко поширений і простий метод. Застосовується в різних обставинах, в тому числі при тяжкому загостренні астми. Варіабельність ПОШ_{вид} може бути визначена згідно з результатами домашніх вимірювань у більшості пацієнтів. ПОШ_{вид} залежить від зусиль, і не такий відтворюваний показник, як ОФВ₁.	Нормальні межі ПОШ_{вид} широкі, а наявні на даний час нормативні таблиці застаріли і не беруть до уваги етнічну різноманітність. Зміна ПОШ_{вид} має більше значення, ніж абсолютний показник. Збільшення ПОШ_{вид} > 60 л/хв є найкращим критерієм для визначення зворотності. Нормальний діапазон варіабельності ПОШ_{вид} визначається як амплітуда відсотка найбільших значень і коливається в межах <8% і <20%. Ймовірно, залежить від кількості щоденних вимірювань та ступеня тренуваності пацієнта.	Корисний для тестування зворотності протягом короткого та довгого проміжку часу у дорослих з уже існуючою обструкцією повітря прохідних шляхів. Не доведено, що моніторинг ПОШ_{вид} покращує контроль над бронхіальною астмою на додаток до оцінки симптомів у дорослих і дітей. Може бути деяка користь у дорослих пацієнтів з більш важким захворюванням і у пацієнтів з поганим розумінням бронхоспазму.
Три запитання Королівського коледжу лікарів (ККЛ) ¹⁰⁹	Так/ні або послідовні відповіді на наступні три запитання: За останній тиждень (або місяць) 1. Чи були у вас проблеми зі сном через ваші симптоми астми (у тому числі через кашель)? 2. Чи були у вас ваші звичайні симптоми астми	Відповіді не на всі питання узгоджуються з контрольованою астмою.	Не добре перевірені у дорослих. Не затверджені у дітей. Простота приваблює для використання в повсякденній клінічній практиці.

2011

2011

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
	вдень (кашель, хрипи в грудях, здавленість у грудях або задишка)? 3. Чи ваша астма заважала вашій звичайній діяльності (наприклад, по дому, роботі/школі і т.д.)?.		
 Опитувальник з контролю над астмою (АСQ) ^{113-115,845}	Відповіді на 7 запитань, 5 з яких стосуються симптомів, 1 – невідкладного лікування і 1 – ОФВ ₁ . Відповідь зазвичай оцінює стан за попередній тиждень. Затверджено скорочений опитувальник лише на п'ять запитань про симптоми.	Добре контрольована $\leq 0,75$, неадекватно контрольована $\geq 1,5$. 95% діапазон для повторного вимірювання $\pm 0,36$. Мінімально важлива різниця 0,5.	Добре підтверджений у дорослих і у дітей старше 5 років Складна система оцінок з сильними відхиленнями щодо симптомів. Може використовуватися для оцінки відповіді на тривале пробне лікування. Скорочений опитувальник на 5 запитань, ймовірно, найкращий для тих, у кого нормальні або близькі до норми показники ОФВ ₁
 Тест з контролю астми (АСТ) ^{116, 117}	Відповідь на 5 запитань, 3 з яких пов'язані з симптомами, 1 – з використанням препаратів і 1 – з загальним контролем. 5- бальна оцінка відповідей.	Добре контрольована 20-24; слабо контрольована 25. Внутрішньогруповий коефіцієнт кореляції 0,77. 95% діапазон для повторного вимірювання і мінімально клінічно важлива різниця не визначена.	Добре підтверджений у дорослих і дітей у віці старше 3-х років (Тест з контролю астми у дітей віком від 4 до 11 років). Може бути використаний для оцінки відповіді і

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
			довгострокового пробного лікування, особливо у пацієнтів з нормальними або майже нормальними показниками спірометрії. 95% діапазон для повторного вимірювання і мінімальну клінічно важливу різницю необхідно буде визначити.
Міні опитувальник з якості життя при астмі (AQLQ) 114,118, 846	Відповіді на 15 запитань з 4 областей (симптоми, обмеження діяльності, емоційна функція та подразники навколишнього середовища). Відповідь зазвичай дається за попередні 2 тижні. Тісно пов'язана з більшим опитувальником на 32 пункти з якості життя при астмі. Педіатричний опитувальник з якості життя при астмі (PAQLQ) має 23 запитання у кожному з сімома можливими відповідями.	95% діапазон для повторного вимірювання $\pm 0,36$. Мінімальна важлива різниця 0,5. Бали зазвичай повідомляються як середній бал відповідей в чотирьох областях з балами між 1 і 7, чим вищий бал, тим краща якість життя.	Добре перевірений опитувальник з якості життя. Може бути використаний для оцінки відповіді на довготривале пробне лікування. AQLQ затверджений для дорослих, а PAQLQ затверджений для Дітей від 7 до 17 років
Реактивність дихальних шляхів 108	Тест проводиться тільки в окремих закладах вторинного	Нормальний метахоліном PC20 > 8 мг/мл.	Широко не використовується для контролю


 2011


 2011

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
2011 2011	рівня медичної допомоги. Чутливий до змін (зокрема, непрямих подразників, таких як інгаляційний манітол). Менший максимальний ефект, ніж ОФВ₁ і ПОШ_{вид.} Не застосовується у пацієнтів з порушенням функції легенів (тобто прогнозований ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 і ОФВ₁ <70%).	95% діапазон для повторного виміру $\pm$ 1,5-2 подвоєння дози	захворювання та оцінки відповіді на лікування. Не доведено, що регулярний моніторинг поліпшує контроль астми у дітей.
2011 2011 2011	Видихуваний оксид азоту (FENO) ^{78, 85, 103, 119, 120 840 844,} Збільшується доступність на вторинному рівні медичної допомоги. Моніторинг досі досить дорогий, хоча очікується, що ця технологія стане дешевшою і більш широко поширеною. Виміри можуть бути отримані у майже всіх дорослих і у більшості дітей старше 5 років. Результати отримуються негайно. Досить близький зв'язок між FENO і еозинофілним запаленням дихальних шляхів, яке не залежить від статі, віку, атопії і інгаляційних	Нормальний рівень <25 частин на мільярд у дітей при видихуваному потоку 50 мл/сек. 95% рівень для повторного вимірювання 4 ppb > 50 ppb є високо прогностичним показником еозинофільного запалення дихальних шляхів і позитивною відповіддю на кортикостероїдну терапію. <25 ppb є високо прогностичним щодо відсутності і поганої відповіді на кортикостероїди або успішне зниження терапії кортикостероїдами	Підвищений рівень FENO (> 50 частин на мільярд у дорослих і > 25 частин на мільярд у дітей) прогнозує позитивну відповідь на кортикостероїди. Докази того, що тести FENO можуть бути використані для того, щоб лікування кортикостероїдами було змішаним. Протоколи з діагностики та моніторингу не були чітко визначені і багато ще належить зробити.

2011

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
	кортикостероїдів. Зв'язок втрачається у курців. Не тісно пов'язується з іншими вимірами захворюваності астми.		Низький FENO (<25 частин на мільярд у дорослих; <20 частин на мільярд у віці до 12 років) може грати певну роль у виявленні хворих, у яких можна безпечно знизити дозу кортикостероїдів.
Диференційні показники еозинофілів у індукованому мокротинні ⁸³ 84,121,122,844	Доступно тільки в спеціалізованих центрах, хоча техніка широко доступна і дешева. Інформація доступна у 80-90% пацієнтів, хоча негайні результати не надаються. Еозинофіли мокротиння не тісно пов'язані з іншими вимірюваннями щодо захворюваності на астму.	Нормальний рівень <2%; 95% показник для повторного вимірювання $\pm$ 2-3 рази.	Тісний зв'язок між підвищенням еозинофілів в мокротинні і відповіддю на кортикостероїди у дорослих. Використання показників еозинофілів в мокротинні для керування кортикостероїдною терапією знижує загострення у дорослих пацієнтів з важким захворюванням. Одне дослідження показало користь у дітей використання показників еозинофілів у мокротинні для керування зниження ІКС і FENO.

2011

2011

Вимірювання	Методологія	Характеристики вимірів	Коментарі
-------------	-------------	------------------------	-----------

Необхідні дослідження для розробки таблиці стратифікації ризику загострення на основі цих даних. Вони могли б полегшити взаємозв'язок між пацієнтами та медичними працівниками і призвести до кращих результатів, як це було показано при захворюванні коронарних артерій.

Коментар робочої групи.

Вважаємо за доцільне наведення наступних інструментів для оцінки астми.

Тест контролю астми (Asthma Control Test – ACT; www.asthmacontrol.com)

Як часто протягом останніх 4-х тижнів астма заважала Вам виконувати звичайний об'єм роботи (на роботі, на навчанні або вдома)?	1=увесь час 2=дуже часто 3=іноді 4=зрідка 5=ніколи
Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви відмічали у себе утруднене дихання?	1=частіше, ніж 1 раз на день 2=1 раз на день 3=від 3 до 6 разів на тиждень 4=1-2 рази на тиждень 5=жодного разу
Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви прокидались вночі або раніше, ніж звичайно, через симптоми астми (свистячого дихання, кашлю, утрудненого дихання, відчуття стиснення в грудях або болі в грудях)?	1= ≥ 4 ночі за тиждень 2=2-3 ночі за тиждень 3=раз на тиждень 4=1-2 рази 5=жодного разу
Як часто протягом останніх 4-х тижнів Ви використовували інгалятор “швидкої допомоги” або небулайзер (такі як сальбутамол)?	1= ≥ 3 рази на день 2=1-2 рази на день 3=2-3 рази на день 4= ≤ 1 рази на тиждень 5=жодного разу
Як би Ви оцінили, наскільки Вам вдалося контролювати астму протягом останніх 4-х тижнів?	1=зовсім не вдалось 2=погано 3=в деякій мірі 4=добре 5=повністю вдалось контролювати
Загальна оцінка (сума балів)	

Трактовка результатів:

- ≤ 15 балів – відсутність контролю БА
- 16-18 балів – частковий контроль
- ≥ 20 балів – добрий контроль.

Опитувальник контролю над астмою (Asthma Control Questionnaire – ACQ);
<http://www.qoltech.co.uk/acq.html>:

В середньому, як часто протягом останнього тижня Ви прокидались внаслідок симптомів астми?	0=не прокидався 1=дуже рідко 2=рідко 3=декілька разів 4=багато разів 5=дуже багато разів
--	---

	6=не міг спати через астму
В середньому, наскільки тяжкими були симптоми астми, коли Ви прокидались вранці протягом останнього тижня?	0=симптомів не було 1=дуже слабкі симптоми 2=слабкі симптоми 3=помірні симптоми 4=доволі сильні симптоми 5=сильні симптоми 6=дуже сильні симптоми
В цілому, наскільки Ви були обмежені у своїх професійних та повсякденних заняттях?	0=зовсім не обмежений 1=трошки обмежений 2=незначно обмежений 3=помірно обмежений 4=значно обмежений 5=дуже обмежений 6=повністю обмежений
В цілому, чи була Вас задишка через астму протягом останнього тижня	0=задишки не було 1=дуже невелика задишка 2=невелика задишка 3=помірна задишка 4=доволі сильна задишка 5=сильна задишка 6=дуже сильна задишка
В цілому, який проміжок часу протягом останнього тижня у Вас були хрипи в грудях?	0=хрипів не було 1=дуже рідко 2=рідко 3=іноді 4=значний проміжок часу 5=переважний проміжок часу 6=увесь час
В середньому, протягом останнього тижня, скільки доз бронхолітика короткої дії Ви робили щодня (1 доза=1 інгаляція)?	0=жодної 1=зазвичай 1-2 дози 2=зазвичай 3-4 дози 3=зазвичай 5-8 доз 4=зазвичай 9-12 доз 5=зазвичай 13-15 доз 6=зазвичай ≥ 16 доз
ОФВ1 від повинного (заповнює лікар)	0>95 1=95-90% 2=89-80% 3=79-70% 4=69-60% 5=59-50% 6<50%
Середній бал (суму поділити на 7)	

Трактовка результатів:

- Середній бал $\leq 0,75^*$ – добрий контроль,
- $\geq 1,5$ – частковий контроль.
- середній бал ACQ 0,76-1,4 – на сьогодні невизначено щодо доброго контролю БА.

Клінічна настанова *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA, 2011* рекомендує також використання Шкали оцінки контролю БА (Asthma Control Scoring System) та опитувальника оцінки ефективності терапії астми ATAQ.

Шкала оцінки контролю БА (Asthma Control Scoring System): відображує ступінь контролю (на скільки відсотків контролювалось захворювання) протягом останнього тижня:

	25%	20%	15%	10%	5%	Результат
Денні симптоми (днів за тиждень)	0	1-3	4-6	7	тяжкі	
Нічні симптоми (ночей за тиждень)	0	зрідка	1-3	4-7	тяжкі	
Кількість доз бета 2агоністів (за тиждень)*	0	1-3	4-6	1-3 днів/тиждень	≥4 днів/тиждень	
Обмеження фізичної активності	немає	дуже незначне	незначне	помірне	значне	
*не враховуючи застосування 1 дози/день перед фізичним навантаженням				Клінічний бал (A)		

	100%	80%	60%	40%	20%	Результат
ПОШвид, % від: Належного ☐ Персонально кращого ☐	≥90	80-89	70-79	61-69	≤ 60	
ОФВ1, % від: Належного ☐ Персонально кращого ☐	≥90	80-89	70-79	61-69	≤ 60	
Δ ПОШвид., протягом дня, %: (ПОШвид.макс.- ПОШвид.мін)/ ПОШвид.макс x 100	≤ 10	11-15	16-20	21-24	≥25 днів/тиждень	
Функціональний бал(В)*						
* розділити на кількість використаних пунктів						

Еозинофілія мокроти:	100%	80%	60%	40%	20%	Результат
% еозинофілів в мокроті	0	<2	2-5]	5-8]	>8	
Бал запалення (C)						

Результат	[A () + B() + C()]/N**	
-----------	------------------------	--

N** - кількість секцій, що використовувались.

Опитувальник оцінки ефективності терапії астми (the Asthma Therapy Assessment Questionnaire – ATAQ; www.ataqinstrument.com)

1) Впродовж останніх 4-х тижнів:

а. чи пропустили Ви роботу, відвідування школи або чи відчували обмеження щоденної активності через астму?

Так = 1 бал, Ні =0 балів, не впевнений = 1 бал.

б. чи прокидались Ви через астму?

Так = 1 бал, Ні =0 балів, не впевнений = 1 бал.

с. на Вашу думку, БА у Вас знаходиться під контролем?

Так = 0 балів, Ні =1 бал, не впевнений = 1 бал.

2) Чи використовували Ви інгалятор для “швидкої допомоги” для зняття симптомів астми впродовж останніх 4-х тижнів?

Так ☐ Ні ☐ Не впевнений (-на) ☐

Якщо так, яка була максимальна кількість вдихів за день протягом останніх 4 тижнів?

0=0 балів, 1-4 вдихи =0 балів; 5-8 вдихів*, 9-12 вдихів*, > 12 вдихів =1 бал.

Сума балів може складати від 0 до 4-х, більш високе значення свідчить про більші проблеми із контролем астми. Якщо значення ≥ 1 – контроль захворювання не такий добрий, як він міг би бути. Візьміть Ваші результати із собою при наступному візиті до лікаря для того, щоб обговорити їх.

*Ці цифри відображають поріг нижче, ніж був використаний в дослідженнях з валідації ATAQ для виявлення потенційних проблем щодо контролю астми. Дана модифікація опитувальника була розроблена для того, щоб стимулювати пацієнтів та лікарів обговорювати призначення та хід лікування при астмі.

3. Немедикаментозне лікування

Існує поширена думка серед пацієнтів і тих, хто опікується хворими на астму, що є численні екологічні, харчові та інші тригери астми, і що уникання цих тригерів покращить стан пацієнта і знизить потребу в медикаментозній терапії. Недоліки в знаннях пацієнтів, батьків або осіб, які здійснюють догляд, щодо екологічних тригерів може поставити під загрозу узгодженість із рекомендованою медикаментозною терапією. Докази того, що немедикаментозна терапія ефективна, важко отримати, необхідне проведення добре контрольованих випробувань з втручань.

У цьому розділі розглядаються:

1. Первинна профілактика – втручання, розпочаті ще до початку хвороби, які призначені для зменшення захворюваності на цю хворобу.
2. Вторинна профілактика – втручання, розпочаті після початку хвороби, щоб зменшити її вплив.

3.1. ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА

Докази зі стратегії первинних втручань ґрунтуються переважно на обсерваційних дослідженнях, хоча деякі з них були перевірені експериментальними методами. Багато з них багатогранні, і може бути важко відокремити один ефект або втручання від інших.

3.1.1. УНИКНЕННЯ АЕРОАЛЕРГЕНІВ

Вплив високих рівнів алергену кліща домашнього пилу в дитинстві асоціюється з підвищеною ймовірністю сенсibilізації до кліщів домашнього пилу до три- семирічного віку¹²³. Сенсibilізація до кліщів домашнього пилу є важливим фактором ризику розвитку астми^{124,125}. Кілька досліджень показали, що вплив кліщів домашнього пилу у ранньому дитинстві збільшує ризик розвитку астми^{126, 127}. Дослідження у Великобританії показали, що високі рівні кліщів домашнього пилу і вплив алергенів котів у ранньому віці збільшують ризик сенсibilізації IgE і астми у 5-річному віці з деяким згасанням при високих рівнях впливу, але були значущі взаємодії зі спадковістю і терміном народження¹²⁸.

Результати досліджень втручань зі зниження впливу кліщів домашнього пилу суперечливі. Багатогранне канадське дослідження втручань показало зниження поширеності випадків астми, діагностованих лікарем, але не інших алергічних захворювань, позитивних шкірних проб або гіперреактивності бронхів¹²⁹; інші показали відсутність ефекту на будь-яку алергічну сенсibilізацію або симптоми алергічного захворювання¹³⁰. В одному з досліджень, проведених у Великобританії, перші результати екологічних маніпуляцій починалися на ранніх термінах вагітності і концентрувалися, головним чином, на уникненні кліщів домашнього пилу. Це дослідження показало зниження деяких респіраторних симптомів на першому році життя¹³¹. Наступні результати показали, парадоксальний ефект підвищення алергії, але кращої функції легенів у групі втручання¹³².

Значні відмінності в методології цих досліджень не виключають об'єднання даних або проведення мета-аналізів.

Уникнення кліщів домашнього пилу може зменшити вплив низки інших факторів, включаючи ендотоксин. Епідеміологічні дослідження показують, що тісний контакт з кішкою або собакою в ранньому віці може зменшити подальше поширення алергії і астми^{133,134}. Це поставило питання про те, що сильний вплив алергенів домашніх тварин призводить до значної толерантності або збільшення впливу ендотоксину та інших мікробних продуктів як компоненту "гігієнічної гіпотези".

Відсутність переконливих доказів щодо користі від уникнення домашніх аероалергенів не представляє можливим рекомендувати його як стратегію з профілактики астми у дітей.

3.1.2. УНИКНЕННЯ ХАРЧОВИХ АЛЕРГЕНІВ

Сенсибілізація до харчових продуктів, зокрема, яєць, часто передуює розвитку аероалергії, а потім астми¹³⁵. Не було показано, що уникнення харчових алергенів під час вагітності і після народження попереджає подальший розвиток астми¹³⁶. Уникнення алергенів під час вагітності може несприятливо вплинути на матір і, можливо, на живлення плоду¹³⁷. Вплив високих доз харчових алергенів під час вагітності може знизити ступінь наступної сенсибілізації шляхом індукції переносимості¹³⁸. 1+

В За відсутності будь-яких доказів користі та з урахуванням потенційного розвитку побічних ефектів, уникнення матір'ю харчових алергенів під час вагітності та лактації не рекомендується в якості стратегії для профілактики астми у дітей.

3.1.3. ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ

Систематичний огляд обсерваційних досліджень грудного годування для профілактики алергії вказує, що воно ефективне для всіх дітей, незалежно від алергічної спадковості. Профілактичний ефект більше виражений у немовлят груп високого ризику за умови, що їх годували груддю принаймні чотири місяці¹³⁹. Проте, не всі дослідження показали користь. У великій когорті новонароджених не був показаний захисний ефект від алергії і астми, а навіть показано збільшення ризику¹⁴⁰. 2+

Обсерваційні дослідження мають потенціал бути збитими з толку, наприклад, більш високими рівнями годування груддю у атопічних сім'ях, і з урахуванням цього сукупність доказів на користь грудного вигодовування як превентивної стратегії.

С Грудне вигодовування слід заохочувати, оскільки воно має багато переваг і може мати потенціал захисного ефекту від ранньої астми.

3.1.4. МОДИФІКОВАНІ ДИТЯЧІ МОЛОЧНІ СУМІШІ

Випробування модифікованих молочних сумішей не включали тривале спостереження для встановлення того, чи мають вони якийсь вплив на астму. Кокранівський огляд виявив протиріччя у даних, а також методологічні проблеми серед досліджень, які означають, що гідролізовані формули в даний час не можна рекомендувати як частину стратегії з профілактики астми¹⁴¹. Огляд використання соєвих сумішей не знайшов істотного впливу на астму чи інші алергічні захворювання¹⁴². 1+

За відсутності будь-яких доказів користі використання модифікованих молочних сумішей у немовлят не можливо рекомендувати їх як стратегію для профілактики астми у дітей.

3.1.5. ВІДЛУЧЕННЯ ВІД ГРУДЕЙ

Існують суперечливі дані про зв'язок між раннім введенням алергенних продуктів у дитяче харчування та подальший розвиток алергії і атопічної екземи. Жодних доказів стосовно астми не виявлено¹⁴³. В одному дослідженні пізнє введення яйця асоціювалося з незначним збільшенням хрипів у дошкільному віці¹⁴⁴.

При відсутності даних стосовно результатів щодо астми жодних рекомендацій зі змін у відлученні від груді не можна зробити.

3.1.6. ХАРЧОВІ ДОБАВКИ – РИБ'ЯЧИЙ ЖИР

Риб'ячий жир має високий рівень поліненасичених жирних кислот омега-3 (n-3 ПНЖК). Західні дієти включають низьке споживання n-3 ПНЖК з відповідним збільшенням споживання n-6 ПНЖК. Такі зміни асоціюються з підвищеними показниками алергічних захворювань і астми¹⁴³. Два РКВ вивчали застосування харчових добавок риб'ячого жиру у ранньому віці щодо розвитку астми у дітей з високим ризиком atopічного захворювання (принаймні у одного з батьків або у рідного брата або сестри була atopія з/без астми). У дослідженні, яке вивчало відмінності в кордовій крові, вживання харчових добавок риб'ячого жиру жінкою під час вагітності асоціювалося зі зниженням вивільнення цитокінів з мононуклеарних клітин кордової крові, стимульованих алергенами. Проте, впливи на клінічні результати на першому році щодо atopічної екземи, задишки і кашлю були мінімальними¹⁴⁵. У другому дослідженні добавки риб'ячого жиру, починаючи з раннього дитинства з/без додаткового уникання кліща домашнього пилу, асоціювалися зі значним зменшенням хрипів у віці 18 місяців. До п'ятирічного віку добавки риб'ячого жиру не асоціювалися з впливом на астму або іншими atopічними хворобами¹⁴⁶.

За відсутності доказів щодо користі використання добавок риб'ячого жиру під час вагітності неможливо рекомендувати його як стратегію для профілактики астми у дітей.

Це буде основною областю подальшого дослідження з більш тривалим періодом контролю для встановлення результатів щодо астми.

3.1.7. ІНШІ ПОЖИВНІ РЕЧОВИНИ

Низка обсерваційних досліджень показала підвищений ризик наступного розвитку астми після зниження (материнського) споживання селену (на основі рівнів пуповинної крові)¹⁴⁷, вітаміну Е під час вагітності¹⁴⁸. Ніяких інтервенційних досліджень щодо селену або вітаміну Е до цих пір не проводилося, і загалом немає достатніх доказів, щоб робити будь-які рекомендації щодо материнського споживання харчових добавок в якості стратегії з профілактики астми¹⁴³.

Обсерваційні дослідження показують, що інтервенційні випробування виправдані.

3.1.8. ВПЛИВ МІКРОБІВ

«Гігієнічна гіпотеза» показує, що ранній вплив мікробних продуктів викликає алергічні відповіді, тим самим запобігаючи алергічним захворюванням, таким як астма. Гіпотеза підтверджується деякими епідеміологічними дослідженнями, які порівнюють великі популяції, які піддавалися або не піддавалися такому впливу^{149,150}.

Концепція іноді описується як "гіпотеза мікробного впливу". Подвійне сліпе плацебо контрольоване випробування пробіотичних лактобактерій GG, призначуваних матерям, призвело до зменшення частоти atopічної екземи у їхніх дітей, але не вплинуло на IgE антитіла або відповіді на алергічні шкірні проби. Невеликий розмір вибірки і короткий період контролю у цьому дослідженні обмежують інтерпретацію його результатів¹⁵¹. Інші випробування низки пробіотиків і пребіотиків в даний час у стадії проведення. Залишається недостатнім розуміння екології кишкової флори в дитинстві у зв'язку з результатами. Біфідобактерії можуть бути більш важливими, ніж лактобактерії у зниженні чутливості до алергічних хвороб¹⁵².

Існує недостатньо доказів того, що використання дієтичних пробіотиків під час вагітності знижує частоту розвитку астми у дітей.

Це є ключовою областю подальших досліджень з більш тривалим періодом спостереження, щоб встановити результати щодо астми.

3.1.9. УНИКНЕННЯ ТЮТЮНОВОГО ДИМУ І ІНШИХ ЗАБРУДНЮВАЧІВ ПОВІТРЯ

Немає жодних доказів, які б підтверджували зв'язок між впливом тютюнового диму (ВТД) або інших забруднювачів повітря та виникненням алергії.

Існує підвищений ризик свистячого дихання у малят, пов'язаного з курінням матері під час вагітності, що негативно позначається на функції легенів малюка¹⁵³⁻¹⁵⁶. Докази свідчать, що ВТД в ранньому періоді життя асоціюється з більш пізньою стійкою астмою^{157,158} з 2+ сильною взаємодією з генетичним поліморфізмом, який впливає на антиоксидантну активність¹⁵⁹.

В Батьки і майбутні батьки повинні бути поінформовані про багато побічних ефектів у дітей, які можуть бути викликані курінням, в тому числі підвищення хрипів у дитинстві і підвищений ризик стійкої астми.

Обмежені дані щодо впливу інших забруднювачів повітря у допологовому періоді або на початку життя показують аналогічні ефекти, що і ВТД, а саме підвищення випадків свистячого дихання, посилення додаткового ВТД і антиоксидантних варіацій генів¹⁶⁰⁻¹⁶². Існує одне невелике дослідження, яке свідчить, що додавання вітаміну С буде змінювати комбіновані ефекти генетичного поліморфізму і забруднення навколишнього середовища на функцію легенів у дітей з астмою¹⁶³. Необхідні подальші дослідження, перш ніж робити рекомендації для практичного застосування. 3 4

3.1.10. ІМУНОТЕРАПІЯ

Три обсерваційні дослідження більш ніж 8000 пацієнтів і нелікованих контролів показали, що імунотерапія алергенами осіб з алергією знижує кількість випадків подальшого розвитку нової алергічної сенсibiliзації впродовж трьох-чотирьох років спостереження¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. В одному дослідженні порівнювали імунотерапію алергенами пилку у дітей з алергічним ринітом з нелікованими контролями і показали нижчу частоту розвитку астми впродовж трьох років лікування¹⁶⁷. Цей ефект зберігався впродовж двох років після припинення лікування¹⁶⁸. Щоб встановити, чи може імунотерапія відігравати роль в первинній профілактиці, необхідні додаткові дослідження.

3.1.11. ІМУНІЗАЦІЯ

Відповідно до "гіпотези мікробного впливу" деякі дослідження показали зв'язок між чутливістю до туберкуліну і подальшим зниженням поширеності алергії, маючи на увазі захисний ефект БЦЖ. В даний час неможливо зрозуміти, чи погана чутливість до туберкуліну є основним дефектом, який підвищує ризик розвитку алергії і астми, чи імунізація має захисний ефект¹⁶⁹. 2+

Дослідження результатів будь-яких інших щеплень показують, що в гіршому випадку, впливу на наступні алергічні захворювання не існує, а можливо є деякий захисний ефект проти розвитку астми¹⁷⁰.

С Всі щеплення дітей мають відбуватися без обмежень, згідно з графіком, оскільки немає доказів негативного впливу на захворюваність астмою.

3.2. ВТОРИННА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНА ПРОФІЛАКТИКА

3.2.1. УНИКНЕННЯ КЛІЩА ДОМАШНЬОГО ПИЛУ

Збільшений вплив алергену у чутливих осіб асоціюється зі збільшенням симптомів астми, гіперчутливістю бронхів і погіршенням функції легенів^{127, 171,172}. Проте, докази того, що зниження впливу алергену може знизити захворюваність і/або смертність при астмі, слабкі. У неконтрольованих дослідженнях діти і дорослі мали користь від переїзду в середовище з

низьким рівнем алергенів, порівняно з середовищем з високим рівнем алергенів, хоча спостережувана користь не обов'язково асоціювалася лише з уникненням алергенів¹⁷³.

Кокранівський огляд заходів контролю кліщів домашнього пилу в нормальних побутових умовах дійшов висновку, що хімічні та фізичні методи, спрямовані на зниження впливу алергенів кліщів домашнього пилу, не можна рекомендувати¹⁷⁴. Подальші дослідження з залученням великої кількості хворих, як правило, підтверджують ці висновки^{175,176}. Гетерогенність між дослідженнями щодо втручань і моніторингу результатів ускладнює інтерпретацію систематичного огляду. 1++

Дослідження захисних покриттів ліжка показали їх користь у зв'язку з вимогами до лікування астми та легеневої функції^{177,178}. Необхідно проведення більших контрольованих досліджень з використанням комбінації стратегій зі зменшення кліща домашнього пилу. В даний час заходи з контролю кліща домашнього пилу не є економічно ефективним методом досягнення користі, хоча визнається, що багато сімей дуже прихильно ставляться до зниження впливу тригерів. 2+

Було показано, що заходи щодо зменшення кліщів домашнього пилу зменшують їх кількість, але не було показано, що це впливає на тяжкість астми.

- ☒ Сім'ї з ознаками алергії на кліщів домашнього пилу і ті, хто бажає спробувати уникнення кліща можуть розглянути наступне:
- повну захисну систему ліжка
 - прибрати килими
 - прибрати м'які іграшки з ліжка
 - прання постільної білизни при високій температурі
 - акарициди для м'яких меблів
 - хороша вентиляція з або без осушення.

3.2.2. ІНШІ АЛЕРГЕНИ

Алергени тварин, зокрема, кішок і собак є потужними провокаторами симптомів астми.

Результати видалення домашніх тварин з будинку парадоксальні, тобто не було показано ніякої користі для астми^{179,180} або потенціалу подальшого інтенсивного впливу, щоб призвести до певного ступеня переносимості¹⁸¹.

У будинках, де вже немає котів, але ще виявляється котячий алерген, можна отримати користь від вживання додаткових засобів для їх уникнення, таких як повітряні фільтри та високоефективні пилососи для очищення від алергенів котів^{182,183}.

Хоча вплив грибка тісно пов'язується з госпіталізацією та підвищеною смертністю при астмі, жодне РКВ не вивчало ефективності зменшення впливу грибка щодо контролю над астмою. Алергія на тарганів не є загальною проблемою у Великобританії, і дослідження спроби уникання цього алергену в інших країнах дали суперечливі результати¹⁸⁴.

Дослідження окремих стратегій із запобігання аероаллергенів показують, що окремі заходи мають обмежену або взагалі ніякої користі. Багатофакторний підхід, швидше за все, буде ефективним, якщо він охопить всі тригери астми у приміщенні. Такі підходи можуть навіть бути економічно ефективними¹⁸⁵. Стратегія з потенціалом впливу на кліщів, алергени цвілі і забруднюючих речовин у приміщеннях є використанням механічних систем вентиляції для зниження вологості і збільшення вентиляції у закритому приміщенні. Єдине випробування, яке оцінювало це контрольованим способом, не змогло продемонструвати шкоду, але кількість учасників була невеликою¹²⁰. Систематичний огляд цієї теми дійшов висновку, що потрібні подальші дослідження¹⁸⁶.

3.3. ІНШІ ФАКТОРИ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

3.3.1. ПАЛІННЯ

Прямий чи пасивний вплив сигаретного диму негативно позначається на якості життя, функції легенів, необхідності приймати ліки при гострих епізодах астми і довготривалому лікуванні інгаляційними кортикостероїдами¹⁸⁷⁻¹⁹⁰.

Є дуже мало досліджень, які оцінювали відмову від паління у зв'язку з контролем бронхіальної астми. Два дослідження показали зменшення тяжкості астми в дитинстві, коли батьки змогли відмовитися від паління^{191,192}. Одне дослідження дорослих з астмою, показало, що відмова від паління поліпшує якість життя, пов'язану з астмою, симптоми і потребу в ліках¹⁹³. Дослідження щодо заходів відмови від паління показали непереконливі результати.^{194,195} Цілком імовірно, що необхідне більш інтенсивні заходи для досягнення реальних результатів¹⁹⁶. 2+

Тютюнопаління підлітками збільшує ризики стійкої астми. Одне дослідження показало подвоєння ризику розвитку астми впродовж шести років у 14-річних дітей, які почали палити¹⁹⁷ (див. розділ 4.2.4 з вплив паління на лікування). 3

С Батькам, які страждають на астму, необхідно надати інформацію про шкоду паління для них і їхніх дітей, які страждають на астму, і надати необхідну підтримку у відмові від паління.

3.3.2. ЗАБРУДНЕННЯ ПОВІТРЯ

Дослідження подразників показують, що різні забруднюючі речовини можуть розширювати відповідь пацієнтів з астмою на інгаляційні алергени^{198,199}. Серія досліджень показує, що забруднення повітря може провокувати гострі напади астми або загострювати існуючу хронічну астму, хоча ефекти набагато менші, ніж при інфекції або впливу алергену^{200,201}. Хоча, швидше за все, може здатися, що переїзд з середовища з високим рівнем забруднення може допомогти. У Великобританії астма частіше зустрічається у 12-14 річних підлітків в столичній області, а не в провінції²⁰². Набагато менше уваги було зосереджено на забруднюючих речовинах всередині приміщень у зв'язку з астмою, і багато що ще належить зробити в цьому^{203,204}.

3.3.3. ІМУНОТЕРАПІЯ

Підшкірна імунотерапія

Випробування алерген - специфічної імунотерапії шляхом підшкірної ін'єкції зростаючих доз екстрактів алергенів показали позитивний ефект у лікуванні алергічної астми порівняно з плацебо. Алергени можуть продукуватись кліщем домашнього пилу, пилом трав та дерев, шкірою котів і собак та пліснявою. Кокранівські огляди дійшли висновку, що імунотерапія знижує симптоми астми, потребу в ліках проти астми і покращує реактивність бронхів. Найостанніший огляд включав 36 випробувань з кліща домашнього пилу, 20 – з пилку, 10 – з алергенами тварин, 2 – з цвілью *CladoSaOrium*, 1 – з латексом і 6 – з кількома алергенами²⁰⁵. 1++

Доказів щодо порівняння ролі імунотерапії і фармакотерапії при астмі не вистачає. Одне дослідження безпосередньо порівнювало алерген - імунотерапію інгаляційними стероїдами і виявило, що симптоми і функція легенів покращувалися швидше в групі з інгаляційними стероїдами²⁰⁶. Потрібні подальші порівняльні дослідження. 2+

Було показано, що ефект імунотерапії з приводу алергічних ринітів після терапії припинявся²⁰⁷. 3

В Імунотерапія може розглядатися у пацієнтів з астмою, у яких клінічно значущого алергену неможливо уникнути. Потенціал серйозних алергічних реакцій на терапію повинен бути всебічно обговорений з пацієнтами.

Сублінгвальна імунотерапія

Проявлено більший інтерес до застосування сублінгвальної імунотерапії, яка асоціюється з набагато меншою кількістю побічних ефектів, ніж підшкірна імунотерапія. Систематичний огляд показав її деяку користь у боротьбі з астмою, але ефект незначний²⁰⁸. Потрібне проведення подальших РКВ. 1⁺⁺

В Сублінгвальна імунотерапія не може в даний час рекомендуватися в повсякденній практиці для лікування астми.

Коментар робочої групи:

Алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ) проводиться дітям старшим за 5 років (можливе призначення з 3 років) хворим на atopічну БА переважно легкого і середньоважкого перебігу (при досягненні контролю) лише лікарем алергологом (або спеціально підготовленою медичною сестрою під наглядом лікаря-алерголога) в амбулаторних умовах в обладнаному для цього кабінеті або в умовах спеціалізованого стаціонару (початковий етап, прискорений метод парентеральної АСІТ).

Може проводитися за будь-якою схемою, але більш безпечною є класична схема введення алергенів. Використання прискореного методу можливе лише після отримання результатів щодо доброї переносимості АСІТ пацієнтом, переважно в умовах стаціонару.

Відбір дітей для проведення АСІТ має бути суворо обґрунтований (виключно IgE-залежна БА), оскільки відсутність ефекту від лікування погіршує ступінь комплаєнсу.

Склад вакцини для АСІТ має бути обраний на підставі результатів прик-тестування у поєднанні з анамнестичними даними (вказівка на загострення при контакті з конкретним алергеном). Кількість алергенів у складі вакцини не повинна перевищувати 4-5. Початкова доза обирається методом алергометричного титрування і поступово доводиться до підтримуючої. Мінімальний термін проведення АСІТ – 3 роки, оптимальний – 5 років. Критеріями зупинення АСІТ є відсутність клінічних проявів астми впродовж року при відсутності лікування контролюючими фармакопрепаратами та негативні результати прик-тестування. Курс може бути проведений повторно при необхідності.

Можливість призначення АСІТ має бути розглянута для кожної дитини з БА, оскільки це єдиний метод, за допомогою якого можна досягти ремісії тривалістю до 10 років без використання медикаментозної терапії.

Стосовно можливості проведення сублінгвальної АСІТ слід зазначити, що в Україні зареєстровані суміші алергенів для перорального застосування АСІТ (у вигляді драже: мікст побутовий №5, мікст пилковий №2 і № 4)

3.4. ДІЄТИЧНІ МАНІПУЛЯЦІЇ

3.4.1. ЕЛЕКТРОЛІТИ

Збільшення споживання харчового натрію впливає на географічні відмінності в смертності від астми²⁰⁹ і високе споживання натрію асоціюється з підвищеною гіперреактивністю бронхів^{210,211}. Систематичний огляд інтервенційних досліджень зі зниження споживання солі визначив лише мінімальний вплив і дійшов висновку, що зниження споживання солі не може бути рекомендоване в лікуванні астми²¹². Низький рівень споживання магнію асоціюється з вищою поширеністю астми, більше споживання призводить до зниження гіперреактивності бронхів і кращої функції легенів²¹³. Магній відіграє сприятливу роль у лікуванні бронхіальної астми через релаксацію гладких м'язів, що призводить до використання внутрішньовенних або

інгаляційних препаратів сульфату магнію при загостренні астми²¹⁴. Кількість досліджень пероральних добавок обмежені, тому потрібні подальші випробування²¹⁵⁻²¹⁷.

3.4.2. РИБ'ЯЧИЙ ЖИР / ЛІПІДИ

Дослідження *in vitro* показують, що харчові добавки з жирними кислотами омега п-3, яких найбільше є в риbachому жирі, можуть зменшити запалення, пов'язане з астмою^{218, 219}. Результати обсерваційних досліджень суперечливі, а Кокранівський огляд дев'яти РКВ дійшов висновку, що немає достатніх доказів, щоб рекомендувати добавки риbachого жиру для лікування астми²²⁰.

3.4.3. АНТИОКСИДАНТИ

Обсерваційні дослідження показали, що низьке споживання вітаміну С, вітаміну Е і селену пов'язано з більш високою поширеністю астми¹⁴³. Інтервенційні дослідження втручань показують, що добавки з вітаміном С, вітаміном Е і селеном не асоціюються з клінічною користю у людей з астмою²²¹⁻²²³. Обсерваційні дослідження у дорослих і дітей також послідовно показали, що високе споживання свіжих фруктів і овочів пов'язане з меншою тяжкістю астми і кращою функцією легенів²²⁴⁻²³⁰. Про жодні інтервенційні дослідження, які б оцінювали рівень споживання фруктів і овочів та їх вплив на астму, не повідомлялося.

3.4.4. ЗНИЖЕННЯ ВАГИ У ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ, ЯКІ СТРАЖДАЮТЬ НА ОЖИРІННЯ

Деякі дослідження виявили зв'язок між збільшенням індексу маси тіла і симптомами астми²³¹⁻²³⁴. Одне РКВ паралельних груп показало поліпшення контролю астми після зниження ваги у огрядних пацієнтів з астмою²³⁵.

С Зниження ваги рекомендується у пацієнтів з ожирінням, які хворіють на астму, для укріплення загального рівня здоров'я та поліпшення контролю астми.

3.4.5. ПРОБІОТИКИ

Дослідження показали, що дисбаланс в кишковій флорі асоціюється з високим ризиком розвитку алергії²³⁶. Дослідження вивчали використання пробіотиків в лікуванні встановленого алергічного захворювання з різними результатами^{237,238}. Тільки одне дослідження астми знайшло зниження еозинофілії, але жодного ефекту на клінічні параметри²³⁹.

За відсутності доказів користі не доцільно рекомендувати використання пробіотиків у веденні астми.

3.4.6. ІМУНІЗАЦІЯ

Під час проведення низки досліджень дійшли висновку, що високий рівень охоплення вакцинацією істотно не впливає на результати будь-якої алергії або астми. Існує припущення, що чим вище охоплення вакцинацією, тим більша ймовірність певного ступеня захисту від розвитку алергії в перші роки життя²⁴⁰⁻²⁴³.

Існують дебати стосовно того, чи може БЦЖ вакцинація забезпечити захист від алергії і астми. Дослідження було зосереджене на первинній профілактиці, хоча є деякі дослідження, які вивчали застосування БЦЖ з або без алергену, як засіб для виключення алергічних імунних відповідей. Є деякі обсерваційні дослідження, які показують можливість отримання користі²⁴⁴, але результати випробувань були невтішними^{245,246}. Ця область потребує подальшого вивчення.

Були побоювання, що вакцинація проти грипу може посилювати симптоми респіраторних захворювань, хоча вакцинація²⁴⁷ переважає будь-який з таких ефектів. Дослідження у дітей показали, що імунізація вакциною не загострює астму²⁴⁸, але має невеликий позитивний

ефект на якість життя у дітей з астмою²⁴⁹. Високі дози ІКС можуть негативно впливати на імунну відповідь на імунізацію, і це вимагає подальшого дослідження²⁵⁰. Кокранівський огляд пневмококової вакцини знайшов дуже обмежену кількість доказів на користь її застосування, зокрема у осіб з астмою²⁵¹. 1⁺⁺

В Імунізація повинна проводитися незалежно від будь-яких міркувань, пов'язаних з астмою. високі дози інгаляційних кортикостероїдів можуть ослабити відповіді на вакцини.

3.5. КОМПЛЕМЕНТАРНА ТА АЛЬТЕРНАТИВНА МЕДИЦИНА

Послідовні огляди дійшли висновку, що доказів на підтримку будь-яких рекомендацій з комплементарної або альтернативної медицини недостатньо²⁵². Слід визнати, що відсутність доказів не обов'язково означає, що лікування є неефективним, і потрібно проведення високоякісних досліджень таких, які проводилися й для традиційної терапії.

3.5.1. АКУПУНКТУРА

Кокранівський огляд 21 дослідження виявив багато методологічних проблем у переглянутих дослідженнях. Лише 7 випробувань у 174 пацієнтів застосовували рандомізацію на активні (визнані корисними при астмі в традиційній китайській медицині) або фіктивні акупунктурні точки (без доведеної активності) для лікування стійкої або хронічної астми. Однією з основних проблем в оцінці результатів було засліплення поряд зі значними невідповідностями в методології. За результатами цього огляду було зроблено висновок, що немає ніяких доказів щодо клінічної та функціональної користі акупунктури²⁵³. Більш пізній систематичний огляд і мета-аналіз 11 РКВ не знайшли доказів ефекту щодо зниження тяжкості астми, але було зроблено припущення, що при бронхоспазмі акупунктура мала позитивний ефект. Було висловлено занепокоєння щодо потенціалу переважної кількості публікацій на користь досліджень з позитивним результатом²⁵⁴. Два інших випробування акупунктури у зв'язку з індукованою астмою також були негативними^{255,256}. 1⁺

3.5.2. ІОНІЗАТОРИ ПОВІТРЯ

Іонізатори широко пропагуються (пропагандуються) як корисні засоби для пацієнтів з астмою. Кокранівський огляд п'яти досліджень з використанням генераторів негативних іонів і одного з використанням генератора позитивних іонів не знайшов жодних доказів користі в зниженні симптомів у пацієнтів з астмою²⁵⁷. В одному дослідженні продемонстровано збільшення кашлю в нічний час до рівня, який наблизився до статистично значущого²⁵⁸. 1⁺⁺ 1⁺

А Іонізатори повітря не рекомендуються для лікування астми.

3.5.3. ДИХАЛЬНІ ВПРАВИ ЙОГИ І ТЕХНІКА ДИХАННЯ БУТЕЙКО

Принципи техніки дихання за йогою і за системою Бутейко полягають у контролі гіпервентиляції за рахунок зниження частоти дихання. Кокранівський огляд дихальних вправ не виявив ніяких змін у рутинних вимірах функції легенів²⁵⁹. Одне дослідження показало невелике зниження реактивності дихальних шляхів на гістамін з використанням пранаями, форми дихальних вправ за йогою²⁶⁰. 1⁺⁺ 1⁺

Техніка дихання Бутейко особливу увагу приділяє контролю гіпервентиляції і наступної гіпокапнії. Чотири клінічних випробування показують користь з точки зору зменшення симптомів і застосування бронходилататорів, але не впливає на функцію легенів²⁶¹⁻²⁶⁴. 1⁺

В Техніку дихання Бутейко можна розглядати, щоб допомогти пацієнтам

контролювати симптоми астми.

3.5.4. ТРАВИ І ТРАДИЦІЙНА КИТАЙСЬКА МЕДИЦИНА

Кокранівський огляд виявив 17 досліджень, 9 з яких повідомили про деякі поліпшення функції легенів, але не було ясно, що результати можна було б узагальнити²⁶⁵. Останнє подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження китайського відвару трав (Дін Танг Чуан) показало поліпшення гіперреактивності дихальних шляхів у дітей зі стійкою астмою²⁶⁶. Важко відокремити ефекти різних інгредієнтів; Дін Танг Чуан, наприклад, містить дев'ять компонентів. У другому дослідженні у 100 дітей з астмою виявили, що п'ятикомпонентна суміш трав показала деяку користь для поліпшення функції легенів і симптомів у порівнянні з плацебо²⁶⁷. 1⁺

Висновки досліджень китайської терапії травами не можуть бути узагальнені через варіабельність трав'яних сумішей і дизайн досліджень. Ймовірно, необхідні фармакологічно активні інгредієнти у сумішах. Подальші дослідження виправдані. Існує необхідність у великих належної сили плацебо-контрольованих дослідженнях.

3.5.5. ГОМЕОПАТІЯ

Кокранівський огляд визначив тільки три методологічно продуманих РКВ, два з яких повідомили про деякі позитивні ефекти. Критиці підлягало те, що дослідження не використовувало індивідуалізованої гомеопатії, яка є сутністю такого підходу до лікування²⁶⁸. Останнє дослідження індивідуалізованої гомеопатії у дітей з астмою, яке було плацебо-контрольованим належної сили, не змогло представити будь-яких доказів користі порівняно з традиційним лікуванням на первинному рівні медичної допомоги²⁶⁹. 1⁺⁺

3.5.6. ГІПНОЗ І РЕЛАКСАЦІЙНА ТЕРАПІЯ

Систематичний огляд релаксаційної терапії, у тому числі гіпнотерапії, виявив п'ять контрольованих випробувань, два з яких показали деяку користь. В цілому, методологія досліджень була слабкою і з огляду було зроблено висновок про відсутність доказів ефективності, але міорелаксація цілком може принести користь для поліпшення функції легенів у пацієнтів з астмою²⁷⁰. 1⁺⁺

3.6. ІНШІ КОМПЛЕМЕНТАРНІ АБО АЛЬТЕРНАТИВНІ ПІДХОДИ

3.6.1. МАНУАЛЬНА ТЕРАПІЯ, ВКЛЮЧАЮЧИ МАСАЖ І МАНПУЛЯЦІЇ НА ХРЕБТІ

Кокранівський огляд виявив чотири відповідних РКВ²⁷¹. Два випробування хіропрактики вважають, що немає місця для цього методу лікування у веденні астми. Жодних висновків не можна зробити стосовно лікування масажем.

3.6.2. ФІЗКУЛЬТУРА

Кокранівський огляд²⁵⁹ не показав ніякого впливу фізкультури на ПЕП, ОФВ¹, ФЖЄЛ або вентиляцію при максимальній здатності переносити фізичні навантаження (VE max). Проте, при споживанні кисню, максимальна частота серцевих скорочень і працездатність значно збільшуються. Більшість досліджень обговорювали потенційні проблеми астми, індуковані фізичними навантаженнями, але жодне з них не провело ніяких спостережень щодо цього явища. Оскільки фізична підготовка покращує показники серцево-легеневої ефективності, її слід розглядати як частину загального підходу до поліпшення способу життя та реабілітації при астмі з відповідними запобіжними заходами, які рекомендуються при фізичних навантаженнях, які індукують астму (див. розділ 4.7.2).

3.6.3. СІМЕЙНА ТЕРАПІЯ

Кокранівський огляд виявив два випробування у 55 дітей, які показують, що сімейна терапія може бути корисним доповненням до медикаментозної терапії дітей з астмою²⁷². Невеликий розмір дослідження обмежує рекомендації.



У складних випадках астми у дітей важливу роль може відігравати сімейна терапія, як доповнення до медикаментозної терапії.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011 **НАВЧАННЯ ПАЦІЄНТІВ.**

Навчання пацієнтів передбачає обговорення лікарем і пацієнтом цілей лікування, розробку персоніфікованих письмових планів ведення астми, що вміщують самостереження хворого; план має періодично переглядатись лікарем з метою оцінки контролю астми та корекції лікування. Доведено, що такий керований самогляд зменшує захворюваність серед дорослих (Доказовість А) та дітей (Доказовість А). Розроблено декілька специфічних систем керованого самоведення хворих¹⁻¹⁰, для застосування у закладах, які надають первинну медичну допомогу^{1,4,6}, стаціонарах^{2,3,4,7,10}, відділеннях невідкладної допомоги⁸, моніторинг за допомогою інтернету^{340,372} та мобільних телефонів³⁹⁵, які успішно покращують контроль астми.

4. Медикаментозна терапія

Метою лікування астми є контроль над захворюванням. Повний контроль над астмою визначається як:

- відсутність симптомів вдень
- відсутність нічного пробудження через астму
- відсутність потреби в невідкладному лікуванні
- відсутність загострень
- відсутність обмежень на активність, включаючи фізичні навантаження
- нормальна функція легенів (ОФВ₁ та/або ПОШвид > 80% від належного рівня або персонально кращого)
- мінімальні побічні ефекти від ліків
- запобігання смертності від астми.



Вимірювання функції легенів не повинно використовуватися в якості надійного орієнтира у веденні астми у дітей віком до п'яти років.

Коментар робочої групи:

В успішному веденні хворих із БА велике значення має співпраця лікаря і пацієнта, довірливі відносини, що збільшує прихильність пацієнта до терапії, точність і повноту виконання призначень лікаря. В зв'язку з цим пропонується запровадження керованого самоспостереження хворих.

Ведення хворих на БА складається із:

- Розвитку партнерства пацієнт/лікар
- Ідентифікації та зменшення впливу факторів ризику
- Оцінки, лікування та моніторингу астми
- Ведення загострень
- Ведення астми при спеціальних станах

Розвиток партнерства пацієнт/лікар – самоспостереження хворого під наглядом лікаря зменшує смертність від астми (ступінь доказовості А). Розроблені спеціальні системи керованого самоспостереження, що вміщують письмові індивідуальні плани ведення астми, опитувальники, тести.

Приклад письмового індивідуального плану для хворого:

Ваше регулярне лікування:

1) щоденний
прийом:

2) перед фізичним навантаженням приймати:

Коли посилювати терапію:

Оцініть рівень контролю Вашої астми: протягом останнього тижня -

Денні симптоми частіше 2х разів?	Ні	Так
Чи є обмеження щоденної активності або переносимості фізичних навантажень?	Ні	Так
Чи прокидаєтесь вночі із-за астми?	Ні	Так
У Вас потреба в інгаляторі для “швидкої допомоги” частіше 2-х разів?	Ні	Так
Якщо ви вимірюєте ПОШвид, ПОШвид. У Вас менше ніж _____	Ні	Так

Якщо Ви відповіли ТАК на ≥ 3 запитання, астма у Вас не контрольована і Вам потрібно посилити терапію.

Як збільшувати терапію:

Приймати _____ (вказати препарати, дози, режими застосування) та оцінювати стан (покращення) кожного дня.

Продовжувати це лікування _____ днів.

Коли звертатись до лікаря?

Зверніться до лікаря _____ за телефоном _____

Якщо покращення не відбувається протягом _____ днів, _____ (надати додаткові інструкції)

Ознаки втрати контролю:

- Тяжка задишка, Ви можете розмовляти лише короткими реченнями
- У Вас тяжкий напад задухи, Ви налякані
- У Вас потреба у використанні препарату для “швидкої допомоги” кожні 4 години і немає покращення

1. Прийміть 2 – 4 вдохи _____ (препарат “швидкої допомоги”)

2. Прийміть _____ мг _____ (оральний кортикостероїд)

3. Зверніться за мед. допомогою _____

4. Продовжуйте прийом Вашого препарату “швидкої допомоги” до отримання медичної допомоги.

Освіт пацієнта містить інформацію щодо захворювання, його профілактики, діагностики, лікування, загострення, навчання пацієнта правильному використанню доставкової техніки, критеріям контролю, показникам його погіршення, заходів, які пацієнт має вживати при виникненні симптомів погіршення.

У клінічній практиці пацієнти можуть мати різні цілі і, можливо, бажати збалансування цілей ведення астми з урахуванням можливих побічних ефектів або незручностей застосування лікарських засобів, необхідних для досягнення належного контролю.

Поетапний підхід спрямований на якнайшвидше усунення симптомів і оптимізацію ПОШвид завдяки початку лікування з рівня, який найшвидше досягне цієї мети. Пацієнти повинні починати лікування з того етапу, який найбільше підходить для визначеної тяжкості їх астми. Метою є досягнення контролю на ранніх стадіях і підтримка його шляхом інтенсифікації лікування (при недостатньому контролі) або зменшення медикаментозного навантаження при досягненні належного рівня контролю (див. рис.4, 5 і 6 з резюме етапів лікування астми у дорослих і дітей).

☒ Перед призначенням нового препарату лікарі повинні перевірити прихильність хворого до призначеної терапії (чи виконує він призначення лікаря) (див. розділ 9.2), інгаляційну техніку (див. розділ 5) і усунути тригери (див. розділ 3).

До травня 2009 року всі дози інгаляційних стероїдів у даному розділі, відносно беклометазону (BDP), який вводили за допомогою CFC-МДІ (фреон-вміщуючих аерозольних дозованих інгаляторів). Оскільки BDP-CFC в даний час відсутній *фреонвміщуючі інгалятори забираються з ринку, так як чинять негативний вплив на озоновий шар*, відносно якого призначається інгаляційний стероїд, буде BDP-HFA, який доступний в тій самій дозі, що і BDP- CFC.

2011

Деякі препарати беклометазону діпропіонату у формах, що містить гідрофлуороалкан (BDP HFA) більш сильні за своєю дією і призначаються виходячи із торгової марки (див. Таблиця 8б). Для інших доставкових пристроїв та молекул кортикостероїдів необхідно здійснювати коригування дози (див. розділ 4.2).

У цьому і наступному розділі кожна рекомендація була поетапною і підтверджуючі докази оцінювалися для дорослих і підлітків > 12 років, дітей 5-12 років і дітей до 5 років. Докази менш чіткі для дітей у віці до двох років і поріг для пошуку думки експерта повинен бути найнижчим у цих дітей.

1

2

3

1 Дорослі і підлітки старше 12 років

2 Діти віком 5-12 років

3 Діти до 5 років



Рекомендації не відносяться до цієї вікової групи.

4.1. СХОДИНКА 1: ПОМІРНА ІНТЕРМІТУЮЧА АСТМА

Наступні лікарські засоби діють в якості бронхолітиків короткої дії:

- інгаляційні бета 2-агоністи короткої дії²⁷³
- інгаляційний іпратропію бромід²⁷⁴
- таблетки або сироп бета 2-агоністів²⁷³
- теофіліни²⁷³

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺	1 ⁺	4
1 ⁺	1 ⁺⁺	
1 ⁺⁺		
1 ⁺⁺		

Інгаляційні бета 2-агоністи короткої дії працюють швидше і / або з меншою кількістю побічних ефектів, ніж альтернативні засоби²⁷³.

A

B

D

Інгаляційні бета 2-агоністи короткої дії призначаються як короткострокова терапія для полегшення стану пацієнтам з симптомами астми («швидка допомога»).

4.1.1. ЧАСТОТА ОТРИМАННЯ ДОЗИ ІНГАЛЯЦІЙНИХ БЕТА 2-АГОНІСТІВ КОРОТКОЇ ДІЇ

Застосування бета 2-агоністів короткої дії за потребою принаймні так само ефективно, як і на регулярній основі (чотири рази на день)^{275, 276}

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	1 ⁺⁺

Хороший контроль астми пов'язаний з невеликою або відсутністю потреби в бета 2-агоністі короткої дії. Використання двох або більше балончиків бета 2-агоніста на місяць або > 10-12 вприскувань на день є показником погано контрольованої астми, яка ставить пацієнтів під загрозу розвитку фатальної або майже фатальної астми.



У пацієнтів, які застосовують високі дози інгаляційних бета 2-агоністів короткої дії, необхідно переглянути лікування астми.

4.2. СХОДИНКА 2: ВВЕДЕННЯ РЕГУЛЯРНОЇ ПРЕВЕНТИВНОЇ (БАЗИСНОЇ, КОНТРОЛЮЮЧОЇ) ТЕРАПІЇ

Вибір лікування для сходинок 2, 3 та 4 заснований на здатності препаратів поліпшувати симптоми, поліпшувати функцію легенів і запобігати розвитку загострень з урахуванням профілю безпеки. Поліпшення якості життя є важливою складовою, але на даний час обмаль

досліджень, в яких якість життя була б темою досліджень, щоб пропонувати цей параметр в якості орієнтира.

4.2.1. ПОРІВНЯННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ СТЕРОЇДІВ

Багато досліджень, які порівнюють різні ІКС, через їх неадекватний дизайн були виключені з подальшої оцінки. Щодо чітких відмінностей між здоровими добровольцями і хворими на астму в поглинанні ІКС, дані у нормальних добровольців не бралися до уваги. Оцінювалися тільки ті дослідження, в яких вивчалася застосування більше однієї дози принаймні одного з ІКС або безпека та ефективність. Не засліплені дослідження також необхідно брати до уваги, враховуючи, що вони порівнювали конкуруючі доставкові пристрої. Серія Кокранівських оглядів, які порівнюють різні ІКС шляхом використання різної методології, дійшли такого ж висновку.

Беклометазон і будесонід приблизно еквівалентні в клінічній практиці, хоча можуть бути і варіації при застосуванні різних доставкових пристроїв. Існує мало доказів з двох відкритих досліджень неідеального дизайну, що будесонід, який приймається через турбухалер більш клінічно ефективний²⁹⁵. Проте, при замінах між беклометазоном і будесонідом в даний час слід притримуватись співвідношення 1:1.

Флютиказон забезпечує однакову клінічну активність відносно беклометазону і будесоніду при половинній дозі. Докази того, що він викликає менше побічних ефектів у дозах з однаковим клінічним ефектом, обмежені. Мометазон забезпечує однакову клінічну активність відносно беклометазону і будесоніду в половинній дозі²⁹⁶. Відносна безпека мометазону не повністю встановлена.

Коментар робочої групи:

При призначенні ІКС рекомендується орієнтуватись на встановлені приблизно рівні по силі дії дози різних інгаляційних глюкокортикостероїдів, що застосовуються за допомогою різних інгаляційних доставкових пристроїв.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Вставка 3

Еквівалентні (равноэффективні) добові дози ІГКС для дорослих

Препарат	Низькі добові дози (мкг)	Середні добові дози (мкг)	Високі добові дози (мкг)[#]
Беклометазону діпропіонат-CFC	200-500	> 500-1000	>1000 -2000
Беклометазону діпропіонат-HFA	100-250	> 250-500	> 500-1000
Будесонід*	200-400	> 400-800	>800 -1600
Циклесонід*	80-160	>160-320	>320-1280
Флунізолід	500-1000	>1000-2000	>2000
Флютиказона пропіонат	100-250	> 250-500	>500 -1000
Мометазону фууроат*	200	≥ 400	≥ 800
Триамсинолона ацетоні	400-1000	>1000-2000	>2000

Пацієнтам, які щоденно отримують високі дози ІКС, за винятком коротких курсів, необхідно звернутись до спеціаліста для перегляду дозування, і вирішення питання щодо призначення альтернативної комбінації контролюючих медикаментів. Призначення ІКС у високих дозах на тривалий період може збільшити ризик розвитку системних побічних ефектів.

* можливе дозування 1 раз/добу у хворих з легким перебігом БА

Оскільки фреон-вміщуючі інгалятори вилучаються з ринку, доза ІКС в аерозолях, що містять безфреонові наповнювачі повинна переглядатись лікарем з метою можливої корекції

Коментар робочої групи:

Станом на 15.07.2013 р. в Україні циклесонід, флунізолід, тріамсінолону ацетамід не зареєстровані.

Таблиця 8b: Еквівалентні дози ІКС відносно беклометазону і поточних ліцензованих показань щодо віку

Ці еквіваленти доз є приблизними і залежать від таких факторів, як техніка інгаляції

		Ліцензія Великобританії охоплює			
Стероїд		Еквівалентна доза	>12 років	5-12 років	<5 років
Беклометазон дипропінат CFC		400 мкг	Більше не існує		
Беклометазон					
Clenil modulite		400 мкг	√	√	√
Clickhaler			√	Старше 6 років	-
Aerobec Autohaler			√	-	-
Asmabec Clickhaler			√	Старше 6 років	-
Dry powder (Becodisks)			√	√	√
Easyhaler/Легке дихання**			√	-	-
Pulvinal			√	Старше 6 років	-
Filair			√	√	√
	Qvar*	200-300 мкг	√	-	-
Fostair		200 мкг	Старше 18 років	-	-
Будесонід					
Turbohaler/Турбухалер**		400 мкг	√	√	-
Metered dose inhaler/Інгалятор дозований**			√	√	Старше 2 років
Easyhaler			√	Старше 6 років	-
Novolizer/Новолайзер**			√	Старше 6 років	-
Symbicort/Симбікорт турбухалер***			√	Старше 6 років	-
Symbicort (regular and as required dosing)/Симбікорт турбухалер***			Старше 18 років		-
Флютиказон					
Metered dose inhaler (HFA) /Інгалятор дозований**		200 мкг	√	√	Старше 4 років
Accuhaler			√	√	Старше 4 років
Seretide HFA/Серетид евохалер***/Серетид дискус***			√	√	Старше 4 років
Seretide (Accuhaler)/Серетид евохалер***/Серетид дискус***			√	√	Старше 4 років
Мометазон		200 мкг	√	-	-
Циклесонід		200-300мкг	√	-	-

2011

* При переході (при призначенні беклометазону діпропіонату) із фреон-вміщуючої форми (BDP-CFC) на Qvar: якщо при застосуванні BDP-CFC контроль астми був належний – призначається половинна доза Qvar, якщо контроль був неналежний Qvar призначається в тій же добовій дозі.

Циклезонід – це новий ІКС. Докази клінічних досліджень показують, що він має меншу системну активність і менше місцевих ротоглоткових побічних ефектів у порівнянні зі звичайними ІКС²⁹⁷⁻³⁰¹. Клінічний ефект цього невизначений, оскільки точне співвідношення ефективності і безпеки у порівнянні з іншими ІКС не була повністю встановлена.

Безфреонові (не-CFC форми) беклометазона наявні більш ніж у одній лікарській формі і її ефективність відносно CFC беклометазону встановлена не для всіх (див. розділ 5.4).

Коментар робочої групи:

Робоча група вважає, що ця таблиця може бути корисною для лікарів-практиків, науковців та інших користувачів клінічної настанови. Зауважимо, що не всі зазначені в таблиці торгові назви зареєстровані в Україні. Робочою групою знаком ** були позначені лікарські форми зареєстровані в Україні станом на 01.04.2012 р., *** - комбіновані лікарські засоби.

Станом на 01.11.2012 року лікарський засіб циклезонід в Україні не зареєстрований.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Вставка 4

Еквіпотентні (равноефективні) добові дози ІГКС (у мкг)

Препарат	Низькі	Середні	Високі
Дози для дітей віком до 12 років			
Беклометазона діпропіонат	100*-200	>200-400	>400
Будесонід	100-200*	>200-400	>400
Будесонід небулізований	250-500*	500-1000	>1000
Флютиказон пропіонат	100*-200	>200-500	>500
Дози для дітей віком старше 12 років			
Беклометазон діпропіонат	200-500	>500-1000	>1000-2000
Будесонід	200-400	>400-800	>800-1600
Флютиказон пропіонат	100-250	>250-500	>500-1000
Примітка:* - для дітей до 5 років			

4.2.2. ІНГАЛЯЦІЙНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ

2011

ІКС найбільш ефективні контролюючі препарати у дорослих і дітей старшого віку для досягнення загальних цілей лікування²⁷⁸⁻²⁸². Існують докази, які свідчать, що у рекомендованих дозах, вони безпечні й ефективні у дітей з астмою віком до п'яти років^{283-286,847-854}

>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років 1 ⁺⁺
------------------------------	-------------------------------	-----------------------------

Більшість дітей до 5 років без атопії з рецидивами вірусно – індукованих свистячих хрипів не мають астматичних симптомів в пізньому дитинстві. Більшість з них не потребує лікування інгаляційними стероїдами (див. розділ 2.1).

А

А

А

Інгаляційні кортикостероїди є рекомендованими контролюючими засобами для дорослих і дітей для досягнення загальної цілі лікування.

Призначення ІКС повинно розглядатися у дорослих, дітей віком 5-12 років і дітей віком до 5 років при:

- застосуванні інгаляційних бета 2-агоністів ≥ 3 рази на тиждень;
- симптоми астми ≥ 3 рази на тиждень;
- або при пробудженні *через астму* один раз на тиждень вночі.

Крім того, призначення ІКС слід розглядати у дорослих і дітей у віці 5-12 років, у яких були загострення астми, що потребували пероральних кортикостероїдів впродовж останніх двох років^{287, 288,767-769}.

>12 років 1 ⁺	5-12 років 1 ⁺	<5 років 1 ⁺

Призначення інгаляційних кортикостероїдів повинні розглядатися у пацієнтів з будь-якою ознакою, пов'язаною з астмою:

В **С** **■** Загострення астми за останні два роки

В **В** **В** Застосування бета 2-агоністів три рази на тиждень або більше

В **В** **В** Симптоми астми три і більше рази на тиждень

В **С** **☑** Пробудження вночі *внаслідок БА* один раз на тиждень

Початкові дози інгаляційних кортикостероїдів

При легкій і помірній астмі початок з дуже високих доз ІКС з поступовим зниженням не дає користі²⁸⁹.

>12 років 1 ⁺	5-12 років 1 ⁺	<5 років

☑ Починати з дози ІКС відповідно до тяжкості захворювання у пацієнта.

☑ У дорослих обґрунтована початкова доза, як правило, є 400 мкг беклометазону на добу, а у дітей 200 мкг беклометазону на день. У дітей у віці до п'яти років більш високі дози можуть знадобитися, якщо є проблеми з надійним введенням препарату.

Коментар робочої групи:

Збільшення дози призводить до незначного подальшого покращення контролю астми, але також збільшується ризик побічних явищ.

☑ Необхідно знижувати дози ІКС до найнижчої дози, при якій зберігається ефективний контроль астми.

Частота доз інгаляційних кортикостероїдів

Більшість сучасних ІКС дещо більш ефективні, коли приймаються два рази, а не один раз на день, але можуть застосовуватися один раз на день у деяких пацієнтів з більш легким захворюванням і хорошим або повним контролем їхньої астми^{273,279,290,767,770}.

>12 років 1 ⁺	5-12 років 1 ⁺	<5 років 1 ⁺

Існує мало доказів користі від частоти доз більшої, ніж два рази на день²⁷⁹.

А **А** **А** Спочатку призначайте ІКС два рази на день, за винятком циклезоніду, який приймається один раз в день.

А

А

А

Можна розглядати ІКС один раз на день при однаковій загальній добовій дозі, якщо встановлений хороший контроль.

Коментар робочої групи:

Відповідно до рекомендацій GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011, будесонід можна призначати один раз на добу при легкому перебігу астми.

4.2.3. БЕЗПЕКА ІНГАЛЯЦІЙНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Безпека ІКС має вирішальне значення, і потребує оцінки балансу між користю і ризиками для кожного пацієнта. При оцінці системних ризиків слід враховувати застосування інших кортикостероїдів для місцевого застосування. Було запропоновано, щоб пацієнтам, які знаходяться на високих дозах інгаляційних кортикостероїдів, видавалась карта попередження щодо застосування кортикостероїдів, але користь і можливі недоліки, зокрема щодо дотримання такої політики, ще повинні бути встановлені.

Дорослі

Існує невелика доказова база, що дози беклометазону нижче 800 мкг на день спричиняють короточасні побічні ефекти, зокрема, дисфонію та кандидоз порожнини рота. Проте, зростає ймовірний негативний довготривалий вплив на кісткову тканину. В одному систематичному огляді повідомлялося про відсутність впливу на щільність кісткової тканини в дозах до 1000 мкг беклометазону на день²⁹¹. Значимість невеликих біохімічних змін функції кори надниркових залоз невідома.



Необхідно знижувати дози ІКС до найнижчої дози, при якій ефективний контроль астми зберігається

Діти

Введення ІКС в дозі вище ніж 400 мікрограмів беклометазону на день або еквівалента може асоціюватися з системними побічними ефектами²⁹², серед яких припинення росту і пригнічення надниркових залоз. В окремих випадках недостатність росту не є надійним індикатором пригнічення надниркових залоз і моніторинг росту не може використовуватися в якості скринінгового тесту функції наднирників^{290,293}.

Клінічна недостатність надниркових залоз була виявлена у невеликій кількості дітей, які різко захворіли під час іншого захворювання. Більшість цих дітей отримували лікування високими дозами ІКС. Необхідна доза і тривалість лікування ІКС дитини з ризиком клінічної недостатності надниркових залоз невідомі, але ймовірно це ≥ 800 мкг беклометазону на день або еквівалента. Вважається, що тест АКТГ з низькими дозами забезпечує фізіологічну стимуляцію реактивності надниркових залоз, але не відомо, наскільки корисний такий тест реактивності для прогнозування клінічно значущої недостатності наднирників^{59,294}. Крім того, невідомо, як часто необхідно буде повторювати тести функції надниркових залоз, якщо дитина залишилася на високих дозах ІКС. При більш високих дозах додавання таких препаратів як бета 2 агоністів довготривалої дії повинні активно розглядатися.

Застосування ІКС може асоціюватися з побічними ефектами (у тому числі з потенціалом зниження щільності кісткової тканини), а при ретельному коригуванні дози ІКС цей ризик, ймовірно, буде переважений їх здатністю знижувати потребу в декількох дозах пероральних кортикостероїдів⁷⁷¹.

2011

- ☒ Необхідно щорічно контролювати ріст (проценти росту і ваги) у дітей з астмою.
- ☒ Повинні застосовуватися найнижчі дози ІКС, сумісні з підтриманням контролю хвороби.

Для дітей, які отримують беклометазон ≥ 800 мкг на день або еквівалент:

- ☒ Частиною плану лікування в разі іншої важкої хвороби або операції повинні бути конкретні письмові рекомендації про заміну стероїдів (наприклад, попереджувальна карта про стероїди).
- ☒ Дитина повинна бути під наглядом спеціаліста-педіатра впродовж усього терміну лікування.

Недостатність наднирників можлива у будь-якої дитини, яка застосовує ІКС. Вона проявляється шоком або зниженням рівня свідомості; в терміновому порядку необхідно перевірити біохімію сироватки і рівень глюкози в крові. Потребується внутрішньом'язове (в/м) введення гідрокортизону.

Коментар робочої групи:

«Недостатність наднирників можлива у будь-якої дитини, яка застосовує високі дози ІКС». Сьогодні існує надзвичайна «стероїдофобія» не тільки серед батьків дітей, але і серед лікарів, що знижує дотримання плану лікування у дітей з БА. Тому лише тривале лікування високими дозами ІКС асоційовано з ризиком розвитку недостатності наднирників (адrenalовою кризою). [1]

4.2.4. ПАЛІННЯ

Поточне і попереднє паління знижує ефект ІКС, який можна підвищити збільшенням доз ^{187 302} .	>12 років 1⁺	5-12 років	<5 років
---	--	---	--

Пацієнтів слід поінформувати про те, що куріння знижує ефективність терапії.

В			Клініцисти повинні знати, що більш високі дози ІКС можуть потребуватися у курців або колишніх курців.
---	--	--	---

4.2.5. ІНШІ МЕТОДИ ПРЕВЕНТИВНОГО ЛІКУВАННЯ

ІКС – це перший препарат вибору для превентивного лікування. Бета 2-агоністи тривалої дії не повинні застосовуватися без ІКС ³⁰³ . Альтернативною, менш ефективною терапією пацієнтів, які приймають лише бета агоністи короткої дії, є:	>12 років	5-12 років	< 5 років
▪ Антагоністи рецепторів лейкотрієнів мають деякий позитивний клінічний ефект ^{279, 309310} .	1++	1++	1++
– У дітей у віці до п'яти років, які не в змозі приймати ІКС, антагоністи рецепторів лейкотрієнів можуть бути використані в якості альтернативних превентивних засобів.			
▪ Кромони			
– Натрію кромоглікат має деяку користь у дорослих ^{273, 304} і ефективний у дітей віком 5-12 років ³⁰⁵ .	1+	1+	
– Недокроміл натрію також має користь у дорослих і дітей > 5 років ^{306,307} .	1++	1+	
– Немає чітких доказів користі натрію кромоглікату у дітей у віці <5 років ³⁰⁸			
▪ Теофілін має деякий корисний ефект ^{273, 278}	1++	1++	1++
▪ Антигістамінні препарати і кетотифен ³¹¹ .	1++	1++	1++

Коментар робочої групи:

Для контролю за астмою дітей старше 5 років (особливо нічних симптомів, астми фізичного навантаження) застосовують перорально теофіліни сповільненого вивільнення (тривалої дії) у низьких дозах в якості додаткової терапії до ІГКС при недостатній їх ефективності. Необхідним є проведення моніторингу рівня теофіліну у плазмі крові при його застосуванні у дозі >10мг/кг/на добу.

Теофіліни тривалої дії в Україні рекомендовані у дітей з 6 років.

Кромони (кромоглікат натрію, недокроміл натрію) можуть застосовуватись при легкій персистуючій БА дітям з 2 років, однак їх ефективність менш за низькі дози ІГКС. Станом на 01.04.2012 р. в Україні недокроміл не зареєстрований. Міжнародна непатентована назва натрію кромоглікату – кислота кромогліциєва.

Н1-антигістаміни, кетотифен не рекомендовані для лікуванні БА у дітей, але можуть застосовуватись для лікування алергічного риніту у даної категорії дітей. [1, 2, 3].

Застосування модифікаторів лейкотриєнів (монтелукасту) має невеликий та варіабельний бронходилататорний ефект, зменшує симптоми, покращує функцію легень, зменшує запалення в дихальних шляхах та зменшує загострення астми. Модифікатори лейкотриєнів можуть призначатися пацієнтам в якості альтернативного методу при легкій персистуючій БА, хворі із аспіриновою астмою також добре відповідають на ці медикаменти. В монотерапії можуть бути альтернативою низьким дозам ІКС, але їх ефект децю нижчий за низькі дози ІКС.

У хворих, що приймають ІКС, замінити їх на модифікатори лейкотриєнів не рекомендується через ризик втрати контролю астми.

У хворих із помірною та тяжкою астмою додавання препаратів цієї групи до існуючого лікування, може дозволити зменшити дозу ІКС, покращити контроль захворювання, якщо він не був досягнутий при призначенні низьких або високих доз ІКС.

- ☒ У дітей у віці до п'яти років, які не в змозі приймати ІКС, антагоністи рецепторів лейкотрієнів є ефективним засобом першої лінії.

4.3. СХОДИНКА 3: ПОЧАТКОВА ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ

У деяких пацієнтів з астмою належний рівень контролю не досягається об'ємом терапії сходинки 1. Перед початком нової медикаментозної терапії лікар повинен повторно перевірити дотримання, інгаляційну техніку і усунути провокуючі фактори. Тривалість пробної додаткової терапії залежить від бажаного результату. Наприклад, запобігання нічного пробудження може потребувати досить короткотривалого пробного лікування (кілька днів або тижнів), тоді як для визначення ефективності терапії щодо запобігання загострень бронхіальної астми або зменшення застосування пероральних кортикостероїдів може знадобитися більш тривалий період пробного лікування (декілька тижнів або місяців). Якщо немає відповіді на лікування, застосування препарату слід припинити.

4.3.1. КРИТЕРІЇ ДЛЯ ВВЕДЕННЯ ДОДАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ

Немає визначення, яку дозу інгаляційного кортикостероїду можна вважати такою, до якої потрібно додавати інші препарати. Додавання інших терапевтичних опцій до ІКС було досліджене при дозах беклометазону 200-1000 мкг у дорослих і до 400 мікрограмів у дітей³¹²⁻³¹⁵. Покращення у більшості хворих спостерігається при додаванні препаратів інших груп, ніж при збільшенні дози ІКС вище 200 мкг беклометазону/день. При дозі ІКС вище 800 мкг беклометазону/день частішими стають побічні ефекти. Не можливо визначити абсолютний поріг для введення додаткової терапії у всіх пацієнтів.

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺	1 ⁺	

4.3.2. ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ

Варіанти додаткової терапії наведені на рис. 3.

У дорослих пацієнтів, які приймають ІКС в дозах 200-800 мкг беклометазону на день і у дітей, які приймають ІКС у дозі 400 мкг на день, такі втручання мають значення:

- першим вибором є додавання інгаляційного бета 2 агоніста тривалої дії, який покращує функції легенів і симптомів і зменшує загострення^{312, 316, 317, 854-857}.

- **Антагоністи рецепторів лейкотрієнів** можуть забезпечити поліпшення функції легенів, зменшення загострень, а також поліпшення симптомів^{310, 319320, 858}.

- **Теофіліни** можуть поліпшити функцію легенів і симптомів, але часто мають місце побічні ефекти.

- **Таблетки бета 2-агоністів повільного вивільнення** можуть також поліпшити функцію легенів і симптомів, але побічні ефекти виникають частіше³¹².



Додатковою терапією першого вибору до ІКС у дорослих і дітей (5-12 років) є інгаляційні бета 2-агоністи тривалої дії, які мають бути розглянуті перш, ніж підвищити дозу беклометазону або еквівалента 400 мкг на добу і зазвичай перш ніж призначити дозу беклометазону вище 800 мкг.

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	1 ⁺
1 ⁺	1 ⁻	
1 ⁺⁺		
4	4	

Якщо, як іноді трапляється, немає відповіді на інгаляційний бета 2-агоніст тривалої дії, його прийом необхідно припинити і збільшити дозу ІКС до 800 мкг

2011

беклометазону/день (дорослі) або 400 мкг/день (діти), якщо ще не на цій дозі. Якщо є відповідь на інгаляційний бета 2 агоніст тривалої дії, але контроль залишається неоптимальним, продовжити інгаляційний бета 2-агоніст тривалої дії і збільшити дозу ІКС до 800 мкг/день (дорослі) або 400 мкг/день (діти 5-12 років)³¹⁸.

В Антагоністи рецепторів лейкотрієнів є препаратами першого вибору як доповнення до терапії ІКС у дітей віком до п'яти років.

D D Якщо контроль астми залишається субоптимальним після додавання інгаляційного бета 2-агоніста тривалої дії, необхідно збільшити дози ІКС до 800 мкг/день у дорослих або 400 мкг/день у дітей (5-12 років), якщо вони ще не на цих дозах.

☒ Якщо контроль залишається недостатнім після припинення бета 2-агоніста тривалої дії і збільшення дози ІКС, необхідно розглянути додавання інших контролюючих засобів (з інших груп): антагоністів рецепторів лейкотрієнів, теофілінів, пероральних форм бета 2 агоніста тривалої дії (тільки у дорослих).

Додавання антихолінергічних засобів короткої дії, як правило, не має користі^{314,321}. Додавання недокромілу має граничне значення^{304, 315}.

>12 років 1 ⁺	5-12 років	<5 років
-----------------------------	------------	----------

Коментар робочої групи:

Метилксантини мають відносно низький бронхолітичний ефект та ризик побічної дії при застосуванні в високих дозах і деяку протизапальну дію при призначенні низьких доз в довготривалій терапії БА.

Пролонговані теофіліни в низьких дозах, що додаються до низьких доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (при середній тяжкості персистуючої БА), або до високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів (при тяжкій персистуючій БА) можуть покращувати контроль захворювання. Але, у якості додаткової терапії до інгаляційних глюкокортикостероїдів теофіліни є менш ефективними, ніж інгаляційні бета 2-агоністи пролонгованої дії.

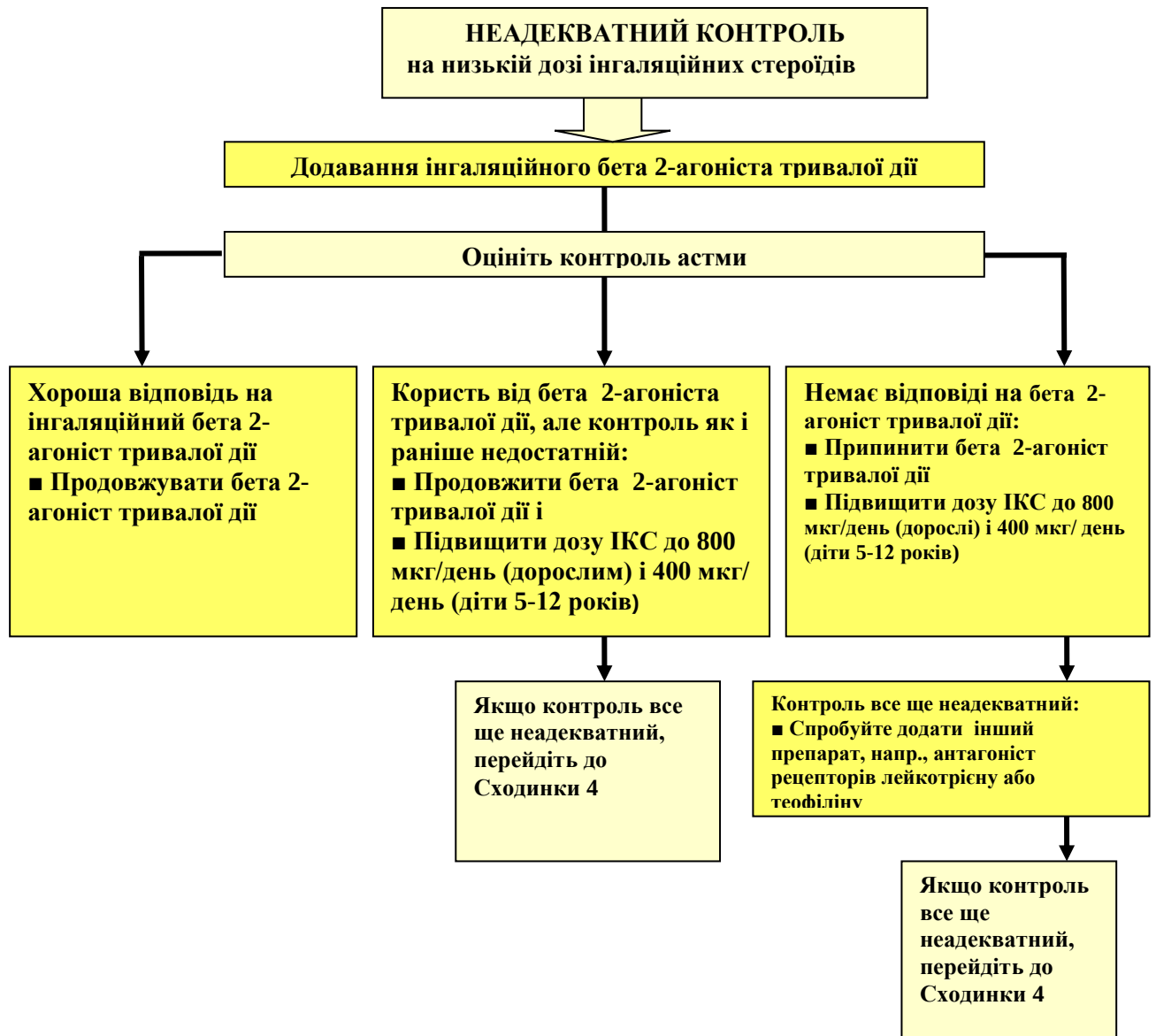
4.3.3. ДОДАВАННЯ БЕТА 2-АГОНІСТА ТРИВАЛОЇ ДІЇ



Після розгляду в 2007 році бета 2-агоністів тривалої дії в лікуванні дорослих, підлітків та дітей з астмою Агентство з регулювання лікарських засобів та медичних товарів (MHRA) провело подальший огляд застосування бета 2-агоністів тривалої дії, зокрема, у дітей до 12 років і дійшло висновку, що користь цих препаратів в поєднанні з ІКС у контролі симптомів астми переважає будь-які очевидні ризики⁸⁵⁹.

☒ Інгаляційні бета 2-агоністи тривалої дії потрібно починати лише у тих пацієнтів, які вже отримують ІКС, і інгаляційні кортикостероїди необхідно продовжувати.

Рис.3: Узагальнення сховинки 3 у дорослих і дітей > 5 років: додаткова терапія



КОМБІНАЦІЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ЗАСОБІВ

В дослідженнях ефективності належної відповідності не показано різниці в ефективності призначення ІКС і бета 2 агоністів в комбінації або окремо³¹⁸.

>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років
------------------------------	-------------------------------	----------

У клінічній практиці, проте, вважається, що поєднання інгаляторів сприяє сумісності, а також має перевагу в тому, що гарантує, що бета 2-агоніст тривалої дії не приймається без ІКС.



Комбінація з інгаляційними засобами рекомендується, щоб:

- гарантувати, що бета 2-агоніст тривалої дії не приймається без інгаляційного стероїду
- поліпшити дотримання інгаляційних засобів.

Використання одного інгалятора для комбінації засобів (SMART)

Було показано, що у окремих дорослих пацієнтів з поганим контролем на сходинці 3 або у окремих дорослих пацієнтів на сходинці 2 (доза беклометазону вище 400 мкг/день з поганим контролем) застосування будесоніду/формотеролу в одному інгаляторі для невідкладного

лікування замість бета 2 агоніста короткої дії на додаток до його регулярного застосування в якості контролера терапії є ефективним режимом лікування³²³⁻³²⁷. При запровадженні цього варіанту лікування, загальна регулярна денна доза ІКС не повинна зменшуватися. Регулярною підтримуючою дозою ІКС може бути будесонід 200 мкг двічі на день або 400 мкг будесоніду двічі на день. У пацієнтів, які регулярно приймають будесонід/формотерол один раз на день або більше для невідкладної допомоги, необхідно переглянути їх лікування. Необхідна медична освітня робота з пацієнтами щодо конкретних питань зі стратегії лікування.

Коментар робочої групи:

Зручні для пацієнта, можуть покращувати комплаєнс, зазвичай менш вартісні ніж застосування двох лікарських форм окремо **фіксовані комбінації** інгальційних глюкокортикостероїдів та інгальційних бета 2 агоністів пролонгованої дії (флютиказон+сальметерол; будесонід+формотерол).

Застосування фіксованої комбінації **флютиказон+сальметерол** робить можливим досягнення високого рівня контролю захворювання у більшості хворих середньої тяжкості персистуючої БА.

Фіксована комбінація **будесонід+формотерол**, завдяки швидкому початку дії, може застосовуватись також “за потребою”. Доведено, що застосування фіксованої комбінації будесонід+формотерол дозволяє зменшити частоту тяжких загострень і покращує контроль астми.

Комбінація ІКС+ бета2-агоніст пролонгованої дії також може застосовуватись для попередження бронхоспазму, що викликається фізичним навантаженням, вони можуть забезпечувати більш тривалий захист, ніж швидкої дії бет 2-агоністи.

4.4. СХОДИНКА 4: НЕДОСТАТНІЙ КОНТРОЛЬ НА ПОМІРНИХ ДОЗАХ ІКС + ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ: ДОДАВАННЯ ЧЕТВЕРТОГО ПРЕПАРАТУ

У невеликої кількості пацієнтів астма не контролюється належним чином при застосуванні ІКС (800 мкг беклометазону на день) і додаткових контролюючих препаратів, як правило, бета 2-агоніста тривалої дії, та бета 2-агоніста короткої дії, що приймається за потребою. Є дуже мало клінічних випробувань з ведення цієї конкретної групи пацієнтів. Наступні рекомендації в значній мірі засновані на екстраполяції з випробувань додавання додаткової контролюючої терапії до ІКС (див. розділ 4.3.2).

D	D	Якщо контроль залишається неадекватним на 800 мкг (дорослі) і 400 мкг (діти) беклометазону на день та інгальційного бета 2-агоніста тривалої дії, необхідно розглянути наступні втручання: ▪ збільшення дози ІКС беклометазону до 2000 мкг/день (дорослі) або 800 мкг/день беклометазону (діти 5-12 років)* ▪ антагоністи рецепторів лейкотрієнів ▪ теофіліни ▪ таблетовані бета2-агоністів повільного вивільнення з обережністю застосовувати у пацієнтів, які вже на інгальційних бета2-агоністах тривалої дії.
----------	----------	--

* При високих дозах інгальційних стероїдів через ДІ, повинен використовуватися спейсер. Немає контрольованих випробувань, які б показували, який з варіантів кращий, хоча потенціал побічних ефектів більший з теофілінами і таблетованими бета 2-агоністами..



- ☒ Якщо пробне додаткове лікування неефективне, припиніть застосування препарату (або, в разі підвищеної дози ІКС, знизьте дозу до початкової).
- ☒ Перш, ніж перейти до сходинки 5, направте пацієнтів з неадекватно контрольованою астмою, особливо дітей, до спеціалізованої медичної допомоги.
- ☒ Хоча немає контрольованих випробувань, діти (різного віку), які знаходяться на лікуванні у спеціалізованих відділеннях медичної допомоги, можуть отримати користь від випробування більш високих доз ІКС (більше 800 мкг/добу) перед переходом до сходинки 5.

4.5. СХОДИНКА 5: ПОСТІЙНЕ АБО ЧАСТЕ ВИКОРИСТАННЯ ПЕРОРАЛЬНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ



Метою лікування є контроль астми з використанням низької дози препарату.

У деяких пацієнтів з дуже тяжкою астмою, у яких не досягається контроль на 4 сходинці при застосуванні ІКС у високих дозах, у кого вже були спроби призначення пролонгованої дії бета2-агоністів, або пацієнти на даний час отримують комбіновану терапію (ІКС, пролонгованої дії бета2-агоністи, модифікатори лейкотрієнів або теофіліни), треба призначати регулярний довгостроковий прийом пероральних кортикостероїдів.

- ☒ У невеликої кількості пацієнтів, не контрольованих на сходинці 4, застосовуйте таблетки кортикостероїдів щоденно в найнижчій дозі, що забезпечує належний контроль.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Довготривала терапія системними ГКС (періоди, довші за 2 тижні, так званий глюкокортикостероїдний «вибух» може бути потрібний при тяжкій неконтрольованій астмі, але їх застосування обмежене ризиком розвитку серйозних побічних ефектів. Терапевтичний індекс ефект/побічні явища довготривалої терапії ІКС завжди більш сприятливі, ніж довготривале застосування системних ГКС при астмі^{95, 96}. При довгостроковому призначенні пероральних ГКС необхідно вживати заходів щодо мінімізації їх системних побічних ефектів. Пероральні препарати мають перевагу над парентеральними (внутрішньом'язовими або внутрішньовенними) при довготривалому призначенні (їх мінералокортикоїдний ефект нижчий), відносно короткий період напіввиведення, менш виражені ефекти на поперечно-смугасту мускулатуру, можливість більш гнучкого дозування до найменшої дози, на якій підтримується контроль астми. Побічні ефекти довготривалого застосування пероральних або парентеральних ГКС вміщують остеопороз, артеріальну гіпертензію, діабет, гіпоталамо-гіталярно-адреналову супресію, ожиріння, катаракту, глаукому, витончення шкіри, що призводить до виникнення стрій та легкому виникненню синців, слабкості м'язів. Пацієнти БА, хто тривалий час отримує СКС мають отримувати запобіжне лікування остеопорозу. Особлива увага та тісний нагляд треба приділяти при призначення СКС хворим БА із супутнім туберкульозом, паразитарними інфекціями, остеопорозом, глаукомою, діабетом, тяжкою депресією, пептичною виразкою. Описані часті смертельні випадки від вірусу герпеса серед хворих, в кого розвинулась ця інфекція на тлі прийому СКС, навіть короткими курсами.

4.5.1. ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ, ВИКЛИКАНИХ ТАБЛЕТОВАНИМИ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

Пацієнти, які тривалий час застосовують кортикостероїдів перорально (наприклад, більше трьох місяців) або потребують частих курсів таблетованих кортикостероїдів (наприклад, 3-4 на рік), будуть мати ризик системних побічних ефектів⁵⁹.

- артеріальний тиск повинен контролюватися
- необхідно перевіряти цукор сечі чи крові і холестерин. Можуть розвинутися цукровий діабет і гіперліпідемія.
- мінеральна щільність кісток повинна перевірятися. Коли відбувається зниження, необхідно запропонувати бісфосфонати тривалої дії (див. настанову Британського товариства остеопорозу www.nos.org.uk)³²⁸.

2011

- мінеральна щільність кісток повинна перевірятися у дітей > 5 років (див. заяву Американської академії педіатрії)⁹⁴³.
- ріст (центильний зріст і вага) необхідно перевіряти у дітей
- скринінг на катаракту у дітей може бути здійснений через громадські оптометричні послуги.

4.5.2. ТИПИ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Преднізолон є найбільш широко використовуваним кортикостероїдом для підтримуючої терапії при хронічній астмі. Немає жодних доказів щодо того, що інші кортикостероїди приносять більшу користь.

4.5.3. ЧАСТОТА ПРИЙОМУ ПЕРОРАЛЬНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ

Хоча в педіатричній практиці застосування кортикостероїдів через день широко прийнятне, немає ніяких досліджень, які б показували, що таке застосування викликає менше побічних ефектів, ніж щоденне застосування кортикостероїдів. Ніяких доказів не було виявлено стосовно рекомендацій щодо часу отримання дози або ділення дози.

4.5.4. ІНШІ ПРЕПАРАТИ ТА СТЕРОЇД-СПАРИНГ ТЕРАПІЯ

Анти IgE моноклональне антитіло

Омалізумаб – це людське моноклональне антитіло, яке зв'язується з циркулюючим IgE, помітно знижуючи рівень вільного сироваткового IgE^{774,775}. Він дозволений у Великобританії у дорослих і дітей старше 6 років з такими показаннями: у пацієнтів, які отримують високі дози ІКС і бета 2-агоніст тривалої дії з порушенням функція легенів, симптоматичних, з частими загостреннями, а також з алергією, як однією з важливих причин їх астми. Омалізумаб вводиться підшкірно кожні два-чотири тижні в залежності від дози. Загальний рівень IgE повинен бути <1300 МО/мл у дітей старше 6 років⁸⁶⁰. У дорослих і дітей > 12 років дозволено при IgE до 1500 МО/мл, але немає опублікованих даних, що підтверджують його ефективність і безпеку вище 700 МО/мл.

2011

У дослідженні дорослих і дітей > 12 років відбулося 19% зниження загострень астми, які потребували пероральних кортикостероїдів, що було незначним. Після корекції щодо дисбалансу при загостреннях на початку відбулося 26% зниження важких загострень (0,91 на плацебо в порівнянні з 0,68 на омалізумабі впродовж 28 тижнів, $p=0,042$). Це асоціювалося з збільшенням на 2,8% ОФВ1 ($p=0,043$), незначним зниженням застосування бета 2-агоністів 0,5 вприскувань/добу і зростанням на 13% клінічно значущого поліпшення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, в порівнянні з тими, хто приймав плацебо (60,8%	>12 років	5-12 років	<5 років
	1 ⁻	1 ⁻	1 ⁻

проти 47,8%, $p=0,008$). При рівнях IgE нижче 76 МО/мл позитивний ефект знижений⁷⁷⁶.



Омалізумаб, як доповнення до терапії ІКС вивчався у дітей 6-12 років з помірною та важкою астмою. Було виявлено значне зниження клінічно значущих загострень впродовж 52 тижнів. Більшість дітей приймали бета 2-агоністи- тривалої дії і частина дітей приймали антагоністи лейкотрієнів⁸⁶⁰.

>12 років	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років
-----------	-------------------------------	----------

Можуть виникнути місцеві шкірні реакції. Анафілактичний шок, який проявляється як бронхоспазм, артеріальна гіпотензія, непритомність, кропив'янка і/або ангіоневротичний набряк гортані або язика можуть виникати після введення омалізумабу. Анафілактичний шок виникав ще при першому введенні, а також через рік. У зв'язку з ризиком анафілаксії, омалізумаб слід застосовувати тільки у пацієнтів в закладах охорони здоров'я під безпосереднім наглядом лікаря.

- ☑ Лікування омалізумабом повинно проводитися тільки в спеціалізованих центрах, які мають досвід оцінки та ведення пацієнтів з важкою астмою.

Коментар робочої групи:

Анти IgE антитіла (омалізумаб) призначається в якості додаткової контролюючої терапії дітям з 6 років при важкому перебігу atopічної БА, яка неадекватно контролюється незважаючи на лікування відповідно V кроку терапії (B). [1].

Інші препарати

Імунодепресанти (метотрексат, циклоспорин і пероральне золото) зменшують довгострокову потребу в пероральних кортикостероїдах, але всі вони мають значні побічні ефекти. Немає ніяких доказів зберігання корисного ефекту після їх припинення, а також визначається значна варіабельність відповіді на них³³⁰.

>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 3	<5 років
------------------------------	-----------------	----------

- ☑ Імунодепресанти (метотрексат, циклоспорин і пероральне золото) можуть призначатися в якості пробного лікування на три місяці, коли інші препарати виявилися безуспішними. Співвідношення ризику та користі їх прийому повинні обговорюватися з пацієнтом, а ефекти лікування ретельно контролюватися. Лікування повинно проводитися в закладі, який має досвід застосування цих ліків.

Коментар робочої групи:

Станом на 15.07.2013 р. в Україні препарати золота не зареєстровані.

Колхіцин і внутрішньовенний імуноглобулін не показали будь-якого корисного ефекту у дорослих³³⁰.

Болюсна підшкірна інфузія тербуталіну виявилася корисною при важкій астмі, але ефективність і безпека застосування не оцінювалися в РКВ^{331, 332, 772, 773}.

Анти-TNF-альфа терапія досліджувалася при важкій астмі, але ці дослідження дуже малі і занадто короткотривалі, щоб рекомендувати анти-TNF терапію поза контекстом контрольованих клінічних випробувань^{333, 334}.

>12 років 1 ⁺	5-12 років	<5 років
4	3	3

Коментар робочої групи:

Станом на 01.11.2012 р. в Україні тертабулін зареєстрований тільки у складі комбінованого лікарського засобу (сироп).

Пацієнти на пероральних кортикостероїдах, які раніше не застосовували інгаляційну терапію

У пацієнтів, які тривало приймають таблетовані кортикостероїди і не застосовували адекватні дози інгаляційних ліків, метою є контроль астми з використанням низької дози пероральних кортикостероїдів або, якщо можливо, припинення застосування пероральних кортикостероїдів повністю.

Інгаляційні кортикостероїди є найбільш ефективними препаратами для зниження потреби в таблетках кортикостероїдів на тривалий термін ^{280,281} .	>12 років 1 ⁺	5-12 років 3	<5 років
--	-----------------------------	-----------------	----------

Є недостатньо доказів стосовно здатності бета 2-агоністів тривалої дії, теофілінів або антагоністів рецепторів лейкотрієну зменшувати потребу в таблетованих кортикостероїдах, але вони можуть поліпшувати функцію легенів³²⁹ та зменшувати симптоми астми.



У дорослих рекомендованим методом відміни або зменшення дози таблетованих кортикостероїдів є інгаляційні кортикостероїди в дозах до 2000 мкг/день, якщо це необхідно.
У дітей у віці 5-12 років розглянути дуже уважно, перш ніж призначати інгаляційні кортикостероїди в дозі 800 мкг/добу.



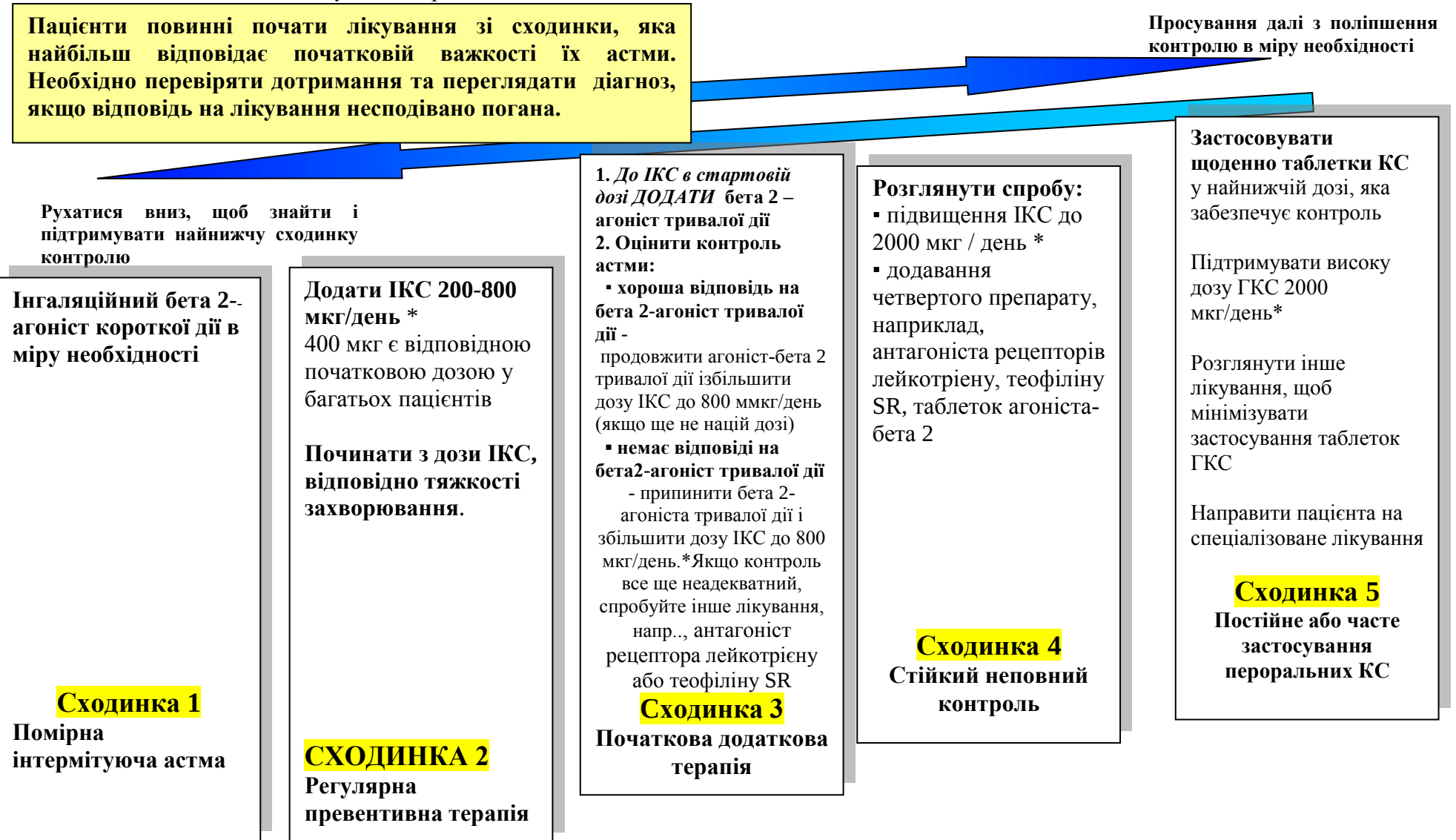
Можливе пробне лікування пролонгованої дії бета 2-агоністами, модифікаторами ллейкотрієнів та теофілінами протягом приблизно 6 тижнів. Якщо немає ефекту щодо зниження дози ОКС, зменшення симптомів або покращання ФЗД, їх потрібно відмінити.

Коментар робочої групи:

Для зменшення ускладнень і побічних ефектів під час проведення базисної терапії рекомендують використовувати препарати короткої дії (преднізолон, метилпреднізолон), добову підтримуючу дозу приймати вранці і, якщо можливо, перейти на інтермітуючий спосіб лікування.

Під час лікування системними кортикостероїдами необхідно дотримуватися певних рекомендацій щодо харчування (достатня кількість повноцінних білків, підвищений вміст калію, аскорбінової кислоти і зменшення натрію хлориду).

Рис. 4: Резюме сходиноквого лікування дорослих



* BDP або еквівалент

Рис. 5: Резюме сходиноквого лікування дітей 5-12 років

Пацієнти повинні починати лікування з кроку, який найбільш відповідає початковій тяжкості їх астми. Необхідно перевіряти дотримання та переглядати діагноз, якщо відповідь на лікування несподівано погана.

Просування далі з поліпшення контролю в міру необхідності

Рухатися вниз, щоб знайти і підтримувати найнижчу сходинку контролю

Інгаляційний бета 2-агоніст короткої дії в міру необхідності

Сходинка 1

Помірна інтермітуюча астма

Додати ІКС 200-400 мкг/день*

(інший препарат для попередження, якщо ІКС не можна застосовувати) 200 мкг є належною початковою дозою у більшості пацієнтів

Починати з дози ІКС, відповідно тяжкості захворювання.

Сходинка 2

Регулярна превентивна терапія

1. Додати інгаляційний бета 2-агоніст тривалої дії
2. Оцінити контроль астми:
 - хороша відповідь на бета 2-агоніста тривалої дії - продовжити агоніст-бета 2 тривалої дії і збільшити дозу ІКС до 400 мкг/день (якщо ще не на цій дозі)
 - немає відповіді на бета 2-агоніст тривалої дії - припинити бета 2-агоніст тривалої дії і збільшити дозу ІКС до 400 мкг/день.*Якщо контроль все ще неадекватний, спробуйте інше лікування, напр..., антагоніст рецептора лейкотрієну або теофіліну SR

Сходинка 3

Підвищити дозу ІКС до 800 мкг/день*

Сходинка 4
Стійкий неповний контроль

Застосовувати щоденно таблетки кортикостероїдів у найнижчій дозі, яка забезпечує контроль

Підтримувати високу дозу ГКС 8000 мкг/день*

Направити пацієнта до педіатра-спеціаліста

Сходинка 5

Постійне або часте застосування пероральних КС

* BDP або еквівалент

Симптоми VS Лікування

Рис. 6: Резюме східкового лікування дітей до 5 років

Пацієнти повинні почати лікування зі східки, яка найбільш відповідає початковій тяжкості їх астми. Необхідно перевіряти дотримання та переглядати діагноз, якщо відповідь на лікування несподівано погана.

Просування далі з поліпшення контролю в міру необхідності

Рухатися вгору, щоб підтримувати найнижчу східку контролю

Інгаляційний бета 2-агоніст короткої дії в міру необхідності

Східка 1

Помірна інтермітуюча астма

Додати ІКС 200-400 мкг/день^{*†} або антагоніст рецепторів лейкотрієну, якщо ІКС не можуть бути застосовані.

Почати з дози ІКС відповідно тяжкості захворювання.

Східка 2

Регулярна превентивна терапія

У тих дітей, які приймають ІКС 200-400 мкг / день, розглянути додавання антагоніста рецепторів лейкотрієну

У тих дітей, які приймають антагоніст рецепторів лейкотрієну, слід переглянути додавання ІКС 200-400 мкг на день.

У дітей до 2 років розглянути перехід на східку 4.

Східка 3

Початкова додаткова терапія

Направити пацієнта до дитячого пульмонолога

Східка 4

Стійкий неповний контроль

*Белометазон або еквівалент

† Можуть знадобитися дози вищі від нормальних, якщо введення препарату ускладнене

Симптоми VS Лікування

Коментар робочої групи:

Додатково до схеми, представленої на рис.4, рекомендується також користуватись схемою кроків, представленою в GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011. В ній чітко представлені основні препарати (першого вибору) та можливі альтернативи.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Для досягнення та підтримання контролю БА на високому рівні рекомендується система кроків (таблиця). Вибір відповідної тактики подальшої терапії визначають рівень контролю та об'єм лікування на даний момент.

При будь-якому перебігу захворювання необхідно проводити навчання хворих щодо ведення їх захворювання, та контроль оточуючого середовища з метою усунення або уникнення потенційних та існуючих факторів ризику.

На будь якого кроці для усунення/зменшення симптомів застосовуються бронхолітики швидкої дії за-потребою.

Вставка 5**Підхід до ведення астми, заснований на контролі**

Крок 1	Крок 2	Крок 3	Крок 4	Крок 5
Астма-навчання				
Контроль оточуючого середовища				
Бета 2-агоністи швидкої дії при потребі				
Контролююча терапія	Виберіть одне	Виберіть одне	Додати одне або більше	Додати одне або обидва
	Низькі дози ІКС	Низькі дози ІКС + бета 2-агоніст пролонгованої дії	ІКС в середній або високих дозах + бета 2-агоніст пролонгованої дії	Перорально глюкокортико-стероїди (мінімально можлива доза)
	Модифікатори лейкотрієнів	ІКС в середній або високих дозах	Модифікатори лейкотрієнів	Антитіла до IgE
		Низькі дози ІКС+уповільненого вивільнення теофіліни	Теофіліни уповільненого вивільнення	



Мають перевагу

Починаючи із другого кроку призначаються контролюючі препарати, що приймаються регулярно.

При легкому перебігу захворювання, при непостійних епізодичних денних симптомах (кашель, свистяче дихання, задишка, що трапляються 2 або менше разів на тиждень, або ще рідше, нічні симптоми астми), симптоми короткотривалі, до декількох годин (в порівнянні із контрольованим перебігом), між епізодами симптомів немає, функція легенів в нормі, немає нічних пробуджень через астму у хворих, які не отримують лікування з приводу БА –

рекомендується терапія, що відповідає **кроку 1: симптоматична терапія** – призначаються бронхолітики короткої дії за потребою (перевагу мають бета 2-агоністи швидкої дії (*ступінь доказовості А*), альтернативою можуть бути холінолітики, теофіліни короткої дії.

Якщо симптоми стають більш частими та/або періодично погіршуються, хворі потребують призначення регулярного прийому контролюючих препаратів (додатково до симптоматичної терапії) (*ступінь доказовості В*).

У більшості хворих на бронхіальну астму фізичні навантаження можуть викликати симптоми астми, у деяких – це єдина причина симптомів. Часто бронхоспазм у відповідь на фізичне навантаження означає, що астма у цього пацієнта недостатньо контролюється, і збільшення контролюючої терапії на крок вгору зазвичай приводить до зменшення подібних симптомів. Якщо цього недостатньо, або коли бронхоспазм у відповідь на фізичне навантаження є єдиним проявом астми, швидкої дії бета 2-агоністи рекомендуються перед початком навантаження. Альтернативою можуть бути модифікатори лейкотриєнів або кромони (*ступінь доказовості А*). Тренування або достатній розігрів перед фізичним навантаженням також можуть зменшити тяжкість бронхоспазму.

Якщо контроль БА не досягається об'ємом терапії кроку 1, рекомендується посилити терапію, перейти на крок 2: Симптоматична терапія + один контролюючий засіб.

Розпочинати терапію контролюючими засобами рекомендується із низьких доз ІКС (*ступінь доказовості А*). Альтернативні препарати – модифікатори лейкотриєнів (*ступінь доказовості А*), зокрема для хворих, які не можуть або не бажають приймати ІКС, або в кого розвинулись непереносимі побічні явища (тривала хрипота на тлі прийому ІКС), або при супутньому алергічному риніті (*ступінь доказовості С*).

Якщо контроль БА не досягається об'ємом терапії кроку 2, рекомендується посилити терапію, перейти на крок 3: Симптоматична терапія + один або два контролюючих засоби.

Рекомендується комбінація низьких доз ІКС із пролонгованої дії бета 2 агоністом, або в єдиному інгаляторі, або окремо (*ступінь доказовості А*). Зазвичай низьких доз ІКС в таких комбінаціях достатньо, та потреба в їх збільшенні виникає, якщо контроль не досягається протягом 3 – 4 місяців їх застосування (*ступінь доказовості А*). Пролонгованої дії бета 2-агонст формотерол, який має швидкий початок дії (один або в комбінації із будесонідом) має подібну ефективність, що і короткої дії бета 2-агоніст при загостренні астми, але категорично його не можна застосовувати в монотерапії без ІКС.

Комбінація формотеролу та будесоніду може застосовуватись як для симптоматичного лікування (за потребою), так і в якості контролюючого засобу. Така схема лікування зменшує загострення, покращує контроль астми при відносно низьких дозах ІКС (*ступінь доказовості А*).

Альтернативний шлях – збільшення дози ІКС до середньої (*ступінь доказовості А*).

Якщо ІКС призначається в ДАІ, рекомендується застосування спейсеру (покращує легеневу депозицію, зменшує небажані орофарингеальні реакції та системну абсорбцію) (*ступінь доказовості А*).

Інша можливість – комбінація ІКС в низьких дозах із модифікаторами лейкотриєнів (*ступінь доказовості А*). Альтернативою може бути додання до ІКС в низьких дозах застосування уповільненого вивільнення теофілінів (*ступінь доказовості В*).

Якщо контроль БА не досягається об'ємом терапії кроку 3, рекомендується посилити терапію, перейти на крок 4: Симптоматична терапія + два або більше контролюючих засоби.

Вибір схеми лікування на кроці 4 залежить від попереднього лікування на кроці 3. Якщо захворювання не контролюється терапією, що призначається на кроці 3, рекомендується направити пацієнта до спеціаліста для уточнення діагнозу та оцінки призначеного лікування, визначення альтернативних діагнозів та причин тяжкої для лікування астми.

Перевагу має комбінація середніх доз ІКС та пролонгованої дії бета 2-агоніста. Збільшення дози ІКС із середньої до високої у більшості пацієнтів спричиняє відносно незначне покращення (*ступінь доказовості А*). Високі дози ІКС рекомендуються коротким курсом, на 3 – 6 місяців, якщо контроль не досягається при застосуванні середніх доз ІКС в комбінації із пролонгованої дії бета 2-агоністами. Та/або третім контролюючим засобом (модифікатором лейкотриєнів або сповільненого вивільнення теофіліном (*ступінь доказовості В*)). Тривале застосування високих доз ІКС асоціюється із збільшенням ризику розвитку побічних небажаних проявів. Більшість ІКС у середніх-високих дозах призначається 2 рази на добу (*ступінь доказовості А*); для збільшення ефективності може призначатись будесонід в режимі 4 рази на добу (*ступінь доказовості В*).

Модифікатори лейкотриєнів при додаванні до середніх-високих доз ІКС також покращують ефективність терапії (*ступінь доказовості А*), але в меншій мірі, ніж пролонгованої дії бета2 агоніста (*ступінь доказовості А*). Додання сповільненого вивільнення теофіліну до комбінації ІКС в середніх-високих дозах та пролонгованої дії бета2-агоніста також покращує ефективність лікування (*ступінь доказовості В*).

Якщо контроль БА не досягається об'ємом терапії кроку 4, рекомендується посилити терапію, перейти на крок 5: Симптоматична терапія + додаткові контролюючі можливості

Додавання пероральних кортикостероїдів до інших контролюючих медикаментів може бути ефективним (*ступінь доказовості D*), але можливий розвиток тяжких побічних ефектів (*ступінь доказовості А*), і може бути рекомендоване, якщо при призначенні лікування з четвертого кроку, астма залишається тяжкою і неконтрольованою, при обмеженні повсякденної активності та частих загостреннях.

Додання анти IgE препаратів до інших контролюючих засобів покращує контроль алергічної астми у випадках, коли контроль не досягається призначенням інших контролюючих препаратів, в тому числі, високих доз ІКС або пероральних кортикостероїдів (*ступінь доказовості В*).

4.6. ЗНИЖЕННЯ СХОДИНКИ

Якщо астма добре контролюється, рекомендується зниження сходинки терапії, але часто воно не реалізується, в результаті чого деякі пацієнти отримують вищі дози, ніж повинні отримувати. Є декілька досліджень, що вивчали найбільш відповідний спосіб зниження сходинки терапії. Дослідження у дорослих, які отримували ІКС в дозі 900 мкг на день показали, що у пацієнтів, якщо вони стабільні, можна спробувати скорочувати дозу ІКС вдвічі кожні три місяці³³⁴.

У деяких дітей з помірною астмою і чітким сезонним характером їхніх симптомів може застосовуватися зниження дози під час їх "спокійного" сезону.



Важливо регулярно оглядати пацієнтів при зниженні сходинки лікування. При прийнятті рішення щодо того, для якого препарату необхідно знизити сходинку,

потрібно врахувати важкість астми, побічні ефекти лікування, час на поточній дозі, досягнутий позитивний ефект і перевагу пацієнта.

- ☑ Пацієнти повинні залишатись на мінімально можливій дозі ІКС, яка б підтримувала контроль астми. Зниження дози ІКС повинно бути повільним, оскільки у пацієнтів погіршення відбуваються по-різному. Скорочення повинні переглядатися кожні три місяці, зменшуючи дозу приблизно на 25-50% кожного разу.

Коментар робочої групи:

Метою покрокового підходу до лікування БА є досягнення повного контролю від застосування найменшої кількості медикаментів.

Дітям з вперше встановленою БА або якщо дитина не отримувала лікування базисна фармакотерапія призначається починаючи з 2 або 3 кроку лікування протягом не менш 6 тижнів для оцінки відповіді на лікування. При адекватній відповіді на початкове лікування продовжують терапію в тому ж обсязі протягом 3 місяців для досягнення контролю над симптомами захворювання.

Діти, які отримують базисне лікування, потребують визначення рівня контролю згідно його критеріям. При відсутності повного контролю необхідно переглянути об'єм медикаментозної терапії для його досягнення. З цією метою необхідно визначити «крок» лікування (об'єм лікування, що отримує пацієнт) і призначити наступний - «сходінка вгору». При відсутності контролю на низьких дозах ІГКС рекомендовано комбіноване застосування ІГКС з пролонгованим β_2 -агоністом (А).

При досягненні повного контролю протягом не менш 3 місяців лікування рекомендовано зменшити («сходінка вниз») об'єм терапії. При застосуванні середніх та високих доз ІГКС рекомендовано зменшити їх на 50% (В), а при лікуванні низькими дозами ІГКС - перейти на однократний режим дозування (А). При досягненні повного контролю з застосуванням комбінації ІГКС та пролонгованих бета 2-агоністів доцільним є зменшення дози ІГКС на 50% при збереженні початкової дози пролонгованих бета 2-агоністів (В). Коли доза ІГКС при комбінованій терапії досягне низької при збереженні повного контролю, пролонговані β_2 -агоністи рекомендовано відмінити (D). Альтернативою відміни пролонгованих бета2-агоністів може бути однократне дозування фіксованих комбінацій ІГКС та пролонгованих бета2-агоністів чи монотерапія ІГКС в дозі, що була використана при комбінованому застосуванні (В).

Лікування з застосуванням препаратів для контролю може бути припинено, якщо пацієнт застосовує низькі дози ІГКС і спостерігається відсутність симптомів протягом року (D).

Діти з БА, у яких не вдається досягти належного контролю незважаючи на адекватне лікування відповідно 4 кроку терапії («важка» до лікування БА) потребують: перегляду диференціальної діагностики, оцінки комплаєнсу (С), пошуку додаткових провокаційних чинників (психосоціальні фактори (С), грибова алергія (С)) та супутньої патології (D). [1,2,3]

У разі наявності протягом 3-х місяців контролю за перебігом захворювання від лікування за схемою, яка відповідала визначеному у хворого ступеню контролю БА, можливо поступово ослабити підтримуючу терапію, обережно перейти до лікування за схемою більш низького ступеню, що дасть змогу визначити мінімальний необхідний для підтримання контролю обсяг терапії:

- *Якщо пацієнт знаходився на середньо-високих дозах ІКС в монотерапії, їх доза зменшується на 50 % кожні 3 місяці (ступінь доказовості В);*
- *Якщо контроль було досягнуто на низьких дозах ІКС в монотерапії – у більшості хворих можна перейти на однократне добове дозування (ступінь доказовості А);*
- *Якщо контроль було досягнуто на комбінації ІКС та пролонгованої дії бета 2-агоністів, рекомендується розпочати із зменшення дози ІКС на 50 %, продовжуючи*

прийом пролонгованої дії бета 2-агоніста (**ступінь доказовості В**). Якщо контроль не втрачається, продовжувати зменшення дози ІКС до низької, після чого відмінити пролонгованої дії бета 2-агоніст (**ступінь доказовості D**). Альтернативний шлях – прийом комбінації раз на добу, або припинити прийом пролонгованої дії бета 2-агоніста раніше, а продовжувати прийом ІКС в монотерапії в тій дозі, що він був в комбінованому препараті. Однак, вірогідність втрати контролю при цьому більша (**ступінь доказовості В**);

- Якщо контроль було досягнуто на ІКС в комбінації з іншими контролюючими засобами, дозу ІКС можна зменшувати на 50% до низької, потім припинити лікування цією комбінацією, як вказано вище (**ступінь доказовості D**).
- Припинити прийом контролюючих препаратів можна, якщо захворювання контролюється призначенням найнижчих доз ІКС і протягом року не виникало симптомів астми.

4.7. СПЕЦИФІЧНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ

4.7.1. ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ

В попередніх настановах і в рамках плану дій з астми у дорослих і дітей є рекомендація щодо подвоєння дози під час загострення, її значення не доведене³³⁵. У дорослих пацієнтів на низькій дозі (200 мкг бекламетазону) ІКС, п'ятикратне збільшення дози під час загострення призводить до зниження тяжкості загострення³³⁵. Це дослідження не може бути екстрапольоване на пацієнтів, які вже приймають високі дози ІКС і необхідні додаткові докази в цій області.

Є мало доказів того, що антагоністи лейкотриєнів можуть застосовуватися з перервами у дітей з епізодичною астмою. Лікування повинно починатися при появі симптомів астми чи гострого риніту і продовжуватися впродовж семи днів ⁷⁷⁷ .	>12 років	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років 1 ⁺⁺
--	-----------	-------------------------------	-----------------------------

4.7.2. АСТМА, ВИКЛИКАНА ФІЗИЧНИМИ ВПРАВАМИ

Було показано, що наступні лікарські засоби захищають від астми, індукованої фізичними вправами:

- ІКС^{280, 281, 337}
- Бета 2-агоністи короткої дії^{273, 861}
- Бета 2-агоністи тривалої дії³³⁸

- теофіліни^{329, 339}
- антагоністи рецепторів лейкотриєнів³⁴⁰
- кромони³⁴¹
- таблетки бета 2-агоністів³⁴²

Наступні препарати не забезпечують захист від астми, індукованої фізичними вправами при нормальних дозах:

- антихолінергічні препарати³⁴³
- кетотифен³⁴⁴
- антигістамінні препарати³⁴⁵

Бета 2-агоністи тривалої дії і антагоністи лейкотриєнів забезпечують більш тривалий захист, ніж бета 2-агоніст короткої дії, але з бета 2-агоністом розвивається певний ступінь звикання особливо щодо тривалості дії. Немає звикання до антагоністів рецепторів лейкотриєнів^{338, 340, 779}.

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	
1 ⁻	2 ⁺⁺	
1 ⁺⁺	2 ⁺	
1 ⁺⁺	2 ⁺	
1 ⁺⁺	1 ⁺	
1 ⁺		
1 ⁺	1 ⁺	
1 ⁺⁺	1 ⁺	
	1 ⁺⁺	
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	

2011

- ☒ У більшості пацієнтів астма, індукована фізичними вправами, представляє собою погано контрольовану астму і тому потрібно розглянути питання призначення регулярного лікування, у тому числі з застосуванням ІКС.

Якщо фізичні вправи є конкретною проблемою у пацієнтів, які приймають ІКС, і БА добре контролюється, необхідно розглянути питання про включення одного з наступних препаратів:

A	C	Антагоністи рецепторів лейкотрієну
A	A	Бета 2-агоністи тривалої дії
C	C	Кромони
A	A	Пероральні бета 2-агоністи
C	C	Теофіліни

2011	Перед фізичними тренуванням, інгаляційний бета 2-агоніст короткої дії є препаратом вибору ^{273, 861}	>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років

A	A	Безпосередньо перед тренуванням інгаляційний бета2-агоніст короткої дії є препаратом вибору.
----------	----------	---

4.7.3. РИНІТИ

2011	У пацієнтів з астмою часто буває риніт. Найбільш ефективним засобом лікування є інтраназальні кортикостероїди ^{346,862} . Ефективність інтраназальних кортикостероїдів при лікуванні алергічного риніту на покращення контролю астми не була доведена в подвійних сліпих плацебо-контрольованих випробуваннях.	>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років

4.7.4. АЛЕРГІЧНИЙ БРОНХОЛЕГЕНЕВИЙ АСПЕРГІЛЬОЗ

У дорослих пацієнтів з алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА), ітраконазол може сприяти зниженню дози таблеток кортикостероїдів і поліпшенню контролю астми^{347,348}.

C	У дорослих пацієнтів з АБЛА необхідно розглянути чотиримісячне пробне лікування ітраконазолом.
----------	---

- ☒ **Рекомендується ретельний контроль побічних ефектів, особливо з боку печінки.**

4.7.5. НЕПЕРЕНОСИМІСТЬ АСПІРИНУ ПРИ АСТМІ

Існують теоретичні підстави припускати, що антагоністи рецепторів лейкотрієнів можуть мати особливе значення при лікуванні астми з непереносимістю аспірину. Проте, існує мало доказів для виправдання ведення хворих на астму, які не переносять аспірин, іншим чином, крім суворого уникнення нестероїдних протизапальних засобів³⁴⁹.

4.7.6. ШЛУНКОВО-СТРАВОХІДНИЙ РЕФЛЮКС

Кокранівський огляд дванадцяти подвійно сліпих контрольованих випробувань показав, що лікування шлунково-стравохідного рефлюксу не мало користі для полегшення симптомів астми

або функції легенів при наявності обох станів. Спостерігалось полегшення сухого кашлю, хоча воно, ймовірно, не пов'язувалося з поліпшенням контролю астми^{350, 351}.



Систематичний огляд виявив одне РКВ, яке показало, що інгібітори протонної помпи не покращують симптоми астми у дітей зі шлунково-стравохідним рефлюксом⁸⁶³

4.7.7. β -БЛОКАТОРИ

β -блокатори, у тому числі очні краплі, протипоказані пацієнтам з астмою.

5. Інгаляційні пристрої

Хоча дослідження інгаляційних пристроїв більше стосуються підходу, заснованому на доказах, ніж багатьох інших аспектів лікування астми, низка методологічних питань ускладнює огляд доказів у цій галузі. У маленьких дітей (0-5 років) є мало або майже немає доказів, на яких ґрунтуються рекомендації.

5.1. ТЕХНІКА ТА НАВЧАННЯ

Дослідження техніки та ефекту навчання використовували довільні нестандартні оцінки, що ускладнює порівняння. Хоча техніка має певне відношення, вона не обов'язково впливає на клінічну ефективність.

Кількість пацієнтів, які правильно застосовували інгалятори в одному добре проведеному дослідженні, склала 23-43% для дозованих інгаляторів (ДІ), 53-59% для сухих аерозольних інгаляторів (САІ) і 55-57% для ДІ + спейсер. Коли техніка оцінювалася як кількість сходинок для корекції загальної кількості сходинок, ДІ + спейсер були трохи кращими, ніж САІ³⁵². Навчання техніці користування поліпшувало оцінку правильності користування в середньому з 60% до 79%. Цифри безпомилкового використання після навчання склали 63% для ДІ, 65% для САІ, і 75% активованих вдихом ДІ (остання цифра заснована на одному дослідженні 2467 пацієнтів)³⁵².

>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років	<5 років
---------------------------------	---------------	-------------

В ☒ ☒ Призначати інгалятори необхідно тільки після того, як пацієнти пройшли навчання з використання пристрою і продемонстрували задовільну техніку.

5.2. ВВЕДЕННЯ БЕТА 2-АГОНІСТІВ

5.2.1. ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ

ДІ + спейсер такий же хороший, як і небулайзер при лікуванні загострень бронхіальної астми легкої та середньої тяжкості у дітей і дорослих³⁵³⁻³⁵⁶.

>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років
---------------------------------	----------------------------------	-------------

Немає даних, щоб зробити рекомендації при важкій (загрозливій для життя) астмі.

А **А** **В** Діти та дорослі з легким і помірним загостренням бронхіальної астми повинні застосовувати рМДІ + спейсер з дозами, титрованими відповідно до клінічної відповіді.

Немає ніяких даних, щоб зробити рекомендації при (загрозливій для життя) астмі.

5.2.2. СТАБІЛЬНА (ІНТЕРМІТУЮЧА) АСТМА

Для дітей у віці 0-5 років немає доказів, які б порівнювали небулайзер з іншими інгаляторами, і надійних даних недостатньо, щоб зробити висновки щодо рМДІ в порівнянні з ПІ.

>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років 1 ⁺⁺	<5 років
---------------------------------	----------------------------------	-------------

У дітей у віці 5-12 років немає істотної різниці між рДІ і САІ. У дорослих немає істотної різниці між рДІ + спейсер і САІ. Нижчий показник частоти пульсу з рМДІ проти турбоінгалятора є єдиною різницею щодо побічних ефектів. Було показано, що пацієнти віддають більшу перевагу турбоінгалятору порівняно з рДІ.^{352, 357, 358}

A У дітей у віці 5-12, рДІ + спейсер так само ефективний, як і будь-який ручний інгалятор.

A У дорослих, рДІ ± спейсер так само ефективний, як і будь-які інші ручні інгалятори, але пацієнти можуть віддати перевагу деяким типам ДІ.

Немає ніяких даних, щоб зробити рекомендації у дітей до п'яти років.

☒ Вибір інгалятора для полегшення стабільної астми повинен засновуватися на перевагах пацієнта і оцінці правильності використання. Багатьох пацієнтів не навчають використанню спейсерів.

5.3. ІНГАЛЯЦІЙНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ ПРИ СТАБІЛЬНІЙ АСТМІ

Порівняльні дані з застосування ІКС при стабільній астмі у дітей молодше 5 років відсутні. Єдине дослідження включало дітей 4-5 років, але дані отримати неможливо.

Для введення ІКС при стабільній астмі у дітей у віці 5-12 років рДІ такі ж ефективні, як Clickhaler^{359,360}, а і Pulvinal є настільки ж ефективним, як і Diskhaler³⁶¹. Ніякої суттєвої клінічної різниці не виявлено між рДІ і турбохалером при половинній дозі того ж препарату (будесоніду)^{352,362}. Це порівняння не обов'язково потрібно проводити щодо інших ІКС/комбінацій пристроїв.

У дорослих немає ніякої клінічної різниці щодо ефективності рДІ ± спейсер порівняно з САІ. ДІ настільки ж ефективний, як і рДІ. САІ пізнішого покоління такі ж ефективні, як і САІ старшого покоління³⁰⁵. Не було показано, що небулайзери кращі, ніж рДІ + спейсер для доставки ІКС при хронічній астмі. Спеціалізовані специфічні небулайзери можуть поліпшувати функцію легенів і знижувати використання невідкладної терапії, але при високих призначених дозах. Вищі дози (> 2 мг), як правило, дозволені тільки для використання з небулайзерами^{352, 362}.

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺	1 ⁺⁺	

A У дітей у віці 5-12 років рДІ + спейсер такі ж ефективні, як будь-які ІІ.

A У дорослих рМДІ + спейсер такі ж ефективні, як і будь-які ІІ.

Жодних рекомендації не можна дати стосовно небулайзерної терапії у дітей у віці 5-12 років, а також немає ніяких доказів, що стосуються дітей віком <5 років.

5.4. ХЛОРФТОРВУГЛЕЦЕВІ (фреон-вмісні) (CFC) ПРОПІЛЕНТИ ДАІ В ПОРІВНЯННІ З ГІДРОФТОРАЛКАЛАНОВИМИ (HFA) ДОЗОВАНИМИ ІНГАЛЯТОРАМИ

HFA рМДІ сальбутамол є настільки ж ефективним, як і CFC рМДІ сальбутамол при стандартних терапевтичних дозах^{359,363-368}.

>12 років	5-12 років	<5 років
1 ⁺⁺		

Важливо диференціювати Qvar від інших продуктів HFA беклометазону. Багато досліджень показують еквівалентність Qvar половинній дозі CFC, беклометазону рMDI, тоді як дослідження не-Qvar HFA беклометазону рMDI показують, еквівалентність при дозі 1:1^{360,369-375}.

Флютиказон HFA такий же ефективний, як CFC флютиказон при стандартних клінічних дозах ³⁷⁶⁻³⁸⁰ .	>12 років 1 ⁺⁺	5-12 років	<5 років
--	------------------------------	------------	----------

A		Сальбутамол HFA може бути замінений на сальбутамол CFC в дозах 1:1.
A		HFA беклометазон PMDI (Qvar) може бути замінений на CFC беклометазону PMDI в дозах 1:2. Цей коефіцієнт не застосовується до переформульованих HFA беклометазон рMDIs.
A		Флютиказон HFA може бути замінений на флютиказон CFC в дозі 1:1.

5.5. ПРИЗНАЧЕННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИХ ПРИСТРОЇВ

Немає ніяких критеріїв, згідно яких призначати той або інший доставковий пристрій тим пацієнтам, які не можуть використовувати ДАІ. За відсутності доказів, найбільш важливим аргументом в прийнятті рішення щодо призначення інгалятора є переваги пацієнтів і вартість препарату.

- ☒
 - Вибір доставкового пристрою може бути зумовлений вибором препарату.
 - Якщо пацієнт не в змозі використовувати пристрій задовільно, повинна бути знайдена альтернатива.
 - Компетентний медичний працівник має навчити пацієнта користуванню інгалятором та оцінити навички (див. розділ 5.1).
 - Для забезпечення оптимальної ефективності лікування дози препаратів повинні титруватися відповідно клінічної відповіді.
 - Оцінка техніки інгаляції має бути частиною клінічного огляду пацієнта (див. розділ 8.1.2).
- ☒
 - У дітей у віці 0-5 років рMDI + спейсер є кращим способом доставки бета 2-агоністів або інгаляційних стероїдів. Маску необхідно застосовувати, поки дитина буде в змозі дихати репродуктивно з використанням мундштука спейсера. Там, де це неефективно, може знадобитися небулайзер.

5.6. ВИКОРИСТАННЯ ТА ДОГЛЯД ЗА СПЕЙСЕРАМИ

- ☒
 - Спейсери повинні бути сумісними з використовуваним ДАІ.
 - Процедура введення препарату через спейсер: випустити дозу із ДАІ в спейсер, потім зробити вдих; при необхідності – повторити процедуру.
 - Між приведенням в дію ДАІ і вдихом препарату затримка має бути мінімальною.
 - Спокійне дихання настільки ж ефективно, як поодинокі вдихи.
 - Спейсери краще чистити щомісяця, а не щотижня, або як рекомендує виробник, бо це негативно відображається на його ефективності. Їх необхідно мити миючим засобом і сушити на повітрі. Мундштук перед використанням слід начисто протирати миючим засобом.
 - Доставка ліків може істотно відрізнятись через статичний заряд. Металеві та інші антистатичні спейсери на це не впливають.
 - Пластикові спейсери повинні мінятися принаймні кожні 12 місяців, але деякі

необхідно міняти через шість місяців.

Коментар робочої групи

При використанні спейсера потрібно притримуватися рекомендацій інструкції виробника спейсеру

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011

Різні вікові групи дітей з БА потребують диференційованого підходу до вибору типу інгалятора для ефективної інгаляційної терапії.

Вставка 6

Вибір типу інгалятора для дітей з БА (А)

Вік дитини	Пристрій, якому надається перевага	Альтернативний пристрій
До 4 років	Дозований аерозольний інгалятор і відповідний спейсер з маскою на обличчя	Небулайзер з маскою на обличчя
4-6 років	Дозований аерозольний інгалятор і відповідний спейсер з мундштуком	Дозований аерозольний інгалятор і відповідний спейсер з маскою на обличчя або небулайзер з мундштуком або маскою на обличчя
Старше 6 років	Дозований сухопорошковий інгалятор або дозований аерозольний інгалятор, які активуються диханням, або дозований аерозольний інгалятор зі спейсером або мундштуком	Небулайзер з мундштуком

6. Лікування загострення бронхіальної астми

6.1. УРОКИ З ДОСЛІДЖЕНЬ СМЕРТЕЙ ВІД АСТМИ

Конфіденційні запити стосовно понад 200 смертей від астми у Великобританії дійшли висновку, що існують фактори, які асоціюються з хворобою, медикаментозним лікуванням та поведінкою пацієнта або психосоціальним статусом, які спричиняють смерть. Більшість смертей сталися до поступлення в лікарню³⁸¹⁻³⁸⁵.

6.1.1. ФАКТОРИ ХВОРОБИ

Більшість пацієнтів, які померли від астми, мали важку хронічну астму. У меншій кількості хворих фатальний напад стався раптово на фоні астми легкої або середньої важкості³⁸¹⁻³⁸⁶. 2⁺⁺

6.1.2. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Багато смертей сталося серед пацієнтів, які отримували неадекватне лікування ІКС або таблетованими кортикостероїдами і/або через недостатній об'єктивний контроль їх астми. У деяких хворих спостереження було недостатнім, а інших повинні були направити для консультації фахівців раніше. Смерті від бронхіальної астми асоціювалися з меншими контактами з загальною практикою і більшою кількістю візитів вдома⁷⁸⁰. Недостатнім було використання письмових планів лікування. Із смертю від астми асоціювалось надмірне або збільшення використання бета 2-агоністів^{381-385, 387388}. 2⁺⁺

Повідомлення про смерть надходять після недоречного призначення бета-блокаторів і НПЗЗ; у всіх хворих на астму слід запитувати про реакції на ці препарати в минулому (див. розділ 4.7.7).

Пацієнти з загостренням астми не повинні застосовувати седативні засоби, крім випадків застосування для анестезії або процедур інтенсивної терапії (див. розділ 6.3.12)⁷⁸¹.

6.1.3. НЕСПРИЯТЛИВІ ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ТА ПОВЕДІНКОВІ ФАКТОРИ

Поведінкові і несприятливі психосоціальні фактори були зареєстровані у більшості пацієнтів, які померла від астми³⁸¹⁻³⁸⁵. Найважливіші наведені в таблиці 9.

Таблиця 9: Пацієнти з ризиком розвитку майже фатальної або фатальної астми

ОЗНАКИ ВАЖКОГО ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ, розпізнаної за однією або більше ознак:

- попередня майже смертельна астма, наприклад, попередня вентиляція або дихальний ацидоз
- попередня госпіталізація з приводу астми, особливо якщо в минулому році
- потребує трьох або більше класів ліків від астми
- інтенсивне використання бета 2-агоніста
- повторне лікування у відділенні інтенсивно терапії з приводу лікування астми, особливо в минулому році
- "лабільна" астма.

І НЕСПРИЯТЛИВІ ПОВЕДІНКОВІ АБО ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ, розпізнані за однією або більше з наступних ознак:

2009

- недотримання лікування або спостереження
- невідвідування призначених візитів
- менше контактів з лікарями загальної практики
- часті виклики лікаря додому
- самостійне виписування з лікарні
- психози, депресії, інші психічні захворювання або завдання собі навмисної шкоди
- поточне або недавнє застосування транквілізаторів
- відмова від лікування
- зловживання алкоголем чи наркотиками
- ожиріння
- труднощі щодо навчання
- проблеми із працевлаштуванням (зайнятістю)
- проблеми із доходами
- соціальна ізоляція
- жорстоке поводження в дитинстві
- тяжкий побутовий, сімейний стан або правовий стрес

Дослідження випадок-контроль підтверджують більшість з цих спостережень^{389,390}. У порівнянні з контрольною групою пацієнтів, госпіталізованих з астмою, померлі, більш імовірно, мали труднощі в навчанні, психоз або призначення антипсихотичних препаратів; фінансові або проблеми зайнятості; неодноразово пропускали призначені візити до лікаря або відмовлялися перебувати у лікарні, зловживали наркотиками або алкоголем, мали ожиріння або попередні дуже важкі загострення в анамнезі. 2⁺⁺

Порівняно з контрольними пацієнтами з астмою в громаді, пацієнти, які померли, мали важкі захворювання, більшу ймовірність госпіталізації або лікування у відділенні інтенсивної терапії у попередньому році; більшу ймовірність попереднього дуже важкого нападу; погане лікування; відсутній успіх у вимірюванні легеневої функції, а також недотримання щодо лікування.

В Медики повинні знати, що пацієнти з важкими загостреннями астми і з одним або більше несприятливих психосоціальних факторів мають ризик смерті.

Дослідження, які порівнюють дуже важкі загострення астми зі смертями від астми, дійшли висновку, що пацієнти з майже смертельною астмою мають однакові несприятливі фактори, описані в таблиці 9, і що вони сприяють дуже важким нападам астми³⁹¹⁻³⁹³. Порівняно з пацієнтами, які помирають, пацієнти з дуже важкими загостреннями астми молодші за віком, імовірно мали попередній важкий напад астми, менш ймовірно мають паралельні захворювання, менше відчувають затримку в отриманні медичної допомоги і з більшою ймовірністю мають доступ до медичної допомоги при гострих станах. 2⁺⁺

При майже смертельній астмі доцільно залучити близького родича при обговоренні майбутнього лікування.

Також необхідно виявляти пацієнтів з лабільною або важкою формою астми (див. розділи 6.2.3 і 7.1.1 і в таблиці 10).



Тримайте пацієнтів з важким загостренням або лабільною астмою, під контролем спеціаліста.

6.1.4. СЕЗОННІ ФАКТОРИ

У Великобританії існує пік смертей від астми у людей у віці до 44 років у липні і серпні, а в грудні і січні людей старшого віку^{391,394}. 2⁺⁺

6.1.5. ПРОГНОЗУВАННЯ І ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТЯЖКОГО НАПАДУ АСТМИ

Більшість нападів бронхіальної астми, які досить важкі і потребують госпіталізації, розвиваються відносно повільно впродовж шести годин і більше. В одному з досліджень понад 80% випадків розвинулися впродовж понад 48 годин³⁹⁵⁻⁴⁰⁰. Отже, є час для вживання ефективних заходів для зменшення кількості нападів, які можуть потребувати госпіталізації. Є багато схожості між пацієнтами, які вмирають від астми, пацієнтами з майже фатальною астмою та контрольними пацієнтами з бронхіальною астмою, які госпіталізовані до лікарні.

2⁺⁺

Пульмонолог повинен стежити за пацієнтами, госпіталізованими з важкою формою астми, принаймні рік після госпіталізації.

6.2. ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ У ДОРΟΣЛИХ

Додатки 2-4 містять алгоритми узагальнення рекомендованого лікування пацієнтів з важкою або неконтрольованою астмою в первинній ланці охорони здоров'я (Додаток 2), у відділенні інтенсивної терапії (Додаток 3) і лікарні (Додаток 4).

6.2.1. РОЗПІЗНАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ

Визначення збільшення ступеня важкості загострень бронхіальної астми, наводяться в Таблиця 10^{322,401-405}. Прогнозовані показники ПОШ_{вид}⁴⁰⁶ слід використовувати, лише якщо останній кращий показник ПОШ_{вид} (за два роки), невідомий.

2⁺
4

6.2.2. САМОЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИЗВОДИТЬ ДО РОЗВИТКУ ЗАГОСТРЕННЯ АБО НЕКОНТРОЛЬОВАНОЇ АСТМИ

Пацієнти з астмою і всі пацієнти з тяжкою астмою повинні мати узгоджений письмовий план дій і їхні показники максимальної швидкості потоку з регулярною перевіркою техніки інгаляції і дотримання. Вони повинні знати, коли і як підвищити дозу своїх ліків і коли звертатися за медичною допомогою. Плани дій при астмі можуть зменшити кількість випадків госпіталізації⁴⁰⁷ та смертей від⁴⁰⁸ астми (Див. 9.1).

6.2.3. ПОЧАТКОВА ОЦІНКА

Увесь можливий персонал первинного контакту, наприклад, адміністратори, ті, хто приймають виклики швидкої допомоги, NHS Direct (Англія та Уельс), NHS²⁴ (Шотландія) повинні знати, що пацієнти з астмою зі скаргами на респіраторні симптоми можуть мати ризик нападу астми і повинні мати безпосередній доступ до лікаря або медсестри-спеціаліста з астми. Оцінки, необхідні для визначення того, чи пацієнт страждає від гострого нападу бронхіальної астми, щодо тяжкості нападу і характеру необхідного лікування докладно наведені у таблицях 10 і 11. Може бути корисним систематично виконувати записи. Проформи виявилися корисними у відділеннях інтенсивної терапії⁴⁰⁹.

Таблиця 10: Критерії важкості загострення астми

Майже смертельна астма	Підвищений PaCO_2 та/або потреба в механічній вентиляції з підвищеним тиском заповнення ³⁹¹⁻³⁹³	
Загрозлива для життя астма	Будь-яка з наступних ознак у пацієнтів тяжкою формою астми:	
	Клінічні ознаки	Виміри
	Зміна рівня свідомості	ПОШвид <33% найкраща або прогнозована
	Виснаження	SaO_2 92%
	Аритмія	PaO_2 <8 кПа
	Гіпотонія	"нормальний" PaCO_2 (4.6-6.0 кПа)
	Ціаноз	
	«Німа» легеня	
Тяжке загострення астми	Недостатні дихальні зусилля	
	Будь-який показник з наступних: - ПОШвид 33-50% найкраща чи прогнозована - Респіраторний показник $\geq 25/\text{хв}$. - Частота дихання $\geq 25/\text{хв}$ - Частота серцевих скорочень $\geq 110/\text{хв}$ - Немоżliвість закінчити речення на одному диханні	
Помірне загострення астми	- Збільшення симптомів - ПОШвид > 50-75% кращий чи прогнозований - Без особливостей гострої важкої астми	
Лабільна астма	- Тип 1: широка варіабельність ПОШвид (> 40% денний варіант > 50% за період > 150 днів), незважаючи на інтенсивну терапію - Тип 2: раптові важкі напади на тлі явно добре контрольованої астми	

6.2.4. ЗАПОБІГАННЯ РІЗКОГО ПОГІРШЕННЯ

Реєстр пацієнтів з групи ризику може допомогти закладам охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, у виявленні хворих, які мають більше шансів померти від астми. Має бути система зв'язку з пацієнтами, якщо вони не з'являються на візити спостереження.

6.2.5. КРИТЕРІЇ ДЛЯ НАПРАВЛЕННЯ

- ☒ **Направляти до лікарні будь-якого пацієнта з ознаками гострої важкої або небезпечної для життя форми астми.**

Інші фактори, такі, як: відсутність відповіді на лікування, соціальні обставини або супутні захворювання можуть служити підставою для направлення до лікарні.

Таблиця 11: Початкова оцінка – роль симптомів і вимірювань

	Клінічні ознаки	Клінічні ознаки можуть ідентифікувати деяких пацієнтів з важкою астмою, наприклад, важкою задишкою (у тому числі задишкою, яка не дозволяє завершити речення на одному диханні), тахіпное, тахікардія, німа легеня, ціаноз, залучення додаткових м'язів, зміна свідомості або колапс ^{322, 401-405, 782} . Жодна з них окремо або разом, не є специфічними. Їх відсутність не виключає важкість нападу.	2 ⁺
	ПОШвид. або ОФВ1	Вимірювання калібру дихальних шляхів сприяє визначенню ступеня важкості, відповідності чи інтенсивності терапії, і рішення про лікування в лікарні або вдома ^{410, 411} . ПОШвид. або ОФВ1 корисні і надійні виміри калібру дихальних шляхів. ПОШвид більш зручна у гострій ситуації. ПОШвид, виражена у відсотках від попереднього персонально кращого значення у пацієнта, є найбільш клінічно корисною. ПОШвид у відсотках від повинних дає приблизний орієнтир при	

		відсутності відомого попереднього найкращого значення. Різні виміри ПОШвид дають різні дані. По можливості необхідно використовувати такий же або подібний тип виміру максимального потоку.	
2009	Пульсова оксиметрія	Вимірювання насичення крові киснем (SaO ₂) пульсоксиметром для визначення адекватності терапії киснем і потреби у вимірюванні артеріального газу крові (ABG). Метою оксигенотерапії є підтримання SaO ₂ 94-98% ⁷⁸³ .	
2009	Гази крові (ABG)	Пацієнти з SaO ₂ <92% (незалежно від того, пацієнт знаходиться на повітрі чи кисні) або інші небезпечні для життя ознаки астми потребують вимірювання ABG ^{322,401-403,405,413} . SaO ₂ <92% асоціюється з ризиком гіперкапнії. Гіперкапнія не визначається пульсовою оксиметрією ⁷⁸⁴ . Напроти, ризик гіперкапнії при SaO ₂ > 92% набагато менший ⁷⁸³ .	2+ 4
	Рентген грудної клітки	Рентген грудної клітки зазвичай не рекомендується у пацієнтів при відсутності: - підозри на емфізему середостіння або пневмоторакс - підозри консолідації - небезпечної для життя астми - задовільної відповіді на лікування - потреби у вентиляції.	4
	Парадоксальний пульс	Парадоксальний пульс (<i>pulsus paradoxus</i>) є недостатнім показником важкості нападу і не повинен використовуватися ^{322, 401-405,414} .	2+

6.2.6. КРИТЕРІЇ ДЛЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

В Пацієнтів з будь-якою ознакою, загрозливою для життя або майже смертельним нападом, слід госпіталізувати^{381-385, 391393}.

В Пацієнтів з будь-якою ознакою важкого нападу, який зберігається після первинного лікування, слід госпіталізувати^{381-385, 391 393}.

С Пацієнтів, у яких максимальна швидкість потоку перевищує 75% від кращих або повинних через годину після початкового лікування, можуть бути виписані з відділення інтенсивної терапії, якщо вони не відповідають жодному з наступних критеріїв:

- все ще є значущі симптоми
- недостатній комплаєнс
- самотність/соціально ізольовані
- психологічні проблеми
- інвалідність або труднощі в навчанні
- попередня майже смертельна астма або лабільна астма
- загострення, які виникли у відповідь на адекватну дозу кортикостероїдів
- прояви вночі
- вагітність.

Критерії для госпіталізації дорослих наведені в додатках 2 і 3.

6.3. ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ АСТМИ У ДОРΟΣЛИХ

Коментар робочої групи: з переліком препаратів, доз та доставкових пристроїв, що застосовуються в лікуванні бронхіальної астми, зареєстрованих в Україні станом на поточну дату, можна ознайомитись у Державному реєстрі лікарських засобів України на сайті Міністерства охорони здоров'я України за посиланням http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_medicines/

6.3.1. КИСЕНЬ

2009	У багатьох пацієнтів з важким заостренням астми має місце гіпоксемія ⁴¹⁵⁻⁴¹⁸ . Таким пацієнтам терміново необхідно дати додатковий кисень, використовуючи маску, маску Вентурі або носові канюлі з коректуванням потоку, необхідного для підтримки SaO ₂ 94-98% ⁷⁸³ .	2+ 4
2009	Гіперкапнія свідчить про розвиток майже смертельної астми і про потребу у невідкладному втручанні спеціаліста/анестезії.	
2009	С Давайте додатковий кисень усім пацієнтам з важким заостренням астми з гіпоксемією для підтримання рівня SaO ₂ 94-98%. Відсутність пульсоксиметрії не повинна перешкоджати використанню кисню.	
2009	Небулайзери з керованим киснем є кращими для інгаляції бета 2-агоніста бронходилататорів, оскільки при використанні пневматичних компресорів є ризик десатурації ^{322, 353419}	1++
2009	У невідкладних випадках кисень повинен бути доступним в лікарнях, у закладах охорони здоров'я, які надають екстрену (невідкладну) та первинну медичну допомогу. Для роботи небулайзера потрібна швидкість потоку 6 л/хв. Де використовуються кисневі балони, потрібен регулятор потоку ⁷⁸³ .	4
2009	Відсутність додаткового кисню не повинна перешкоджати небулайзерній терапії при необхідності ⁴²⁰ .	4
2009	А У лікарнях, закладах охорони здоров'я, які надають екстрену (невідкладну) та первинну медичну допомогу, небулайзерна інгаляція бета 2-агоніста бронходилататорів повинна керуватися киснем.	

6.3.2. ІНГАЛЯЦІЙНІ БЕТА 2-АГОНІСТИ

У більшості випадків інгаляційні бета 2-агоністи у високих дозах діють швидко, зменшуючи бронхоспазм з кількома побічними ефектами⁴²¹⁻⁴²³. Немає ніяких доказів щодо будь-якої різниці в ефективності між сальбутамолом і тербуталіном. Інгаляційний адреналін (епінефрин), неселективний бета 2-агоніст не мають значних переваг у порівнянні з сальбутамолом або тербуталіном⁷⁸⁵.

1+
1++


 2009

При загостренні астми без ознак загрози життю бета 2-агоністи, при необхідності, можуть вводитися повторною активацією рMDI через відповідні спейсери великого об'єму або вологим розпиленням кисню. У більшості випадків⁴²⁴ інгаляційні, бета 2-агоністи більш ефективні, ніж внутрішньовенні бета 2-агоністи (мета-аналіз виключав підшкірні дослідження) у дорослих з загостреннями астми. 1⁺⁺

У пацієнтів із загостренням бронхіальної астми та не загрозливим для життя станом можуть бути використані дозовані інгалятори зі спейсерами. 1⁺⁺

А Використовуйте високі дози інгаляційних бета 2-агоністів в якості препаратів першої лінії при загостренні астми та вводьте як можна раніше. Зарезервуйте в/в бета 2-агоністи для тих пацієнтів, у яких не може бути надійно використана інгаляційна терапія.

☒ При загостренні астми з небезпечними для життя ознаками рекомендується небулайзерна терапія.

Парентеральні бета 2-агоністи в додаванні до інгаляційних бета 2-агоністів можуть відігравати певну роль у пацієнтів, які знаходяться на вентиляції або у крайніх випадках, проте існує мало доказів, які підтверджують це.

Більшість випадків загострення астми будуть адекватно відповідати на болюсну небулізацію бета 2-агоніста. Тривале застосування небулізації бета 2-агоніста з застосуванням відповідних небулайзерів може бути більш ефективним ніж застосування болюсної небулізації для полегшення загострення бронхіальної астми у пацієнтів знепвною відповіддю на початкову терапію⁴²⁵⁻⁴²⁷. 1⁺

А При важкій формі загомотренняастми, яка погано відповідає на початкові дози болюсного бета 2-агоніста, розгляньте постійну небулізацію відповідним небулайзером.

Повторіть дози бета 2-агоніста з 15-30 хвилинними інтервалами або продовжуйте небулізацію салбутамолом по 5-10 мг/год (потребуються відповідні небулайзери), якщо існує неадекватна реакція на початкове лікування. Високі болюсні дози, наприклад, 10 мг салбутамолу, навряд чи будуть більш ефективними.

6.3.3. ЛІКУВАННЯ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

Кортикостероїди знижують смертність, рецидиви, повторну госпіталізацію і потребу в лікуванні бета 2-агоністами. Чим раніше їх починають при гострому нападі, тим кращі результати^{428, 429}. 1⁺⁺

А Призначайте кортикостероїди в адекватних дозах у всіх випадках загострення бронхіальної астми.



Таблетовані кортикостероїдів такі ж ефективні, як і ін'єкції кортикостероїдів, якщо їх можливо проковтнути і підтримувати⁴²⁸. Преднізолон 40-50 мг на день або парентерально гідрокортизон 400 мг на добу (100 мг раз на шість годин) такі ж ефективні, як і вищі дози⁴³⁰. Для зручності таблетки кортикостероїдів можна призначати як 2 x 25 мг таблетки на день, а не 8-10 x 5 мг таблетки. У разі необхідності є розчинний преднізолон (фосфат натрію) таблетки 5 мг. У випадках, коли пероральне застосування може бути проблемою, розгляньте в/м метилпреднізолон 160 мг в якості альтернативи перорального застосування преднізолону⁷⁸⁷.

1⁺⁺

- ☒ Продовжуйте прийом преднізолону 40-50 мг на день впродовж принаймні п'яти днів або до одужання.

Після виходу з загострення кортикостероїди можна різко припинити. Дози не потрібно знижувати якщо пацієнт отримує ІКС^{431,432} (за винятком пацієнтів які знаходяться на підтримуючій терапії кортикостероїдами або у рідкісних випадках, коли кортикостероїди необхідні впродовж трьох і більше тижнів).

1⁺

Не відомо, чи ІКС більш ефективні при додаванні до системних кортикостероїдів. Проте, слід почати або продовжити ІКС, щоб якомога швидше приступити до реалізації плану з лікування хронічної астми^{788,789}.

1⁺⁺

6.3.4. ІПРАТРОПІУ БРОМІД

Комбінація небулайзерного іпратропію броміду з небулайзерним бета 2-агоністом призводить до значно більшої бронходилатації, ніж прийом одного бета 2-агоніста, що пришвидшує одужання і зменшує тривалість перебування у лікарні. Антихолінергічне лікування не потрібне і не може бути корисним при легких загостреннях бронхіальної астми або після стабілізації астми⁴³⁴⁻⁴³⁶.

1⁺⁺

- В** Додавайте небулайзерний іпратропію бромід (0,5 мг кожні 4-6годин) до бета 2-агоніста для лікування хворих з важким або небезпечним для життя загостренням астми або хворих з поганою первинною відповіддю на лікування бета 2-агоністом.

6.3.5. МАГНІЮ СУЛЬФАТ



Існує низка доказів, що у дорослих магнію сульфат має бронхолітичний ефект⁷⁹⁰. Досвід показує, що магній є безпечним при в/в або небулайзерному введенні. Очікуються випробування, які порівнюють ці шляхи введення.

1⁺⁺

Дослідження повідомляють про безпечне використання небулайзерного магнію сульфату в дозі 135 мг-1152 мг, в комбінації з бета2-агоністами, з тенденцією до скорочення перебування у лікарні^{791,792}. Разова доза в/в магнію сульфату є безпечною і може поліпшити функцію легенів у пацієнтів з важким загостренням астми⁴³⁷.

1⁺⁺

Безпека та ефективність повторних в/в доз не оцінювалися. Повторні дози можуть спричинити гіпермагніємію зі слабкістю м'язів і дихальною недостатністю.

1⁺⁺

- В** Розгляньте можливість призначення разової в/в дози магнію сульфату хворим з:
- важким загостренням астми, у яких не було адекватної первинної відповіді на інгаляційну бронхолітичну терапію

■ **небезпечною для життя загостренням астмою.**



В/в інфузія магнію сульфату (1.2-2 г впродовж 20 хвилин) повинна використовуватися тільки після консультації з старшим медичним персоналом.

2009

Необхідні додаткові дослідження, щоб визначити оптимальний шлях введення, частоту і дозу магнію сульфату.

6.3.6. ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ АМІНОФІЛІН

При загостренні астми в/в амінофілін не обов'язково призведе до якоїсь додаткової бронходилатації в порівнянні зі стандартною допомогою інгаляційними бронхолітиками і кортикостероїдами. Частота побічних ефектів, таких як аритмія і блювання збільшуються при застосуванні в/в амінофіліну⁴³⁸. 1⁺⁺



Використовуйте в/в амінофілін тільки після консультації зі старшим медичним персоналом.

Коментар робочої групи:

Станом на 15.07.2013 р. в Україні амінофілін не зареєстрований.

Деякі пацієнти з загрозливими для життя загостреннями астми з поганою відповіддю на початкову терапію можуть отримати додаткову користь від в/в еуфіліну (5 мг/кг навантажувальна доза понад 20 хвилин, за винятком підтримуючої пероральної терапії, потім інфузія 0,5-0,7 мг/кг/год). Такі пацієнти, ймовірно, рідкісні, тому не виявлені у мета-аналізі випробувань⁴³⁸. Якщо призначається в/в амінофілін у пацієнтів, які на пероральному амінофіліні і теофіліні, під час прийому необхідно зробити аналіз крові. Рівні потрібно перевіряти щодня в усіх пацієнтів, які отримують інфузії амінофіліну.

Коментар робочої групи:

Еуфілін – це торгова назва лікарського засобу теофілін.

6.3.7. АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ЛЕЙКОТРИЄНУ

Існує недостатньо доказів в даний час, щоб зробити рекомендації з застосування антагоністів рецепторів лейкотрієну у лікуванні заострень астми.

6.3.8. АНТИБІОТИКИ

Якщо інфекція викликає загострення астми, то ймовірніше всього, вона буде вірусною. 1⁺⁺
Роль бактеріальної інфекції була дещо завищена⁴³⁹



Рутинне застосування антибіотиків для лікування загострень астми не показане.

6.3.9. ГЕЛІОКС

2009

Немає доказів щодо застосування геліоксу (гелієво-кисневої суміші в співвідношенні 80:20 або 70:30) у небулайзерах для дихання або для штучної вентиляції легенів у дорослих пацієнтів з загостренням астми.. Систематичний огляд десяти випробувань, у тому числі 544 пацієнтів з загостренням астми, не виявили поліпшення функції легенів або інших результатів у дорослих, які отримували геліокс, хоча існує можливість отримання ефекту у пацієнтів з більш важкою обструкцією^{793,794}. Геліокс потребує використання спеціально розроблених або 1⁺
1⁺⁺

В Геліокс не рекомендується для застосування при загостренні астми поза клінічними випробуваннями.

6.3.10. РІДИНИ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Існують неконтрольовані дослідження, обсерваційні або когортні дослідження застосування різних режимів рідин при загостренні астми. Деякі пацієнти з загостренням астми потребують регідrataції та корекції електролітного дисбалансу. Гіпокаліємія може бути викликана або посилена бета 2-агоністом та/або лікуванням стероїдами і повинна контролюватися.

6.3.11. НЕБУЛАЙЗЕРНИЙ ФУРОСЕМІД

2009

Хоча теоретично фуросемід може викликати розширення бронхів, огляд трьох невеликих досліджень не змогли показати будь-яку значну ефективність лікування небулайзерним фуросемідом порівняно з бета 2-агоністами⁷⁹⁵.

1⁺

6.3.12. НАПРАВЛЕННЯ ДО ВІДДІЛЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

У відділення інтенсивної терапії направляються пацієнти, які потребують штучної вентиляції легень та пацієнти з тяжким загостренням або небезпечною для життя астмою, які не відповідають на терапію, про що свідчить:

- погіршення ПОШвид.
- стійка гіпоксія або її погіршення
- гіперкапнія
- аналіз артеріальних газів у крові, які показують зниження рН або підвищення концентрації H^+
- виснаження, слабе дихання
- сонливість, сплутаність свідомості, зміни стану свідомості
- зупинка дихання^{322,401}.

2⁺

Не всі пацієнти, які поступили до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) потребують вентиляції, але пацієнти з погіршенням гіпоксії або гіпокапнії, сонливості або стану свідомості і пацієнти з зупинкою дихання вимагають вентиляції з переміжним позитивним тиском. Інтубацію у таких пацієнтів виконувати дуже важко, в ідеалі її повинні виконувати анестезіолог або консультант ВІТ^{322,401}.

С Всі пацієнти, які переводяться до ВІТ повинні супроводжуватися лікарем з відповідним обладнанням, який в змозі виконати інтубацію, якщо необхідно.

6.3.13. НЕІНВАЗИВНА ВЕНТИЛЯЦІЯ

Неінвазивна вентиляція (НІВ) добре відома у лікуванні вентиляційної недостатності, викликаній позалегеновими станами і загостренням ХОЗЛ. Гіперкапнічна дихальна недостатність, яка розвивається під час гострого нападу астми, є показанням для

направлення до ВІТ. Малоймовірно, що НІВ замінить інтубацію у самих нестабільних пацієнтів, але було висловлено припущення, що це лікування може застосовуватися безпечно і а ефективно⁴⁴².

4

2009

Кокранівський огляд виявив тільки одне випробування з 30 пацієнтами на НІВ, які показали поліпшення показників госпіталізації пацієнтів, виписки з відділення невідкладної допомоги та функції легенів. Необхідні великі РКВ для визначення ролі НІВ в лікуванні пацієнтів з гострою астмою⁷⁹⁶.

1⁺⁺

☒ НІВ слід розглядати лише у ВІТ або еквівалентних клінічних умовах.

6.4. ПОДАЛЬШІ ДОСЛІДЖЕННЯ І МОНІТОРИНГ

2009

- ☒
 - Вимірюйте і реєструйте ПОШ_{вид.} через 15-30 хвилин після початку лікування, а потім відповідно до відповіді на лікування. Вимірюйте і записуйте ПОШ_{вид.} до і після небулізації або інгаляції бета 2-агоніста бронхолатора (принаймні чотири рази на день) під час перебування в лікарні і до досягнення контролю після виписки.
 - Реєструйте насичення крові киснем оксиметрією і підтримуйте артеріальний SaO₂ на рівні 94-98%.
 - Повторіть вимірювання напруги газів в крові впродовж однієї години після початку лікування, якщо:
 - початковий PaO₂ <8 кПа, якщо SaO₂ становить > 92%, або
 - початковий PaCO₂ нормальний або підвищений, або
 - стан хворого погіршується.

- ☒
 - Вимірюйте їх знову, якщо стан хворого не покращився через 4-6 годин.
 - Вимірюйте і записуйте частоту серцевих скорочень.
 - Вимірюйте калій в сироватці крові і концентрацію глюкози в крові.
 - Вимірюйте концентрацію сироваткового теофіліну, якщо амінофілін продовжує підвищуватися впродовж 24 годин (ціль концентрація 10-20мг/л або 55-110 ммоль/л).

6.5. ПРОТОКОЛИ ТА ПРОФОРМИ ЛІКУВАННЯ АСТМИ

Використання структурованих проформ сприяє поліпшенню процесу надання невідкладної допомоги у відділенні та палатах інтенсивної терапії лікарні і покращує результати лікування пацієнтів. Використання цього типу документації може допомогти збору даних з метою визначення якості медичної допомоги та результатів^{409,443-445}.

2⁺⁺

6.6. ВИПИСУВАННЯ ЗІ СТАЦІОНАРУ ТА ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ (див. додаток 4)

6.6.1. ТЕРМІНИ ВИПИСУВАННЯ

Жоден з фізіологічних параметрів не визначає абсолютних термінів виписування з лікарні при важкому загостренні астми. Пацієнти повинні мати клінічні ознаки, які дозволять проводити лікування вдома, тобто зменшення застосування бета 2-агоністів (бажано не більше чотирьох разів на годину), і вони повинні продовжувати безпечну терапію в домашніх умовах.

Хоча добова варіабельність ПОШ_{вид.} не завжди наявна під час загострення, докази свідчать, що виписані пацієнти з ПОШ_{вид.} < 75% від кращих чи належних і при добовій варіабельності > 25% вони мають більш високий ризик раннього рецидиву і повторного надання медичної допомоги^{446, 447}.

2⁺

6.6.2. ОСВІТНЯ РОБОТА З ПАЦІЄНТАМИ

Після виписування з лікарні або відділення невідкладної допомоги, деякі пацієнти, а саме, понад 15% пацієнтів повторно відвідують лікарні протягом двох тижнів. Деякі з них повторно потребують невідкладної допомоги, але можуть зволікати зі зверненням за допомогою і тому вважаються недолікованими і/або недоспостережуваними⁴⁴⁸. 2+

Перед виписуванням з лікарні підготовлений персонал повинен провести освітню роботу серед пацієнтів з астмою. Вона повинна включати навчання техніці застосування інгаляторів і запису ПОШ_{вид.} відповідно до письмового плану дій щодо ПОШ_{вид.} і симптомів, що дозволяє пацієнтові регулювати своє лікування згідно з рекомендаціями. Було показано, що ці заходи сприяють зниженню захворюваності після загострення і зменшенню кількості рецидивів⁴⁴⁹. 1++

2009

Існує певний досвід дискретної популяції пацієнтів, які користуються відділеннями невідкладної допомоги, а не закладами первинного рівня медичної допомоги для лікування їх астми⁹⁰. Було показано, що освітні заходи знижують наступну госпіталізацію і поліпшують планове відвідування лікаря та самоконтроль захворювання, але не покращують повторне надання допомоги у відділеннях невідкладної допомоги⁷⁹⁷. 1++

Для зазначених вище груп важлива роль відведена кваліфікованій медсестрі, яка працює у відділенні невідкладної допомоги⁷⁹⁷

Див також розділ 9

6.6.3. ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Ретельний збір анамнезу повинен виявити причини загострення і розглянути можливі дії, які пацієнт повинен здійснити для запобігання майбутніх невідкладних ситуацій.

Лікування повинно бути змінене в залежності від оцінки стану, і пацієнт повинен мати план дій при астмі, спрямований на запобігання рецидиву, оптимізацію лікування та вчасне звернення за допомогою в майбутньому.

Перед виписуванням повинно бути організовано подальше спостереження пацієнта лікарем загальної практики або медсестрою з астми впродовж двох робочих днів, а медсестрою-спеціалістом з астми в лікарні або лікарем пульмонологом приблизно через місяць після госпіталізації.

2009

У невеликому РКВ подальше спостереження медсестрою-спеціалістом було таким же ефективним і безпечним, як і спостереження лікарем-пульмонологом⁷⁹⁸. 1+

2009

Надання допомоги пацієнтам щодо призначень подальшого спостереження ще під час лікування загострення астми у відділеннях невідкладної допомоги може поліпшити подальше надання допомоги у центрах первинної медичної допомоги⁷⁹⁹. 1+



Важливо повідомити ЗОЗ, що надає первинну медичну допомогу, де спостерігається пацієнт впродовж 24 годин з моменту виписування з відділення невідкладної допомоги або лікарні після загострення астми. В ідеалі це повідомлення повинно передаватися особі, безпосередньо відповідальній за надання допомоги з астми в рамках практики

факсом або електронною поштою.

6.7. ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ СТАРШЕ 2 РОКІВ

6.7.1. КЛІНІЧНА ОЦІНКА

В Таблиці 12 детально представлені критерії оцінки тяжкості гострих нападів астми у дітей.
Див також додатки 5-7.

2009

Таблиця 12: Клінічні ознаки для оцінки серйозності стану

Загрозлива життя астма	Будь-який з наступних показників у дитини з важкою формою астми:	
	Клінічні ознаки	Виміри
	«Німа легеня»	SaO ₂ <92%
	Ціаноз	ПОШ _{вид} <33% кращий або прогнозований
	Недостатні дихальні зусилля	
	Гіпотензія	
	Виснаження	
Важке загострення астми	Плутанина	
	Не можете сказати речення на одному диханні або говорить і їсть задихаючись SaO ₂ <92% ПОШ _{вид} 33-50% кращий чи прогнозований Пульс > 140 у дітей 2-5 років > 125 у дітей > 5 років Дихання > 40 вдихів/хв у віці 2-5 років > 30 вдихів/хв у віці > 5 років	
Загострення астми помірного ступеня	Здатність говорити реченнями SaO ₂ ≥ 92% ПОШ _{вид} ≥ 50% кращої або прогнозованих ЧСС ≤ 140/хв у дітей 2-5 років ≤ 125/хв у дітей > 5 років Частота дихання ≤ 40/хв у дітей 2-5 років ≤ 30/хв у дітей > 5 років	

Перш ніж діти можуть отримувати відповідне лікування загострень астми в будь-яких закладах, дуже важливо точно оцінити важкість симптомів. Наступні клінічні ознаки повинні бути записані:

- Частота пульсу

(збільшення тахікардії зазвичай означає погіршення астми; зменшення частоти серцевих скорочень означає загрозу для життя астму і є передтермінальною подією)

- Частота дихання і ступінь задишки

(тобто занадто сильна задишка, щоб вимовити речення на одному диханні або поїсти)

- Використання допоміжних дихальних м'язів

(Краще за все відзначається при пальпації м'язів шиї)

- Кількість хрипів

(які можуть стати двофазними або менш очевидним зі збільшенням обструкції дихальних шляхів)

- Ступінь хвилювання і рівень свідомості

(Завжди вдавайте спокійну впевненість).

Клінічні ознаки слабо корелюють з тяжкістю обструкції дихальних шляхів⁴⁵⁰⁻⁴⁵³. Деякі діти з важким загостренням астми не проявляють засмучення.

- ☒ Рішення про госпіталізацію повинен приймати кваліфікований лікар після неодноразової оцінки відповіді на лікування бронходилататорами.

GINA: Global Strategy For Asthma Management And Prevention. Revised 2011.

Період загострення – прогресуюче зростання ядухи, кашлю, свистячих хрипів, відчуття стиснення в грудній клітині або будь-якої комбінації перерахованих симптомів. Виділяють – **легке, середньої важкості, важке загострення, а також загрозу асфіксії або астматичний статус;**

Вставка 7

Критерії важкості загострень БА:

Показник	Легке загострення	Середньої важкості загострення	Важке загострення	Загроза асфіксії (астматичний статус)
Задишка	При ходьбі	При розмові, труднощі при годуванні, сидить	Є у спокої, відмовляється їсти, сидить нахилившись уперед	Ризик припинення дихання
Мова	Речення	Окремі фрази	Окремі слова	Не розмовляє
Поведінка дитини	Може бути збудженим	Частіше збуджений	Збуджений	Загальмований або в стані сплутаної свідомості
Частота дихання*	Збільшена до 30% від вікових норм	Збільшена до 30% від вікових норм	Збільшена більше ніж 30% від вікових норм	Парадоксальне дихання
Участь в акті дихання допоміжної мускулатури	Не має	Є	Значно виражене	Парадоксальні рухи грудної клітини та черевної стінки
Свистячі дистанційні хрипи	Не має	Помірні	Гучні	Відсутні («німі легені»)
Частота серцевих скорочень**	Нормальна	Збільшена на 20 – 30 % від належних вікових величин	Збільшена більш ніж на 30% від належних вікових величин	Брадикардія
ПОШ_{вид} після застосування бронходилататора	>80%	60-80%	< 60%	Труднощі у вимірюванні
PaO₂ (при диханні повітрям)	Норма, не має потреби вимірювати	>60 мм рт ст	< 60 мм рт ст. можливий ціаноз	< 60 мм рт ст.
PaCO₂ (при диханні повітрям)	<45 мм рт ст	<45 мм рт ст	>45 мм рт ст	>45 мм рт ст.
SaO₂ (при диханні повітрям)	> 95 %	91-95 %	< 90 %	< 90 %

Показник	Легке загострення	Середньої важкості загострення	Важке загострення	Загроза асфіксії (астматичний статус)
Парадоксаль-ний пульс***	Немає <10 мм рт. ст	Може бути 10-25 мм рт. ст.	Часто присутній 25 мм рт. ст. - діти старшого віку; 20-40 мм рт. ст. – діти раннього віку	Відсутність свідчить про втому дихальних м'язів

Примітка: Важкість загострень характеризується наявністю декількох ознак, але не обов'язково усіх.

* Нормальна частота дихання у дітей після просинання:

Вік Частота дихання

Менше 2 місяців менше 60 на хвилину

2-12 місяців менше 50 на хвилину

1-5 років менше 40 на хвилину

6-8 років менше 30 на хвилину

** Нормальна частота серцевих скорочень у дітей:

2-12 місяців менше 160 на хвилину

1-2 років менше 120 на хвилину

2-8 років менше 110 на хвилину

*** Парадоксальний пульс – зниження систолічного артеріального тиску (АТ) під час нормального вдиху більше, ніж 10 мм рт. ст. порівняно із здоровими однолітками. Цей феномен типовий для обструктивних захворювань дихальних шляхів і тампонади серця. У здорових людей систолічний АТ при нормальному вдиху може знижуватися на величину до 10 мм рт. ст. Sat O₂ (Сатурація O₂) – насичення крові киснем.

Коментар робочої групи:

Легке загострення БА у дітей може лікуватися на амбулаторному етапі. Згідно загальноприйнятій клінічній практиці в Україні загострення, починаючи з середньої важкості, і повинно лікуватися в стаціонарних умовах.

Показання для госпіталізації дітей з БА:

а) важке загострення;

б) не має поліпшення в межах 2-6 годин після початку лікування ;

в) сатурація кисню < 92 % (С)

г) дітям з високим ризиком летальності від бронхіальної астми:

- діти з вказівкою в анамнезі на інтубацію та штучну вентиляцію легень;
- наявність загострення за останній рік, що потребувало госпіталізації;
- пацієнти, які отримують в якості контролюючого препарату – пероральні ГКС або припинили їх застосування;
- діти, що мають залежність від бета 2 - агоністів короткої дії (особливо діти, що використовують більш ніж одного інгалятора на місяць);
- діти, які мають психосоціальні проблеми і не виконують рекомендацій щодо базисного лікування (відсутність комплаєнсу).

Примітка: При госпіталізації дітей з БА необхідно надати перевагу спеціалізованому алергологічному стаціонару, де можливе проведення алерген специфічної імунотерапії і мінімізація контакту з інфекційним чинником

6.7.2. ПУЛЬСОКСИМЕТРІЯ

2009

Точні виміри насичення крові киснем мають важливе значення в оцінці усіх дітей з гострою бронхообструкцією. Контроль насичення киснем повинен бути доступним для використання усіма лікарями, які оцінюють загострення бронхіальної астми в закладах первинної та вторинної медичної допомоги.

Низька насиченість киснем після первинного лікування бронхолітиками дозволяє відібрати групу з більш важким загостренням астми^{450,453}. | 2⁺⁺

В Необхідно розглянути інтенсивне стаціонарне лікування дітей з $\text{SaO}_2 < 92\%$ в повітрі після початкового лікування бронходилататорами.

6.7.3. ПОШ_{вид}

2009

Вимірювання ПОШ_{вид} можуть бути корисними при оцінці дітей, які знайомі з використанням пристроїв для цього. Кращий з трьох вимірів ПОШ_{вид} ідеально виражається як відсоток від особистого кращого показника, може бути корисним в оцінці відповіді на лікування.

Показник $< 50\%$ від належного ПОШ_{вид} або ОФВ1 з поганим поліпшенням після початкового лікування бронходилататорами свідчить про більш тривалий та важкий напад астми.

6.7.4. РЕНТГЕН ГРУДНОЇ КЛІТКИ

РГК рідко дає додаткову корисну інформацію і зазвичай не призначається^{454, 455}.

2009



РГК необхідно призначати пацієнтам, якщо є підшкірна емфізема, стійкі односторонні ознаки, що свідчать про пневмоторакс, частковий колапс або консолідацію та/або загрозливу для життя астму, не відповідають на лікування.

6.7.5. ГАЗИ КРОВІ

2009

Якщо є небезпечні для життя ознаки, що не відповідають на лікування, слід розглядати вимірювання газів крові. Артеріолізовані газу крові мочки вуха можуть використовуватися для отримання точних показників рівня рН і pCO_2 ⁷⁸³. Якщо з мочки вуха практично неможливо взяти зразок крові, альтернативою може бути зразок з пальця. Нормальний або підвищений рівні pCO_2 свідчать про погіршення астми. Легше вимірюваний pCO_2 венозної крові $< 6 \text{ kPa}$ (45 мм рт.ст.) виключає гіперкапію⁷⁸³.

6.8. ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ СТАРШЕ 2 РОКІВ

2009

Існують належні докази, які підтверджують рекомендації щодо початкового лікування гострої астми у закладах, які надають первинну та вторинну медичну допомогу. Існує менше доказів щодо використання другої лінії терапії у невеликій кількості пацієнтів з важкими випадками, які погано відповідають на терапію першої лінії. Незважаючи на це, ризик смерті та інших несприятливих наслідків після госпіталізації вкрай малий, незалежно від варіантів вибраного лікування.

- 2009** ☒ Бета 2 агоністи слід призначати в якості першої лінії терапії. Підвищення дози бета 2 агоністів на два вприскування кожні дві хвилини залежно від відповіді до десяти вприскувань.
- 2009** ☒ Діти з загостренням астми вдома і симптомами, які не контролюються, 10 вприскувань інгаляційного салбутамолу через рMDI і спейсер або 2,5-5 мг небулайзерного салбутамолу, потребують термінової медичної допомоги.. Якщо симптоми серйозні, додаткові дози бронходилататорів, в міру необхідності, потрібно приймати під час очікування лікаря.
- 2009** ☒ Співробітник швидкої допомоги, який надає допомогу дитині з загостренням астми, повинен ввести небулайзерний салбутамол керований киснем, якщо ознаки серйозні під час перевезення дитини до відділення невідкладної допомоги.
- 2009** ☒ Діти з важкою чи небезпечною для життя астмою повинні бути терміново госпіталізовані.

Заклади невідкладної допомоги, у яких зареєстровані діти з загостренням астми, повинні мати чергову медсестру, доступну в будь-який час, і співробітників, які знайомі з конкретними потребами дітей. Використання проформи може збільшити точність оцінки ступеня тяжкості.

- 2009** Було показано, що використання алгоритмів, отриманих за оцінками та інтегрованими маршрутами надання допомоги, зменшує перебування в лікарні без істотного збільшення витрат на лікування⁸⁰¹.

D Рекомендується використання структурованих протоколів з деталізацією використання бронходилататорів, проведення клінічної оцінки і конкретних критеріїв для безпечного виписування.

6.8.1. КИСЕНЬ

- ☒ Діти з небезпечною для життя астмою або $\text{SaO}_2 < 94\%$ повинні отримувати високий потік кисню через щільно прилягаючу маску або носові канюлі при потоку достатньому для досягнення нормального насичення.

6.8.2. ІНГАЛЯЦІЙНІ БЕТА 2-АГОНІСТИ (САЛЬБУТАМОЛ/ТЕРБУТАЛІН)

- A** Інгаляційні бета 2-агоністи є першою лінією терапії загострення астми⁴⁵⁷⁻⁴⁶⁰.

Оцінка відповіді повинна ґрунтуватися на точності реєстрації клінічних спостережень і повторних вимірюваннях оксигенації (SaO_2). У дітей, які отримують бета 2-агоністи через рMDI + спейсер швидше за все, тахікардія і гіпоксія менш вірогідні, ніж коли препарат отримується через небулайзер³⁵³ | 1+

- A** рMDI + спейсер є кращим варіантом при легкому та помірному загостреннях астми.

Дітям у віці <3 років, ймовірно, краще застосовувати маску, поєднану з мундштуком спейсера для успішної доставки ліків. Інгалатори повинні запускатися в спейсер при окремих вприскуваннях і вдихувати відразу кількість повітря, обмінюваного за одне дихання (протягом п'яти вдихів).

Часті дози бета 2-агоніста є безпечними для лікування загострення астми⁴⁵⁷⁻⁴⁵⁹, хоча діти з 1+ легкими симптомами мають користь від більш низьких доз⁴⁶⁰.

В Індивідуалізуйте дози ліків в залежності від важкості загострення та коригуйте їх відповідно до відповіді пацієнта.

2009

Від двох до чотирьох вприскувань салбутамолу 100 мкг кожні 10-20 хвилин в залежності від клінічної відповіді може бути достатнім при помірних нападах, хоча до 10 вприскувань може бути необхідно при більш важкій формі загострення астми. Якщо щогодинні дози бронходилататорів необхідні впродовж понад 4-6 годин, пацієнта необхідно перевести на небулайзерні бронходилататори.

2009

Діти з важкою чи небезпечною для життя астмою ($\text{SaO}_2 < 92\%$) повинні отримувати часті дози небулайзерних бронходилататорів під дією кисню (2,5-5 мг салбутамолу або 5-10 мг тербуталіну).

2009

Дози можна повторювати кожні 20-30 хвилин. Безперервна небулізація бета 2-агоністами має не більше користі, ніж переривчасте застосування в тій же сумарній щогодинній дозі^{463,464}. Якщо є неповна відповідь на початкові дози бета 2-агоністів, наступні дози повинні прийматися у комбінації з небулізацією іпратропію броміду.

2009



Припиніть довготривале застосування бета 2-агоністів, якщо бета 2-агоністи короткої дії потребуються частіше, ніж кожні чотири години.

6.8.3. ІПРАТРОПІЮ БРОМІД

2009

Є вагомі докази безпеки та ефективності частих доз іпратропію броміду (кожні 20-30 хвилин), що приймаються на додаток до бета 2-агоністів впродовж перших двох годин нападу важкої форми астми. Користь більш очевидна у пацієнтів з найтяжчою формою загострення астми⁴⁷¹.

А

Якщо симптоми стійкі до початкового лікування бета 2 агоністами, додайте іпратропію бромід (250 мкг/доза змішана з розчином небулайзерного бета 2-агоніста).

Коментар робочої групи:

Станом на 01.11.2012 р. іпратропію бромід для небулайзерної терапії або в MDI не зареєстрований в Україні. В Україні зареєстрований комбінований лікарський засіб в краплях для небулайзерної терапії, що містить іпратропію бромід+фенотерол.

2009

Іпратропію бромід кожні 20-30 хвилин (250 мкг/доза змішана з 5 мг розчину сальбутамолу в тому ж небулайзері) повинні застосовуватися впродовж перших кількох годин після госпіталізації. Після цього дозу сальбутамолу слід приймати кожні одну-дві години відповідно до клінічної відповіді. Дозу іпратропію броміду необхідно приймати кожні чотири-шість годин або припинити. Після поліпшення на сальбутамолі кожні дві-чотири години, пацієнтів необхідно перевести на рMDI і спейсер, якщо лікування добре переноситься.



Повторні дози іпратропію броміду слід призначати для лікування дітей, які погано відповідають на бета 2-агоністи.

6.8.4. ТЕРАПІЯ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

Таблетки кортикостероїдів

2009

Раннє застосування стероїдів у приймальних відділеннях та відділеннях невідкладної допомоги можуть зменшити необхідність госпіталізації та попередити рецидив симптомів після початкового лікування^{428, 429}. Користь може бути очевидною впродовж трьох-чотирьох годин.

A

Призначайте преднізолон на початку лікування гострих нападів астми.

Розчинний препарат, розведений з ложкою води, переважніше у тих, хто не в змозі ковтати таблетки. Застосовуйте дозу 20 мг у дітей 2-5 років і 30-40 мг у дітей > 5 років.

Пероральні й внутрішньовенні кортикостероїди мають однакову ефективність^{430,465,466}. Внутрішньовенний гідрокортизон (4 мг/кг повторюють кожні чотири години) повинен бути зарезервований для дітей з важкими загостреннями, які не можуть приймати пероральні препарати. 1+

Більші дози не дають терапевтичних переваг для більшості дітей⁴⁶⁷. Немає необхідності знижувати дози таблетованих кортикостероїдів в кінці лікування. 2+



Застосовуйте дозу преднізолону 20 мг у дітей віком 2-5 років і дози 30-40 мг у дітей > 5 років. Ті, хто вже отримує підтримуючі дози таблетованих кортикостероїдів повинні отримувати 2 мг/кг преднізолону до максимальної дози 60 мг.

- Повторити дозу преднізолону у дітей з блюванням і розглянути внутрішньовенні кортикостероїди у тих, хто не в змозі приймати пероральні ліки.
- Лікування впродовж трьох днів, як правило, достатньо, але тривалість курсу повинна бути скоригована щодо кількості днів, необхідних для забезпечення одужання. Відлучення від грудей не потрібне, якщо застосування кортикостероїдів не перевищує 14 днів^{431, 432}

Інгаляційні стероїди

Існує недостатньо доказів на підтримку застосування ІКС в якості альтернативного або додаткового лікування до таблетованих кортикостероїдів з приводу за гострень астми^{433,468-470}.



Не починайте ІКС на протигагу таблетованим стероїдам для лікування дітей з загостреннями астми..

Діти з астмою, які не отримують регулярне профілактичне лікування отримають користь від початку застосування ІКС в якості частини їх довготривалої терапії. Немає ніяких доказів, що збільшення дози ІКС ефективно при лікуванні гострих симптомів, але є належною практикою у дітей, які вже отримують ІКС для продовження своєї звичайної підтримуючої терапії..

6.8.5. АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ЛЕЙКОТРИЕНІВ

2009

застосування монтелукасту в закладах, які надають первинну медичну допомогу, в ранні терміни загострення симптомів бронхіальної астми може призвести до зменшення симптомів астми й відсутності необхідності у подальших візитах до лікарні пацієнтів з помірним загостренням^{777,802}. Немає чітких доказів на підтримку застосування антагоністів рецепторів лейкотриєнів з приводу середніх і важких загострень бронхіальної астми⁸⁰³.

1⁺

6.9. ДРУГА ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ЗАГОСТРЕННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ СТАРШЕ 2 РОКІВ

Діти з тривалим важким загостренням астми, незважаючи на часте застосування небули бета 2-агоністів і іпратропію броміду плюс пероральних кортикостероїдів і діти з небезпечними для життя симптомами потребують термінового огляду спеціаліста з метою направлення до відділення інтенсивної терапії або педіатричного відділення інтенсивної терапії для отримання в/в терапії другої лінії. Необхідно розглянути три варіанти: сальбутамол, еуфілін, магнію сульфат.

6.9.1. В/В САЛЬБУТАМОЛ

Роль внутрішньовенних бета 2-агоністів на додаток до небулайзерного лікування неясна⁴²⁴. Дослідження показало, що в/в болюсний сальбутамол на додатку до майже максимальних доз небулайзерного сальбутамолу дає в результаті клінічно значущу користь хворим з помірним та важким загостренням астми⁴²⁴.

1⁺

В Розгляньте раннє додавання однієї дози болюсного в/в сальбутамолу (15 мкг/кг впродовж понад 10 хвилин) у важких випадках, коли пацієнт не відповів на початкову інгаляційну терапію.

2009

Слід розглянути безперервну в/в інфузію сальбутамолу, якщо є невизначеність щодо надійності інгаляції або важкого стійкого загострення астми. Її необхідно виконувати у відділеннях інтенсивної терапії з безперервним контролем ЕКГ і моніторингом електролітів два рази на день. Дози вище 1-2 мкг/кг/хв (200 мкг/мл) повинні вводитися у педіатричних відділеннях інтенсивної терапії (ПВІТ) (до 5 мкг/кг/хв). Небулайзерні бронходилататори необхідно продовжувати одночасно з в/в бронходилататорами. Як тільки стан хворого поліпшується, в/в інфузію необхідно знизити перед зниженням частоти небулайзерних бронходилататорів.

2009

☒ При встановленні в/в канюлі необхідно взяти зразок крові для визначення сироваткових електролітів. Рівні калію в сироватці часто низькі після декількох доз бета 2-агоністів і повинні бути зкореговані

6.9.2. В/В АМІНОФІЛІН

Немає ніяких доказів, що амінофілін приносить користь при легкому та середньому загостренні астми і часто мають місце побічні ефекти, які завдають турбот^{438,472}. В ході проведення одного з досліджень були отримані переконливі докази ефективності в/в введення еуфіліну при важкому загостренні астми, яке не відповідає на багаторазові дози бета 2-агоністів і стероїдів, хоча доза була використана вдвічі більша, ніж в даний час рекомендується у Великобританії, і третина пацієнтів були виключені з активного лікування через блювання⁴⁷³. Два дослідження порівнювали в/в бета 2-агоністи з в/в теофіліном/еуфіліном. Одне продемонструвало еквівалентність⁸⁰⁴. Інші привели до більш коротких термінів стаціонарного

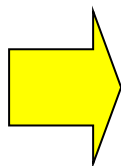
2009

1⁺

2⁺

лікування дітей, які отримували болюсний амінофілін, потім інфузії, але в групі дослідження інфузії сальбутамолу не призначалися після болюсного введення дози⁸⁰⁵.

А Амінофілін не рекомендується дітям з легким та помірним загостренням астми.



С Розгляньте амінофілін в умовах відділень інтенсивної терапії або ПВІТ у дітей з важким або загрозливим для життя бронхоспазмом, який не відповідає на максимальні дози «бронходилататор плюс стероїд»

Навантажувальна доза 5 мг/кг повинна вводиться впродовж 20 хвилин з моніторингом ЕКГ (не вводити тим, хто отримує пероральний теофілін), а потім безперервна інфузія в дозі 1 мг/кг/год. Виміряйте рівень теофіліну у сироватці пацієнтів, які вже отримують пероральне лікування і у тих, хто отримує тривале лікування.

6.9.3. В/В МАГНІЮ СУЛЬФАТ

В/в магнію сульфат є безпечним для лікування загострення бронхіальної астми, хоча його місце в лікуванні ще не встановлене^{437,475}. Дози до 40 мг/кг/добу (максимально 2г) повільною інфузією були використані. Дослідження ефективності у дітей з важкою формою астми, які не відповідають на умовні методи лікування, були непослідовні в забезпеченні доказів щодо користі. 1+

6.9.4. ІНШІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Немає ніяких доказів на підтримку використання геліоксу, ДНази або муколітиків для лікування загострення бронхіальної астми в дитячому віці. В даний час проводиться оцінка небулізації магнієм сульфатом для лікування загострення бронхіальної астми, але поки що не рекомендується.

Немає достатньо доказів, які підтверджують або спростовують роль антибіотиків при загостренні астми³⁰⁵, але більшість гострих нападів астми викликаються вірусною інфекцією.

☒ Не призначайте рутинно антибіотики для лікування дітей з загостренням астми.

6.9.5. ПЛАНУВАННЯ ВИПISУВАННЯ

Діти можуть бути виписані, коли їх стан стабільний на інгаляційних бронходилататорах кожні 3-4 години, які можна продовжувати вдома⁴⁷⁶. ПОШвид і/або ОФВ₁ повинні бути > 75% від кращих чи прогнозованих показників і SaO₂ > 94%.

Дослідження у дорослих показують, що "оптимальна допомога", яка включає самоконтроль, регулярний огляд та письмовий план дій при астмі, може поліпшити результати⁴⁰⁷. Гострі напади астми слід розглядати як невдачу профілактичної терапії і слід подумати про те, як допомогти сім'ям уникнути подальших важких епізодів.

Коментар робочої групи:

Відповідно до клінічної практики загально прийнятій на Україні виписування дітей зі стаціонару повинно бути за умов відсутності потреби в інгаляційних бронходилататорах, а також відсутності патологічних змін при аускультції легень додатково до зазначених критеріїв ПОШвид та ОФВ₁.

2009

План виписування повинен включати наступне:

- перевірити інгаляційну техніку
- розглянути питання про необхідність попереджувального лікування
- надати письмовий план дій при подальших загостреннях астми з чіткими інструкціями з використання бронходилататорів і необхідності термінової медичної допомоги в разі погіршення симптомів, які не контролюються вприскуваннями сальбутамолу до 10 раз кожні 4 години
- організувати контрольні заходи первинною медичною допомогою впродовж 48 годин
- організувати спостереження в педіатричній клініці астми впродовж одного-двох місяців
- організувати направлення до дитячого спеціаліста з респіраторних захворювань, якщо були небезпечні для життя ознаки.

2009

6.10. ОЦІНКА ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ВІКОМ ДО 2 РОКІВ

Оцінка загострення бронхіальної астми в ранньому дитячому віці може бути складною (див. Додаток 8). Напади переривчастого свистячого дихання, як правило, через вірусну інфекцію і відповідь на призначений препарат суперечливі. Недоношеність і низька вага при народженні є факторами ризику рецидивів хрипів. Диференціальна діагностика симптомів включає аспіраційну пневмонію, пневмонію, бронхіт, трахеомаліцію і ускладнення основних захворювань, таких як вроджені аномалії і кістозний фіброз. Ця настанова призначена для тих, у кого гострі хрипи викликає астма. Вона не повинна використовуватися в якості настанови для лікування гострого бронхіоліту (див. SIGN 9: бронхіоліт у дітей)⁸⁰⁶.

6.11. ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ДО 2-Х РОКІВ

6.11.1. БЕТА 2 АГОНІСТ БРОНХОДИЛАТАТОР

При симптомах, які викликають стурбованість, слід розглянути пробне лікування бронходилататорами. Якщо інгалятори успішно вводили, але не було відповіді, перегляньте діагноз та розгляньте питання про використання інших методів лікування.

Інгаляційні бета 2-агоністи є методом вибору для початкового лікування гострої бронхіальної астми. Щільно прилеглі маски мають важливе значення для оптимальної доставки ліків. Одержувана доза збільшується, якщо дитина дихає належним чином без утруднення дихання через втому і крики.

Існує доказ того, що рMDI + спейсер такий же ефективний, якщо не кращий, ніж небулайзери для лікування легкого та помірного загострення бронхіальної астми у дітей у віці ≤ 2 років^{355,478,479}.

A Для лікування від слабкої до помірно загострення астми: рMDI + спейсер є оптимальним засобом доставки ліків.

Поки бета 2-агоністи пропонують мінімальну користь у дітей віком <2 років з свистячими хрипами, є мало доказів впливу на необхідність госпіталізації або тривалість перебування у стаціонарі⁴⁸⁰⁻⁴⁸².

Не було показано, що пероральні бета 2-агоністи впливають на оцінку симптомів або тривалість перебування в стаціонарі з приводу загострення бронхіальної астми в дитячому

віці в порівнянні з плацебо⁴⁷⁷.

В Преоральні бета 2-агоністи не рекомендуються при загостренні астми у дітей

6.11.2. ТЕРАПІЯ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ

Було показано, що таблетовані кортикостероїди у комбінації з бета 2-агоністами зменшують показники госпіталізації при використанні у відділеннях невідкладної допомоги⁴⁸³. Також було показано, що пероральні кортикостероїдів знижують тривалість перебування у лікарні^{477 480,483}. 1+

В Розгляньте питання про застосування пероральних кортикостероїдів у немовлят на початку лікування важких епізодів загострень астми в умовах стаціонару.

Одне дослідження показало аналогічну користь при порівнянні пероральних і небулайзерних кортикостероїдів при загостренні астми⁴⁸⁰.

☒ Пероральні кортикостероїди (*10 мг розчинного преднізолону до трьох днів*) є кращою формою кортикостероїдів для застосування у цій віковій групі.

6.11.3. ІПРАТРОПІУ БРОМІД

Додавання іпратропію броміду до бета 2-агоніста при важкому загостренні астми може привести до деякого поліпшення клінічних симптомів і знизити потребу в більш інтенсивному лікуванні, але в комбінації з бета 2-агоністом або в порівнянні з плацебо не знижує тривалість перебування в стаціонарі⁴⁸⁴. 1+

В Розгляньте інгаляційний іпратропію бромід у комбінації з інгаляційним бета 2 агоністом при більш важких симптомах.

6.11.4. ПОДАЛЬШІ ДОСЛІДЖЕННЯ І МОНІТОРИНГ

У багатьох дітей з рецидивами хрипів, індукованих вірусами в дитинстві, БА в подальшому не формується. Більшість дітей не потребують лікування ІКС. Батьки повинні бути поінформовані про зв'язок між впливом сигаретного диму і захворюваннями на БА (див. розділи 3.1.9 та 3.3.1). Направлення до відповідної установи необхідно запропонувати тим, хто хоче кинути палити. Батьки немовлят з хрипами повинні отримувати відповідні плани виписування аналогічно планам, наведеним для дітей старшого віку (див. розділ 6.9.5).

7. Особливі ситуації

Нове
2011

7.1. АСТМА У ПІДЛІТКІВ

7.1.1. ВИЗНАЧЕННЯ

Підлітковий вік є перехідним періодом росту і розвитку між статевою зрілістю і зрілим віком, за визначанням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), від 10 до 19 років⁸⁶⁴.

Існує міжнародна угода щодо належної практики роботи з підлітками з проблемами здоров'я, викладена в узгоджених публікаціях⁸⁶⁵⁻⁸⁶⁷. Ключові елементи ефективної роботи з підлітками в процесі переходу до дорослого життя включають:⁸⁶⁸

- їх огляд без присутності батьків або осіб, які здійснюють догляд, як частину консультації; і
- обговорення конфіденційності і обмежень.

З діагностики та ведення астми у підлітків доказова база обмежена. Багато останніх досліджень були зосереджені на поширеності астми та екологічних ризиках, а не на діагностиці та лікуванні бронхіальної астми у підлітків.

7.1.2. ПОШИРЕНІСТЬ АСТМИ В ПІДЛІТКОВОМУ ВІСІ

За минулі 12 місяців у Західній Європі астма зустрічалася у 14,3% підлітків 13-14-річного віку з хрипами (продовження хрипів нині)⁸⁶⁹. Більш важка форма астми (≥ 4 нападів хрипів або ≥ 1 порушення сну через хрипи на ніч за тиждень або хрипів, які впливали на мову за останні 12 місяців) становила 6,2%.

Існує доказ заниженого показника діагнозу бронхіальної астми у підлітків з показниками 20-30% від усіх випадків астми у цій віковій групі, які не були діагностовані⁸⁶⁹⁻⁸⁷². Це пов'язувалося з повідомленням не про всі симптоми. Низка факторів ризику незалежно асоціювалася з недовиявленими випадками, у тому числі: жіноча стать, паління (у даний час і вплив пасивного паління в минулому), низький соціально-економічний статус, проблеми в сім'ї, низький рівень фізичної активності, підвищена маса тіла і раса/етнічність⁸⁷². Діти з невиявленими частими хрипами не отримують своєчасної адекватної медичної допомоги відповідно до їхнього стану⁸⁷² і наслідки для здоров'я в майбутньому можуть бути значні^{873, 874}. Хоча скринінг можливий, достатніх доказів на його підтримку у підлітків немає^{875, 876}.

- ☒ Клініцисти, які оглядають підлітків з будь-якими кардіо-респіраторними симптомами, повинні запитувати про симптоми астми.

7.1.3. ДІАГНОСТИКА ТА ОЦІНКА

Ніяких доказів не було виявлено, що симптоми та ознаки астми у підлітків відрізняються від таких у інших вікових груп.

Симптоми, пов'язані з фізичними вправами

Хрипи, пов'язані з фізичними вправами, є загальними симптомами астми у підлітків. Проте, ці симптоми є поганими провісниками астми. Лише невелика кількість підлітків, направлених з приводу оцінки респіраторних симптомів, викликаних фізичними вправами, показали об'єктивні докази того, що бронхоспазм викликано фізичними вправами⁸⁷⁷. Інші діагнози, які продукують відтворювані симптоми при виконанні фізичних вправ, включають нормальні фізіологічні обмеження вправ з урахуванням поганої фізичної підготовки, обмежувальні дефекти, дисфункцію голосових зв'язок, гіпервентиляцію, звичку кашляти і суправентрикулярну тахікардію⁸⁷⁸.

Більшість хрипів, пов'язаних з фізичними вправами у підлітків, можна діагностувати і лікувати після ретельної клінічної оцінки⁸⁷⁹. Відсутність інших ознак астми та відсутність відповіді на попереднє лікування бета 2-агоністами робить астму малоюмовірною. Фізичні навантаження з моніторингом серцевих і респіраторних функцій, які відтворюють симптоми, можуть бути корисні у виявленні конкретних причин⁸⁷⁸.

Використання опитувальників

При використанні опитувальників поширеність симптомів вища, коли підліток заповнює анкету самостійно, а не його батьки, хоча на питання стосовно останніх 12 місяців відповіді батьків і підлітків аналогічні⁸⁸⁰.

В одному з досліджень у підлітків анкети в Інтернеті та письмові опитувальники про астму дали еквівалентні результати⁸⁸¹. Опитувальник з контролю астми (ACQ) і тест контролю астми (Asthma Control Test, АСТ) були затверджені для підлітків з астмою (див. таблицю 8)⁸⁴⁵.

Виміри якості життя

Шкала оцінки якості життя (наприклад, AQLQ12 +) може бути використана у підлітків^{882, 883}.

Функції легенів

У підлітків, які страждають на астму, тести обструкції дихальних шляхів і реактивності дихальних шляхів можуть забезпечити підтвердження діагнозу астми. Проте, більшість підлітків, які страждають на астму мають нормальні функції легенів, незважаючи на симптоми.

Гіперреактивність бронхів

Хоча багато дітей з астмою переходять у підлітковий вік з тривалою клінічною ремісією, гіперреактивність бронхів може зберігатися. Питання про те, чи стійка гіперреактивність бронхів відображає запалення дихальних шляхів, залишається спірним⁸⁸⁶.

Негативна відповідь на тест фізичних вправ корисна для виключення астми у дітей з задишкою через фізичні вправи⁸⁷⁸.

7.1.4. ФАКТОРИ РИЗИКУ

Існує сукупність доказів епідеміологічних когортних досліджень, які висвітлюють фактори ризику астми у підлітків.

Атопія

Дослідження підтверджують, що атопічний дерматит й алергічний риніт є одними з факторів, який найсильніше асоціюється з астмою, що зберігається в підлітковому віці⁸⁸⁸⁻⁸⁹¹.

Свистяче дихання в період до статевої зрілості і у ранні роки життя

Підлітки, які народилися з дуже низькою вагою через недоношеність (на відміну від внутрішньоматкового уповільнення росту) були більш схильні до хронічного кашлю, задишки та астми і показали середню і невелику обструкцію дихальних шляхів у порівнянні з відповідними контролями⁸⁹².

Часті або епізодичні випадки важкого свистячого дихання у дітей асоціюються з рецидивами хрипів, які зберігаються в підлітковому віці^{5,8,13,16,21,26,38,39,891}.

Стать

У підлітковому віці відбувається зміна статевої асоціації астми з хворобою, більш поширеною у дівчат, ніж у хлопців з 13-14 років⁸⁹³. Такі ж зміни спостерігаються у загостреннях астми з ризиком госпіталізації з приводу астми у дівчат, що вдвічі вище, ніж у хлопців 13-14 років⁸⁹⁴. Це явище було пов'язане з більшою захворюваністю на астму серед дівчаток підліткового віку⁸⁹⁵.

Хлоровані басейни

Вплив хлорованої води басейну асоціюється з підвищеним ризиком розвитку астми, запалення дихальних шляхів і деякими респіраторними алергіями⁸⁹⁶. Такі асоціації не були знайдені у підлітків без атопії або у тих, хто відвідував басейни з дезінфекцією води міддю-сріблом⁸⁹⁷.

7.1.5. СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ І МОДИФІКОВАНА ПОВЕДІНКА

Тривога і депресивні розлади

Астма в підлітковому віці асоціюється зі збільшенням імовірності депресії, нападів паніки і тривоги. Це може відображати вплив загальних факторів, які асоціюються з тривогою і депресивними розладами, а не прямим причинно-наслідковим зв'язком з астмою⁸⁹⁸. У молодих людей з астмою наявність тривожних розладів або депресії асоціюється зі збільшенням симптомів астми⁸⁹⁹. Симптоми депресії були одним з факторів ризику, виявленим у дітей і підлітків, які померли від астми⁹⁰⁰. Оцінка тривоги може допомогти виявити осіб, які мають ризик поганої якості життя через астму⁹⁰¹.

Клінічні стани, пов'язані з тривогою, можуть бути помилково прийняті за астму чи частково збігатися з астмою. Вони включають часте, глибоке гучне дихання–(синдром гіпервентиляції і задишка) , дисфункцію голосових зв'язок, а також психогенний кашель. Ці стани можуть виникати гостро і часто можуть лякати молоду людину. Це може призвести до надмірного застосування бронходилататорів, що потім ще більше посилить симптоми. Ретельне медичне обстеження з особливою увагою до особистого сприйняття підлітком стану та досвіду своїх симптомів потребуються, щоб поставити точний діагноз⁹⁰².

Існує короткий скринінговий опитувальник з неспокою і депресії, що підходить для використання у підлітків, який може допомогти виявити осіб зі значним занепокоєнням і депресією⁹⁰³.

Ожиріння

Докази щодо того, що астма частіше зустрічається у повних і огрядних підлітків, спірні^{888,904-906}. Хоча зниження ваги у огрядних дорослих з астмою покращує функції легенів, симптоми, захворюваність й загальний стан здоров'я, у підлітків з астмою це не встановлено.

Гастро-езофагеальний рефлюкс і гостра езофагеально-рефлюксна хвороба

Гастро-езофагеальний рефлюкс і гастро-езофагеально рефлюксна хвороба (ГЕРХ) часто зустрічаються у хворих на астму, у тому числі у підлітків⁹⁰⁷. Систематичний огляд підтвердив зв'язок між ГЕРХ і астмою у дітей та підлітків, направлених до закладів, які надають вторинну й третинну медичну допомогу. Проте, природа такого зв'язку невідома⁹⁰⁸. Немає ніяких доказів стосовно того, що лікування ГЕРХ покращує симптоми астми у дітей з ГЕРХ і астмою^{863, 909}.

7.1.6. ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ І РИЗИК ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

Клінічні характеристики і маркери оцінки важкості, у тому числі часті респіраторні симптоми, гіперреактивність дихальних шляхів, атопія і порушення функція легень допомагають виявляти осіб з високим ризиком госпіталізації з приводу астми, особливо щодо повторної госпіталізації⁹¹⁰.

7.1.7. ДОВГОСТРОКОВІ ПЕРСПЕКТИВИ І ПОВЕРНЕННЯ НА РОБОЧЕ МІСЦЕ

Довгострокове спостереження професійної кар'єри показало, що підлітки та молодь (10-22 років) з відносно легкою формою астми мають дещо більше обмежень у професійній кар'єрі, ніж особи без астми. У них було невелике підвищення ризику обмеження повсякденної діяльності через респіраторні захворювання і відсутність на роботі. Проте у більшості з них

відмінності склали лише кілька днів на рік⁹¹¹. Молоді люди з астмою були погано обізнані про професії, які можуть погіршити стан при астмі (наприклад, вплив пилу, диму, розпилювачів, зміни напруги і температури) і в цілому не обговорювали кар'єрні плани з лікарем загальної практики. Більш детальну інформацію про професійну астму можна знайти в розділі 7.9.

- ☑ Клініцисти повинні обговорити з підлітком з астмою питання про вибір кар'єри і виділити професії, які можуть посилити сприйнятливість до симптомів астми, пов'язаних з роботою.

7.1.8. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Паління тютюну та вплив тютюнового диму середовища

Вплив пасивного паління представляє значний ризик для здоров'я.

Одне дослідження захворюваності на астму серед підлітків міського населення (віком приблизно 11 років) виявило на початку дослідження, що 28% вихователів повідомили про вплив середовищного тютюнового диму (СТД) в домашніх умовах і 19% повідомили про вплив поза межами дому. Діти, які відвідали 20-хвилинні освітні заходи з приводу впливу СТД і ті, у кого вплив СТД зменшився при подальшому спостереженні, рідше госпіталізувалися ($p=0,034$), рідше відвідували відділення невідкладної допомоги ($p \leq 0,001$) (повідомили в наступні 12 місяців), а також було менше епізодів поганого контролю астми ($p=0,042$)⁹¹².

2+
3
4

У національному дослідженні Данії було встановлено, що 37,7% підлітків з астмою палять, а 16,5% - щодня. Частіше палять дівчата. Більшість з тих у кого астма, палять щоденно, випалюють більше сигарет і намагаються кинути палити⁹¹³.

Серед підлітків, паління є фактором ризику астми^{889,914-916}. Тривале дослідження астми і алергічних захворювань у дітей шкільного віку в Швеції виявило, що і пасивне, і активне паління значно асоціювалися з астмою і хрипами у підлітків. Вплив СТД на матерів асоціювався з довготривалими симптомами, а щоденне паління серед підлітків сильніше пов'язувалося з поточними симптомами⁹¹⁷.

NICE рекомендує, щоб усім курцям були запропоновані короткочасні освітні заходи з приводу відмови від паління. Молодим людям у віці 12-17 років, які мають тверду рішучість кинути палити, необхідно запропонувати рекомендації щодо цього і запропонувати скористатися послугами місцевих NHS з відмови від тютюнопаління, вказавши де, коли і як отримати до них доступ.

- ☑ Підлітків з астмою (їх батьків і опікунів) слід заохочувати уникати впливу тютюнового диму і поінформувати про ризики та закликати не починати палити.

- ☑ Підлітків з астмою необхідно запитувати, чи вони особисто палять. Якщо так і вони хочуть відмовитися від тютюнопаління, їм необхідно порадити, як це здійснити і запропонувати скористатися місцевими послугами NHS з відмови від тютюнопаління.

Комплементарна й альтернативна медицина

У невеликому дослідженні 16% італійських підлітків скористалися комплементарною та альтернативною медициною (КАМ; (гомеопатія, акупунктура, трав'яні ліки)⁹¹⁸. В американському дослідженні 80% міських підлітків (13-18 років) з астмою повідомили, що вони користувалися КАМ, найчастіше розтирання, трав'яні чаї, молитви і масаж⁹¹⁹.

Хоча більшість підлітків використовували КАМ зі звичайною терапією астми, 27% повідомили, що вони використовували його замість призначеної терапії, ⁹¹⁹ припускаючи, що використання КАМ може бути маркером недотримання встановленого лікування астми.

2-

- ☑ Медичні працівники повинні знати, що підлітками часто використовується КАМ, і повинні запитувати їх про це.

7.1.9. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

Специфічні докази про фармакотерапію підлітків з астмою обмежені і, як правило, екстрапольовані з досліджень дітей і дорослих. Рекомендації з фармакотерапії дітей і дорослих з астмою можна знайти в розділі 4.

7.1.10. ІНГАЛЯЦІЙНІ ПРИСТРОЇ

Специфічні докази про застосування і вибір інгаляційних пристроїв у підлітків обмежені. Інгаляційні пристрої розглядаються в розділі 5.

Два невеликих дослідження, які порівнюють два різних типи інгаляторів у підлітків виявили, що як і сухі аерозольні інгалятори (CAI), так і інгалятори рДІ + спейсер мають важливе значення при астмі у підлітків^{920,921}. Жодних відмінностей між двома типами інгаляторів щодо симптомів або легеневої функції не було, але пацієнти віддали перевагу CAI.

Хоча підлітки з астмою можуть бути компетентним щодо використання своїх інгаляторів, на їхнє дотримання лікування можуть вплинути інші фактори такі, наприклад, як переваги. Зокрема, багато підлітків, яким призначено рДІ зі спейсером, не використовують спейсери, оскільки вони вважають їх занадто незручними^{922, 923}.

- ☒ Необхідно враховувати переваги підлітків щодо певних інгаляторів, які є фактором поліпшення дотримання лікування.
- ☒ Також важливо перевіряти техніку застосування інгаляторів, щоб дізнатися про фактори, які можуть впливати на застосування інгаляторів в реальних умовах, наприклад, у школі.
- ☒ Розгляньте призначення портативних пристроїв (як альтернатива рДІ зі спейсером) для отримання бронходилататорів поза домом.

7.1.11. ОРГАНІЗАЦІЯ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Заклади медичної допомоги

Було знайдено дуже мало даних, щоб визначити найкращі медичні заклади для відвідування підлітками з астмою.

Дворічне дослідження спостереження виявило, що мультидисциплінарна денна програма поліпшувала контроль астми в групі підлітків з дуже важкою формою астми. Це дослідження включало ретельно відібрані групи пацієнтів і широкий спектр втручань і не є узагальнюючими для більшості підлітків з астмою⁹²⁴.

Школи як місця надання медичної допомоги та проведення освітньої роботи з астми

Деякі інноваційні підходи використовували школи для проведення освітньої роботи з астми і оглядів. Один з акцентів був зроблений на надання медичної допомоги, наприклад, шкільними медичними кабінетами. Докази, отримані з одного кластерного РКВ показують, що шкільні медичні кабінети, керовані медсестрою, розширюють обізнаність підлітків про астму з 51% до 91%⁹²⁵. Знання про астму, техніку інгаляції та позитивне ставлення поглиблюються і більшість підлітків віддають перевагу медичному кабінету, але не було ніякого поліпшення клінічних результатів. Це, можливо, було тому, що медсестри не змогли змінити або призначити лікування (які покладалися на окремий візит до лікаря).

Інші підходи використовували школи, як заклади для проведення освітньої роботи з астми, включаючи освітню роботу спеціаліста з астми. В одному РКВ освітня робота спеціалістів у школах покращила якість життя, контроль астми і зменшила пропуски школи підлітками з астмою⁹²⁶. В американському дослідженні РКВ на основі веб-програм з ведення астми, яке проводилось за допомогою шкільних комп'ютерів, виявило, що після 12 місяців

студенти повідомили про меншу кількість симптомів, пропусків навчальних днів, меншу кількість днів обмеження діяльності і госпіталізації з приводу астми, ніж контрольні студенти. Програма була недорогою⁹²⁷. Ряд країн, зокрема, Австралія та Нова Зеландія, розробили національні програми з забезпечення того, щоб школи могли надавати відповідну першу медичну допомогу та невідкладну допомогу студентам, які страждають на астму, а також заохочували до участі у спортивній діяльності⁹²⁸.

В Шкільні медичні кабінети можуть розглядатися для підлітків з астмою, як спосіб поліпшення відвідуваності.

В Необхідно розглянути заходи для підлітків у школі, які проводять спеціалісти.

☒ Інтеграція шкільних медичних кабінетів з послугами первинної медичної допомоги має важливе значення.

Переведення підлітків до служб медичної допомоги для дорослих

Переведення підлітків до служб для дорослих має важливе значення для всіх підлітків з астмою, незалежно від її тяжкості. Ніяких досліджень щодо переведення підлітків з астмою до служб для дорослих не знайдено, хоча є багато досліджень, які вивчали переведення підлітків з хронічними хворобами. Лише в небагатьох дослідженнях порівнюються різні підходи і багато рекомендацій виходять з консенсусної заяви, а не з РКВ⁸⁶⁵⁻⁸⁶⁷. У Великобританії інформацію про переведення можна отримати з веб-сайтів Королівського коледжу педіатрії та дитячого здоров'я та Департаменту охорони здоров'я.

Важливо, щоб процес переведення координувався, і щоб були призначені працівники для контролю переведення та зв'язків із службами для дорослих або залишалися залученим до цього до тих пір, поки молода людина не буде зареєстрована в службі для дорослих^{929,930}.

Підготовка до переходу до служб для дорослих

Перехід слід розглядати як процес, а не просто як подію переходу до служб для дорослих⁹²⁹. Він повинен починатися раніше, плануватися й спонукати молоду людину відповідати віку і розвитку (див. таблицю 13)⁹²⁹.

Таблиця 13: Рекомендації щодо організаційних послуг з переведення⁹²⁹

Молодим людям необхідно надати можливість спостерігатися без присутності батьків/опікунів
Служба, до якої переводять пацієнта, повинна задовольняти потреби батьків/опікунів, які відіграють свою роль у житті їхньої дитини в цей час
Служба, до якої переводять пацієнта, повинна бути мультидисциплінарною з багатьма агентствами. Оптимальна допомога потребує спільної роботи між службами для дорослих і дітей, особливо, якщо молода людина має складні проблеми і необхідно залучати кілька спеціалістів
Координація роботи з переведення пацієнта має вирішальне значення. Необхідно визначити координатора, який буде підтримувати молоду людину, поки він чи вона не влаштується у системі для дорослих
Молоді люди повинні отримати можливість брати участь у програмі переведення/підтримки та/або встановити контакт з іншими відповідними групами підтримки молоді
Участь лікарів для дорослих у процесі переведення сприяє відвідуваності й дотриманню лікування
Служби переведення пацієнтів повинні постійно проходити оцінку

7.1.12. ОСВІТНЯ РОБОТА З ПАЦІЄНТАМИ І САМОЛІКУВАННЯ

Навчання самолікуванню

Розділ 9 охоплює навчання самолікуванню і компоненти програми самолікування.

Ефективна робота в переведенні пацієнтів включає підготовку підлітків з астмою брати на себе відповідальність за власне лікування астми і змогу ефективно себе поводити в рамках системи охорони здоров'я (див. таблицю 14). Клініцисти повинні навчити і розширити можливості підлітків керувати своєю астмою як можна більше, оскільки вони можуть це робити в той час, як підтримка батьків поступово переходить до рук самих дітей⁹³¹.

Таблиця 14: Спеціальні знання, навички та вміння, що лежать в основі практики незалежного самолікування підлітків з астмою⁹³¹

Може назвати і пояснити свій стан.
Може перерахувати свої ліки, лікування або інші методи введення (наприклад, спеціальні діти).
Може пояснити, чому необхідний кожен з препаратів або методів введення.
Може не забувати приймати свої ліки в більшості випадків.
Може відповісти на питання, які задає лікар або медичний працівник.
Може задавати питання своєму лікарю або іншим медичним працівникам.
Може призначити (і скасувати) візит.
Може проконсультуватися з лікарем або іншим медичним працівником без батьків/опікунів.
Пам'ятає про замовлення ліків, перш ніж вони закінчуються.
Може отримати ліки за рецептом в аптеці.
Проявляє бажання, щоб медична допомога, яку він отримує, не залежала від батьків/опікунів.
Може визначити пріоритетність свого здоров'я над (деякими) іншими бажаннями.

Для підлітків з астмою наявні докази з самолікування в основному якісні і дають уявлення про занепокоєння підлітків з приводу астми та її лікування. Підлітки, які страждають на астму, повідомляють про збентеженість під час використання інгаляторів в присутності інших, засмученість з приводу того, що вони не в змозі приймати участь в нормальній діяльності, роздратованість і злість на ставлення до них з боку членів їх сімей (наприклад, обмеження їх у тому, що вони можуть робити). Вони також повідомляють про деяку тривогу щодо страху смерті і почуття провини за вплив їхньої хвороби на інших членів сім'ї. Вони стурбовані тим, що змушені покладатися на когось іншого, коли у них гострий напад астми, і що вчителі не знають, що робити. Вони підкреслюють важливість підтримки з боку друзів у школі, особливо тих, у кого астма^{932, 933}.

3

Дослідження підлітків з хронічними захворюваннями (у тому числі підлітків, які страждають на астму) виявили фактори, які підлітки вважають важливими в отриманні знань про самолікування⁹³⁴. До них відносяться:

- навчання повинно бути адаптованим до задоволення індивідуальних потреб і повторюватися і поглиблюватися зі збільшенням розуміння і отриманням досвіду, а також повинно включати емоційну підтримку у вирішенні проблем з відчуттями
- навчання повинно проводитися тими, хто поважає, заохочує і мотивує підлітків
- супутня інформація як письмова, так і усна, повинна бути індивідуалізованою, а не загальною і використовувати немедичну мову, яку підлітки можуть зрозуміти
- навчання повинно проводитися у відповідних умовах з використанням відповідних інформаційних технологій.

3

D Дизайн індивідуального або групового навчання, яке проводять працівники охорони здоров'я, повинен враховувати потреби підлітків з астмою.

Дотримання

Дотримання підлітками лікування астми з уникненням тригерів астми часто погане. Докази поганого дотримання надходять в основному з анкет і якісних досліджень, а не з об'єктивного електронного моніторингу⁹³⁵.

Коли прямо запитати, більшість підлітків визнають, що вони не завжди дотримуються своїх планів лікування. Причини недотримання включають як ненавмисні причини (плутанина з ліками і забудькуватість) і навмисні причини (інгалятори неефективні/важко використовувати, план лікування занадто складний, більш важливі справи; заклопотаність з приводу побічних ефектів, відмова, не можуть хвилюватися і бентежитися)^{923,936}. Сукупність факторів, таких як молодий вік, кількість членів сім'ї, фізичні вправи і відмова від паління або вживання алкоголю, а також пов'язаних з хворобою факторів, таких як відчуття нормального життя, енергія і сила волі, підтримка з боку батьків, лікарів і медсестер, а також позитивне ставлення до хвороби і лікування асоціювались з дотриманням⁹³⁷.

Недотримання схеми лікування підлітками пов'язувалося з іншими ризиками для здоров'я, в тому числі з поведінковими звичками тютюнопаління, вживання алкоголю і наркотиків, а також з депресією⁹³⁸. Не тільки певні звички, такі як паління, погане дотримання схем лікування або медичних оглядів негативно впливали на контроль астми, а були також виділені як потенційні провісники нездужання у підлітків⁹³⁹. Клінічні інструменти, такі як скринінг здоров'я підлітків HEADSS (дім, освіта/робота, активність, ліки, сексуальність, суїцидальність/депресія) представляють практикуючим лікарям зручний для використання психосоціальний скринінг⁹⁴⁰.

Стратегії з поліпшення дотримання лікування у підлітків підкреслюють важливість зосередження зусиль на особі та її способі життя і використання індивідуального плану лікування астми та досягнення особистих цілей⁹⁴¹. Одне дослідження показало, що застосування попереджувальної терапії астми один раз на день в школі поліпшує контроль астми і якість життя⁹⁴².

7.2. ВАЖКА ФОРМА АСТМИ

7.2.1. ВИЗНАЧЕННЯ І ОЦІНКА ВАЖКОЇ ФОРМИ АСТМИ

Термін важкої астми в цілому відноситься до клінічної ситуації, коли діагноз астми вже існує, симптоми астми і напади зберігаються, незважаючи на призначення високодозової терапії астми. Немає універсально узгодженого визначення тяжкої астми у дітей і дорослих і, зокрема, на якому рівні призначеного лікування або при якій частоті загострень слід застосовувати термін тяжкої астми. Отже, немає точних даних про поширеність цієї клінічної проблеми. Проведені попередні дослідження показали відсутність успіху в досягненні контролю симптомів, незважаючи на призначення високих доз ІКС, обґрунтували рівень лікування, еквівалентний принаймні сходитці 4 (див. розділ 4.4 і малюнки 4, 5 і 6), перш ніж визначити астму як "тяжку"^{485,486}.

У цій настанові важка астма визначається як персистуючі симптоми і/або часті загострення, незважаючи на лікування на 4 або 5 сходитці.

Обсерваційні неконтрольовані дослідження у пацієнтів з важкою астмою з використанням мультидисциплінарної моделі оцінки виявили високий рівень альтернативних або супутніх діагнозів і психологічного супутнього захворювання^{29,487-489}. Ці неконтрольовані дослідження із застосуванням систематичної мультидисциплінарної оцінки та лікування показали поліпшення результатів у дорослих і дітей, але потрібні контрольовані клінічні випробування. Серед цієї широкої групи пацієнтів з важкою астмою, у певної кількості

хворих буде рефрактерна хвороба, яка відносно резистентна до нині існуючих методів лікування. Ця група може бути визначена лише після детальної оцінки, у тому числі після виключення інших причин стійких симптомів, лікування інших супутніх захворювань і підтвердження дотримання лікування.

D У пацієнтів з важкою астмою необхідно систематично проводити оцінку, в тому числі:

- підтвердження діагнозу астми
- визначення механізму збереження симптомів і оцінку дотримання лікування.

D Ця оцінка може бути полегшена за допомогою спеціальної мультидисциплінарної служби, командою, яка має досвід в оцінці та лікуванні важкої астми.

7.3. ФАКТОРИ, ЯКІ ПРИЗВОДЯТЬ ДО ВАЖКИХ ЗАГОСТРЕНЬ АСТМИ

7.3.1. ПОГАНИЙ КОНТРОЛЬ

Неадекватне лікування астми асоціюється з несприятливим прогнозом астми у дорослих і дітей (див. розділ 9.2). Кілька досліджень розглядали це питання у пацієнтів з діагнозом важкої астми. У серії випадок-контроль погане дотримання лікування, виявлене за випискою рецептів, було у 22% дітей з важко контрольованою астмою, хоча про дотримання не повідомлялося у групі тих, хто стабільно контролював захворювання⁴⁹⁰. В описовому дослідженні 100 дорослих пацієнтів з діагнозом важкої астми були на преднізолоні > 15 мг і виявилось, що дев'ять з них (32%) не дотримувалися лікування преднізолоном⁴⁸⁸. Немає опублікованих доказів того, що погане дотримання лікування, якщо воно виявлене, може бути успішно вирішене в цій групі населення.

C Поганий контроль підтримуючої терапії слід розглядати, як можливий механізм важкого протіканні астми.

7.3.2. ПСИХОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ

Фатальна і майже смертельна астма асоціюються з психосоціальною дисфункцією (див. розділ 6.1.3). Більшість обсерваційних досліджень^{29,488,491-494} і досліджень "випадок-контроль"⁴⁹⁵ у пацієнтів з важкою астмою також показали високий рівень психологічної захворюваності, хоча це спостереження не є універсальним^{496, 497}.

Мета-аналіз корекції поведінки у дітей, який показав збільшення "ступеня тяжкості астми", що визначається на основі вимог до лікування, асоціювалося з більшими поведінковими труднощами⁴⁹⁸. Основне питання "причини і ефект" залишається неясними, а саме, в якій мірі стійкі симптоми астми, незважаючи на агресивне лікування, призводять до психологічної захворюваності або чи існуючі психологічні захворювання призводять до того, що астму важко контролювати.

Відсутні докази того, що втручання, направлені на психологічну захворюваність при важкій астмі, корисні. Невелике доказове дослідження при депресії продемонструвало зниження застосування пероральних кортикостероїдів⁴⁹⁹, а обсерваційне дослідження у дітей "високого ризику" з астмою показало можливу користь від спільних консультацій з дитячим психіатром, які поліпшували оцінку симптомів і дотримання лікування⁵⁰⁰. Проте, відкрите рандомізоване дослідження у дорослих з тяжкою астмою не показало ніякого ефекту від шестимісячної психоосвітньої програми, яку проводила медсестра⁵⁰¹. Мета-аналіз психіатричних втручань при важкій формі астми дійшов висновку, що багато з цих досліджень були поганої якості, хоча не було доказів позитивного впливу психосоціально-освітніх заходів на госпіталізацію у дорослих і дітей та на симптоми у дітей. Не вистачає

доказів, щоб виправдати значні зміни в клінічній практиці і, є небагато даних про економічну ефективність⁵⁰².

С Медичні працівники повинні знати, що важка форма астми зазвичай асоціюється з супутньою психологічною захворюваністю.

Д Оцінка супутньої психологічної захворюваності повинна проводитися в рамках оцінки важкості форми астми. У дітей вона може включати психосоціальну оцінку сім'ї.

7.3.3. ДИСФУНКЦІОНАЛЬНЕ ДИХАННЯ

Коментар робочої групи:

Термін «Дисфункціональне дихання» потрібно розуміти, як приступ частого, глибокого, гучного дихання, що свідчить про погіршення стану хворого

Обсерваційні неконтрольовані дослідження у пацієнтів з важкою формою астми виявили високий ступінь частого, глибокого гучного дихання як симптому альтернативного або супутнього діагнозу, що призводить до астми^{29,488}. Залишається неясним, який механізм виявлення та ведення цієї проблеми є найкращим.

Д Дисфункціональне дихання слід розглядати, як частину оцінки важкої форми астми.

7.3.4. АЛЕРГІЯ

Загострення астми асоціювалася з сенсibiliзацією до внутрішніх алергенів, залежною від IgE⁵⁰³. У дослідженнях "випадок-контроль" сенсibiliзація до плісняви асоціювалася з повторною госпіталізацією і застосуванням пероральних кортикостероїдів^{504,505} та госпіталізацією до ВІТ з зупинкою дихання^{506,507}. Немає опублікованих доказів досліджень будь-яких втручань в цій групі. Потрібні дослідження в цій області.

С У хворих з важкою формою астми та повторною госпіталізацією необхідно проводити тести на алерген плісняви.

7.3.5. МОНІТОРИНГ ВІДПОВІДІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Два сліпих РКВ і одне відкрите РКВ підтримали застосування лікування кортикостероїдами при еозинофілії мокротиння з титруванням дози у дорослих пацієнтів з помірною і важкою формами астми, з найбільшою користю у пацієнтів, які отримували високі дози ІКС^{84,86,508}. У дослідженні з найбільшою кількістю хворих, які отримували високі дози ІКС, пацієнти, які вважалися такими, що погано дотримувалися лікування, або ж мали неадекватно контрольовані обтяжуючі фактори, такі як нежить або гастроєзофагеальний рефлюкс, були виключені⁸⁴. Дослідження серії випадків показали, що індукція мокротиння є безпечною у хворих з важко контрольованою астмою^{57,509-512}.

Контрольовані дослідження з використанням Feno для цільового лікування не призначалися конкретно для дорослих і дітей з важкою формою астми^{85,513514}.

В Розгляньте можливість моніторингу еозинофілів індукованого мокротиння при лікуванні кортикостероїдами пацієнтів з важкою формою астми.

Перегляд 2009 р 7.4. АСТМА ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

7.4.1. ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ І ВЕДЕННЯ СТАБІЛЬНОЇ АСТМИ

Більшість жінок, які страждають на астму, мають нормальну вагітність, і ризик ускладнень у хворих з контрольованою астмою невеликий. Під час вагітності відбуваються деякі фізіологічні зміни, які можуть посилити або послабити тяжкість симптомів астми та дуже важливі для визначенні перебігу астми. Вагітність може вплинути на перебіг астми, а сама астма і її лікування може вплинути на результат вагітності.

Перебіг астми під час вагітності

2009	Природний перебіг астми під час вагітності надзвичайно різний. У проспективному когортному дослідженні 366 вагітностей у 330 жінок астма погіршилася під час вагітності у 35% жінок ⁵¹⁵ . Останнє проспективне когортне дослідження 1739 вагітних жінок показало загальне поліпшення у 23%, а погіршення у 30,3% жінок ⁸⁰⁷ . Згідно з висновками мета-аналізу 14 досліджень, показано, що під час вагітності у третини хворих на астму відзначається поліпшення їх астми, у третини – погіршення симптомів, а у третини астма залишається такою ж самою ⁵¹⁸ . Існують також деякі докази того, що перебіг астми під час наступних вагітностей такий же самий ^{515,808} . Систематичний огляд не показав впливу вагітності або терміну вагітності на ОФВ ₁ ⁸⁰⁹ .	1+ 2+
2009	Дослідження показують, що 11-18% вагітних жінок з астмою принаймні один раз відвідують відділення невідкладної допомоги з приводу загострення бронхіальної астми, з них 62% потребують госпіталізації ^{516,517} . Важка форма астми з більшою ймовірністю погіршиться під час вагітності, ніж легка форма астми ⁵¹⁵ , але деякі пацієнти з дуже важкою формою астми можуть відчувати поліпшення, у той час як симптоми можуть погіршуватися у деяких пацієнтів з легкою формою астми. У великому дослідженні США число випадків загострення астми складало 13%, 26% і 52% у пацієнтів з легкою, помірною і тяжкою формами астми відповідно ⁸⁰⁷ . Відповідні показники госпіталізації склали 2%, 7% і 27%.	2- 2+
2009	Систематичний огляд дійшов висновку, що, якщо симптоми погіршуються, то це, швидше за все, буває в другому і третьому триместрах з піком на шостому місяці ⁸⁰⁸ . У великому когортному дослідженні найважчі симптоми були у хворих між 24 і 36 тижнями вагітності. Згодом симптоми значно зменшилися в останні чотири тижні, а у 90% пацієнток симптомів астми під час пологів не було. З тих, у кого вони були, тільки дві пацієнтки потребували щось більше, ніж інгаляційні бронходилататори ⁵¹⁵ . Подальше дослідження підтвердило спостереження, що в останній місяць вагітності пацієнтки рідше відзначають загострення астми ⁵¹⁹ .	2+

Вплив астми на вагітність

Систематичний огляд показав, що базовий ступінь тяжкості астми визначає її перебіг під час вагітності та її вплив на ризик розвитку несприятливих результатів⁵²¹. Когортне дослідження, яке порівнювало 198 вагітних жінок з астмою з 198 жінками без астми, показало, що пацієнтки з бронхіальною астмою без атопії, як правило, мають більш тяжку астму. Преєклампсія також була поширена в цій групі. Проте, при адекватному спостереженні і лікуванні можна уникнути ускладнень вагітності та пологів.

Неконтрольована астма асоціюється з багатьма ускладненнями у матері та плоду, у тому числі з гіперемезисом, артеріальною гіпертензією, преєклампсією, вагінальними

кровотечами, ускладненими пологами, обмеженням росту плоду, передчасними пологами, підвищеною перинатальною смертністю, а також з гіпоксією новонароджених^{522-525,807}. Велике шведське популяційне дослідження з використанням даних медичних записів продемонструвало збільшення ризику передчасних пологів, низьку вагу при народженні, перинатальну смертність та прееклампсію у жінок з астмою. Ризик передчасних пологів і низької ваги при народженні був вищий у жінок з більш важкою формою астми, яка потребувала госпіталізації⁵²⁶. 2⁺

Велике проспективне когортне дослідження, яке порівнювало жінок з помірною та важкою астмою з жінками без астми, виявило значущу відмінність тільки у збільшенні випадків кесаревого розтину (співвідношення шансів 1,4, 95% ДІ, від 1,1 до 1,8)⁸⁰⁷. Логістичний регресійний аналіз групи важкої форми астми показав підвищений ризик розвитку гестаційного діабету (AOR 3 (95% ДІ, від 1,2 до 7,8)) і передчасних пологів <37 тижнів (AOR 2,2 при 95% ДІ, від 1,2 до 4,2), але це могло б бути через дію кортикостероїдів. В Єльському дослідженні астми не було помічено впливу симптомів астми або її тяжкості на передчасні пологи, але застосування пероральних кортикостероїдів збільшувало показники передчасних пологів і зменшувало терміни вагітності на 2,2 тижні (AOR 1,05 при 95% ДІ, від 1,01 до 1,09)⁸¹⁰. Денні симптоми астми асоціювалися з підвищеним ризиком затримки росту плода (AOR 2,25 95% ДІ від 1,25 до 4,06) і відбувалося 24% збільшення з кожним кроком збільшення симптомів. Це підтверджується систематичним оглядом чотирьох досліджень, який дійшов висновку, що загострення астми під час вагітності збільшує ризик народження дитини з низькою вагою⁸¹¹ ВР був 2,54 (95% ДІ, від 1,52 до 4,25) в порівнянні з жінками без астми. У великому когортному дослідженні 2123 жінок з астмою спостерігався зв'язок середніх показників ОФВ₁ і середніх ОФВ₁ <80%, які передбачали гестаційну гіпертонію, передчасні пологи <37 тижнів, <32 тижнів і низьку вагу при народженні⁸¹². 2⁺

Навпаки, якщо астма добре контролюється впродовж усього терміну вагітності, майже немає підвищеного ризику ускладнень у матері або плоду^{515,516}. Вагітність повинна бути показанням для оптимізації терапії та максимізації функції легенів для того, щоб знизити ризик загострень. 2⁺

2009

С

Уважно спостерігайте за вагітними жінками з помірно/тяжкою формою астми, щоб добре контролювати їх астму.

2009

В

Жінки повинні бути попереджені про важливість підтримки хорошого (задовільного, адекватного) контролю їх астми під час вагітності, щоб уникнути проблем зі здоров'ям матері і дитини.



Поінформуйте жінок, які палять, про небезпеку для себе і їх дітей і дайте належну підтримку щодо відмови від паління.

7.5. ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

На лікування гострої астми під час вагітності може вплинути стурбованість з приводу шкідливого впливу ліків на плід. У проспективному контрольованому дослідженні 51 вагітної жінки і 500 невагітних жінок з гострою астмою у відділенні невідкладної допомоги Бостону, США, вагітні пацієнтки з астмою рідше отримують належне лікування

кортикостероїдами і, як результат, більш імовірно, зазнають загострень⁵²⁷. Проведені дослідження дають мало приводів для занепокоєння щодо побічних ефектів лікування (див. розділ 7.3), а ризики для матері та плоду від неконтрольованої бронхіальної астми значно більші, ніж ризики, пов'язані з використанням звичайних ліків від астми. В останніх чотирьох конфіденційних запитах про випадки материнської смерті в Великобританії (1994-2005) було виявлено сімнадцять смертей від астми^{528,529,813,814}.

2+

2009

Кисень повинен доставлятися для підтримки насичення 94-98% з метою запобігання гіпоксії матері та плоду⁷⁸³. При інтерпретації показників газів артеріальної крові під час вагітності слід пам'ятати, що збільшення вентиляції через хвилину після введення прогестерону може привести до відносної гіпокапнії і респіраторного алкалозу і вищого PaO_2 ^{815,816}, але насиченість киснем незмінна⁸¹⁷. Ацидоз погано переноситься плодом.

4

2009

Медикаментозна терапія повинна проводитися таким чином, як і у невагітних пацієнток з загостренням астми, у тому числі небулайзерні бета 2-агоністи і своєчасне застосування таблеток кортикостероїдів^{515,517,519,522,523}. У важких випадках в/в бета 2-агоністи, еуфілін, або в/в болюсний магнію сульфат можуть бути використані, як показано⁸¹⁸.

4

2009

Необхідно здійснювати постійний моніторинг плоду, коли астма не контролювана або тяжка форма, або стан плоду може бути безнадійним при терміновій госпіталізації. Слід приділити увагу ранньому направленню до клініки в критичних станах, оскільки порушення вентиляційної механіки на пізніх строках вагітності можуть знизити функціональну залишкову ємність і можуть призвести до раннього зменшення насиченості киснем⁸¹⁹. У вагітних жінок важче виконувати інтубацію через анатомічні зміни, особливо якщо у них попередньо була еклампсія⁸²⁰.

2009

C Призначайте вагітним таку ж медикаментозну терапію з приводу загострення бронхіальної астми як і невагітним пацієнткам, включаючи системне застосування кортикостероїдів і магнію сульфату.

2009

D Призначайте високий потік кисню відразу ж, щоб підтримати насиченість 94-98%.

D Важкі загострення астми під час вагітності є надзвичайною ситуацією і повинні лікуватися тільки стаціонарно.

☒ Безперервний моніторинг плоду рекомендується у пацієнток з важким перебігом астми.

2009

☒ Для жінок з погано контролюваною астмою під час вагітності повинна бути тісна взаємодія між пульмонологом і акушером з терміновим направленням до лікаря з інтенсивної терапії при важкому загостренні астми.

7.6. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

2009 Загалом, препарати для лікування астми є безпечними при вагітності^{530,821}. Велике популяційне контрольоване дослідження "випадок-контроль" у Великобританії не виявило підвищеного ризику серйозних вроджених вад розвитку дітей у жінок, які отримували лікування астми впродовж року до або під час вагітності⁸²². Ризик негативного впливу на плід від тяжкої або недолікованої астми переважає будь-який невеликий ризик від препаратів, які застосовуються для лікування астми. 2+

2009 **В** Поінформуйте жінок з астмою про важливість і безпеку продовження лікування їхньої астми під час вагітності, щоб забезпечити хороший контроль астми.

7.6.1. БЕТА 2-АГОНІСТИ

2009 Ніякого значного зв'язку між основними вродженими вадами розвитку або несприятливими перинатальними результатами і впливом короткодійних бета 2 агоністів не було продемонстровано^{530,531,821-823}. Проспективне дослідження 259 вагітних пацієнток з астмою, які застосовували бронходилататори, порівнювало з 101 вагітною пацієнткою з астмою, що не застосовували їх і з 295 контрольними пацієнтками, не виявило відмінностей щодо перинатальної смертності, вроджених аномалій, недоношеності, середньої маси тіла при народженні за шкалою Апгара або ускладнень пологів⁵³². Дослідження "випадок-контроль", у тому числі 2460 немовлят, які піддавалися впливу короткодійних бета 2-агоністів, не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку таких немовлят⁸⁰⁷. 2+ 3

2009 Що стосується бета 2-агоністів тривалої дії (LABA), докази з моніторингу виписки рецептів свідчать, що сальметерол є безпечним при вагітності⁵³³ і, хоча є деякі дані про формотерол, їх кількість невелика⁸²⁴. Систематичний огляд досліджень, які включали 190 випадків застосування LABA, не показав збільшення ризику вроджених вад розвитку, передчасних пологів або прееклампсії⁸²⁵. Дослідження "випадок-контроль", яке включало 156 немовлят, які піддавалися впливу LABA, не виявило підвищеного ризику серйозних вроджених вад⁸²². LABA слід використовувати з інгаляційними кортикостероїдами, в ідеалі як комбінований засіб⁸²⁶. 2+

2009 Даних про використання комбінованих препаратів під час вагітності недостатньо, хоча теоретично немає доказів того, що вони більш шкідливі, ніж моно препарати. Є деякі дані з безпеки серетиду (сальметерол/флутиказон), але вони обмежені⁸²⁷.

2009 **В** В звичайній практиці застосовуйте під час вагітності короткодійні бета 2 агоністи.

2009 **С** Застосовуйте бета 2-агоністи під час вагітності в звичайному режимі.

7.6.2. ІНГАЛЯЦІЙНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ

2009

Не було продемонстровано значної асоціації між основними вродженими вадами розвитку або несприятливими перинатальними результатами і ІКС^{530,534-537,822,825,828}. Мета-аналіз чотирьох досліджень застосування ІКС під час вагітності не показав збільшення випадків вад розвитку, передчасних пологів, низької ваги при народженні або гіпертензії, викликаной вагітністю⁸²⁹. Дослідження "випадок-контроль" у Великобританії включало 1429 дітей, які піддавалися впливу ІКС, і не знайшло підвищення ризику серйозних вроджених вад⁸²².

2-
2+
2++

Було показано, що інгаляційне протизапальне лікування знижувало ризик гострого нападу астми у вагітних⁵¹⁹ і ризик повторної госпіталізації з приводу загострення астми⁵¹⁷. Рандомізоване плацебо-контрольоване випробування інгаляційного беклометазону в порівнянні з пероральним теофіліном при помірній астмі під час вагітності не виявило відмінностей в первинних результатах одного або декількох загострень астми з медикаментозним втручанням, але інгаляційний беклометазон краще переносився⁸⁰⁷.

2+

В Під час вагітності **застосовуйте ІКС**, як завжди.

7.6.3. ТЕОФІЛІНИ

Жодного зв'язку між основними вродженими вадами розвитку або потенційними перинатальними несприятливими результатами і впливом метилксантинів не було продемонстровано^{530, 538}.

2+

У жінок, які потребують застосування теофіліну для підтримання контролю астми, рекомендується вимірювання рівнів теофіліну. Оскільки зв'язування з білками зменшується під час вагітності, що призводить до збільшення рівнів вільного препарату, будуть необхідні, ймовірно, нижчі терапевтичні дози⁵³⁹.

4

С Застосовуйте пероральні і внутрішньовенні теофіліни під час вагітності.

Д Перевіряйте рівень теофіліну в крові при гострій важкій астмі і у пацієнтів, критично залежних від терапевтичних рівнів теофіліну.

7.6.4. ТАБЛЕТОВАНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ

Є багато опублікованої літератури, в якій показано, що таблетки кортикостероїдів не є тератогенними^{522,530,540}, але є невелике побоювання щодо виникнення у роті тріщин, пов'язаних з ними. Дані декількох досліджень не змогли продемонструвати цей зв'язок з впливом таблеток кортикостероїдів у першому триместрі^{540,830}, але одне дослідження "випадок-контроль" показало значний зв'язок, хоча він не має значення, оскільки розглядалися лише парні контролю⁵⁴². Хоча один мета-аналіз показав збільшення ризику⁵⁴¹, проспективне дослідження тієї ж групи не виявило відмінностей у показниках основних вроджених дефектів у немовлят, які зазнали впливу преднізолону і контрольних немовлят⁵⁴¹. Останнє популяційне дослідження "випадок-контроль" виявило попередні співвідношення шансів впливу кортикостероїдів від чотирьох тижнів до зачаття і 12 тижнів після 1.7 (95% ДІ, 1.1-2.6) щодо тріщин губ⁸³¹. Інше дослідження "випадок-контроль"⁸²², яке включало 262 дітей, які зазнали впливу кортикостероїдів, не знайшло такого зв'язку, хоча це не обмежувалося впливом лише в першому триместрі.

2009

2+
2-

Навіть, якщо існує незначний, але дійсний зв'язок, то перевага від застосування кортикостероїдів для матері і плоду для лікування загрозливих для життя захворювань під час вагітності виправдана^{524, 815}.

Більш того, різні дослідження впливу кортикостероїдів включають багато пацієнтів з іншими, крім астми, станами, до яких кортикостероїди застосувалися в якості регулярної щоденної дози, а не короткостроковими курсами, саме так хворі на астму повинні отримувати пероральні кортикостероїди.

2+

Преднізолон інтенсивно метаболізується ферментами плаценти, тому тільки 10% досягає плоду, що робить цей пероральний кортикостероїд препаратом вибору для лікування астми у вагітної жінки. Вагітні жінки із загостренням астми, менш імовірно, отримують таблетки кортикостероїдів, ніж невагітні жінки⁵²⁷. Неможливість призначати таблетки кортикостероїдів при наявності показань підвищує ризик загострення і, отже, ризик для матері і її плоду.

2+

2009

Деякі дослідження показали зв'язок між застосуванням таблеток кортикостероїдів і викликаній вагітністю гіпертензії або прееклампсії, передчасних переймів⁵²⁰ і розвиток плоду, але тяжка астма може бути мінливою⁸³²..

2+

2009

C

В звичайному режимі застосовуйте таблетовані кортикостероїди при наявності показань під час вагітності з приводу важкої форми астми. Таблетки кортикостероїдів ніколи не потрібно відмінити через вагітність. Жінок слід попереджати, що користь від лікування пероральними кортикостероїдами переважає ризики.

2+

7.6.5. АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ЛЕЙКОТРИЄНІВ

2009

Даних щодо безпеки антагоністів лейкотрієнів (LTRA) під час вагітності обмежені. Дослідження на тваринах і постмаркетинговий фармаконагляд зафірлукасту у 28 вагітних, з яких 20 піддалися його дії у першому триместрі, і монтелукасту є обнадійливими⁸³³. Є дані випробувань зілеутону на тваринах⁵⁴³. Дослідження випадок-контроль 96 випадків впливу антагоністів лейкотрієнів не виявили підвищеного ризику вад розвитку плоду у жінок з астмою, які отримували антагоністи лейкотрієнів і жінок з астмою, які отримували тільки бета 2-агоністи⁸³². Систематичний огляд не виявив підвищеного ризику вад розвитку плоду або передчасних пологів у дев'яти жінок, які піддалися впливу^{810, 825}.

2-

4

2+

2++

2009

D

Антагоністи лейкотриснів можна продовжувати приймати жінкам, у яких було поліпшення контролю астми до вагітності, яке не було досягнуто при застосуванні інших ліків.

Коментар робочої групи:

Станом на 15.07.2013 р. лікарські засоби зафірлукаст та зілеутон в Україні не зареєстровані.

7.6.6. КРОМОНИ

Ніякого значущого взаємозв'язку між основними вродженими вадами або несприятливими перинатальними наслідками і впливом кромонів не було продемонстровано^{529, 530825, 832}

2+

С**В звичайному режимі застосовуйте кромони під час вагітності.**

7.6.7. ІММУНОМОДУЛЯЦІЙНА ТЕРАПІЯ

2009

Ще немає клінічних даних про застосування омалізумабу з приводу помірної і важкої алергічної астми при вагітності. Є деякі обнадійливі дослідження на тваринах повторної тератогенності (FDA класифікує як категорію B). Проводиться реєстрація впливів при вагітності.

7.7. ЛІКУВАННЯ ПІД ЧАС ПОЛОГІВ

Гострі напади бронхіальної астми дуже рідкісні при пологах, можливо, через продукцію ендогенних стероїдів. У жінок, які отримують таблетки кортикостероїдів теоретично існує ризик гіпоталамо-гіпофізарно-надниркового пригнічення. Жінки з астмою можуть сміливо застосовувати всі форми звичайних знеболювальних засобів під час пологів.

2009

У деяких дослідженнях існує зв'язок між астмою і збільшенням випадків кесаревого розтину^{520,544,545}, але це може бути пов'язано з плановим кесаревим розтином⁵¹⁹ або індукцією пологів, а не з будь-яким прямим впливом астми на термін пологів. Велике проспективне когортне дослідження порівнювало жінок з помірною та важкою формами астми з жінками без астми і знайшло, що єдиною істотною відмінністю було збільшення кесарева розтину (ВР 1,4, 95% ДІ 1,1-1,8)⁸⁰⁷

2+

2009

Дані свідчать про те, що ризик післяпологового загострення астми підвищується у жінок з кесаревим розтином⁵⁴⁴. Це може бути пов'язано з тяжкістю їх астми, а не з кесаревим розтином або такими факторами, як післяопераційний біль від накладання шини на область діафрагми, гіповентиляція і ателектаз. Простагландин E2 може безпечно застосовуватися з приводу стимуляції пологів⁵³⁹. Простагландин F2α (карбопрост/гемобат®), який використовується для лікування післяпологової кровотечі через атонію матки, може призвести до бронхоспазму⁵³⁹. Хоча ергометрин може викликати бронхоспазм, особливо в поєднанні з загальною анестезією⁵³⁹, ця проблема не виникала при застосуванні синтометрину (синтоцинон/ергометрин) для профілактики післяпологових кровотеч.

2+
3

Хоча пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи плода теоретично можливе при системному застосуванні матір'ю кортикостероїдної терапії, немає ніяких доказів з клінічної практики та літератури на підтвердження цього⁵⁴⁶.

Коментар робочої групи:

Станом на 15.07.2013 р. лікарський засіб карбопрост в Україні не зареєстрований.

Лікарський засіб з торговою назвою синтометрин станом на 01.04.2012 р. в Україні не зареєстрований. Міжнародна непатентована назва синтометрину – ергометрин.

- ☒ Поінформуйте жінок, що загострення бронхіальної астми рідко зустрічається на практиці.
- ☒ Порадьте жінкам продовжувати приймати свої звичайні ліки від астми під час вагітності.
- ☒ Коли астма є стабільною, зарезервуйте кесарів розтин за звичайними акушерськими показаннями.

- С** Якщо анестезія не потребується, більш прийнятна регіонарна блокада, ніж загальний наркоз у жінок з астмою.
- ☒ Жінки, які отримують таблетки кортикостероїдів: преднізолону у дозі вище 7,5 мг на добу впродовж більше двох тижнів до пологів, повинні отримувати парентерально гідрокортизон 100 мг кожні 6-8 годин під час пологів.
- Д** Застосовуйте простагландин F2α з особливою обережністю у жінок з астмою через ризик виникнення бронхоспазму.

7.8. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ МАТЕРІВ, ЯКІ ГОДУЮТЬ ГРУДДЮ

Було показано, що лікарські засоби, які застосовуються для лікування астми, в тому числі таблетки кортикостероїдів безпечні для застосування у жінок, які годують груддю⁵⁴⁷. Є менше досвіду з застосуванням нових препаратів. Менше 1% материнської дози теофіліну виділяється з грудним молоком⁵⁴⁷. 2+

Преднізолон виділяється в грудне молоко, а концентрація преднізолону в молоці складає лише 5-25% від концентрації в сироватці³⁵¹. Частка пероральної або внутрішньовенної дози преднізолону в грудному молоці становить менше 0,1%⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰. При материнській дозі менше 20 мг один або два рази на день грудне немовля піддається мінімальному впливу кортикостероїдів без будь-якого клінічно значущого ризику⁵⁴⁸⁻⁵⁵⁰. 2+

С Заохочуйте жінок з астмою годувати немовлят груддю.

С В звичайному режимі застосовуйте ліки з приводу астми в період лактації.

7.9. ПРОФЕСІЙНА АСТМА

7.9.1. ЗАХВОРЮВАНІСТЬ

Істинна частота професійної астми невідома, але ймовірна недооцінка кількості випадків. Опубліковані доповіді, які надходять із систем нагляду, реєстрів компенсацій або епідеміологічних досліджень, вважають, що професійна астма може становити близько 9-15% від загальної кількості випадків захворювань на астму, які почалися у дорослому віці⁵⁵¹⁻⁵⁵³. В даний час астма є найпоширенішим захворюванням легенів у розвинених країнах світу через промислові викиди, і становить понад 400 зареєстрованих випадків⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁶. 2++

Діагноз слід підозрювати у всіх дорослих з ознаками обмеження швидкості повітряного потоку з пошуками позитивних результатів у людей з високим ризиком професійного впливу. Пацієнтів з вже існуючою астмою, стан яких неспецифічно погіршується від пилу і диму на роботі (астма, яка посилюється на роботі), необхідно відрізняти від пацієнтів з вже існуючою астмою, які стають чутливими до додаткового впливу алергену на роботі.

В У пацієнтів з астмою, на яку вони захворіли в дорослому віці або повторно з дитячого віку, лікарі повинні підозрювати, що професійні причини можуть вплинути на це.

7.9.2. ГРУПИ НАСЕЛЕННЯ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ

Кілька сотень речовин можуть стати причиною професійної астми і регулярно в медичній літературі з'являються нові причини.

Найчастішими збудниками є ізоціанати, борошно і пил від зерна, каніфоль і гудрони, |

латекс, тварини, альдегіди і пи́л дере́ва⁵⁵⁷⁻⁵⁶⁵.

Робочі, про яких найчастіше повідомляється в професійних схемах спостереження астми, включають мулярів, пекарів і кондитерів, медичних сестер, хіміків, доглядальників за тваринами, зварювальників, робітників харчової переробної промисловості і робочих лісообробної промисловості^{557,558,560,562-568}.

2⁺⁺

Повідомляється, що до підвищеного ризику розвитку астми схильні такі робітники як пекарі, кухарі, кондитери, працівники лісового господарства, робітники хімічної промисловості (пластмас і гуми), металурги, зварювальники, працівники текстильної промисловості, виробники електричних та електронних виробів, робітники складів, робітники сільськогосподарські, офіціанти, прибиральники, художники, стоматологи і лаборанти⁵⁶⁹⁻⁵⁷².

2⁺

7.9.3. ДІАГНОСТИКА

Професійну астму слід розглядати у всіх робітників з ознаками обмеження швидкості повітряного потоку. Найкращим запитанням скринінгу є запитання, чи покращуються симптоми у вільні від роботи дні. Краще запитати, чи симптоми посилюються на роботі, оскільки багато симптомів погіршуються впродовж кількох годин після роботи або під час сну.

☒ Дорослих з бронхіальною обструкцією необхідно запитати:

- Ви відчуваєте себе краще у вільні від роботи дні?
- Ви відчуваєте себе краще у відпустці?

Ті, у кого позитивні відповіді, повинні бути досліджені на професійну астму.

Ці питання не є специфічними лише для професійної астми, а визначають ще й тих, у кого астма пов'язана з алергенами в домашніх умовах (які можуть поліпшуватися під час відпустки) і тих, у кого набагато менше фізичного навантаження поза роботою⁵⁷³.

Професійна астма може бути наявною навіть тоді, коли тести функції легенів в нормі, цим самим обмежуючи їх використання в якості скринінгового інструменту. Поліпшення симптомів астми поза роботою може призвести до помилкових негативних діагнозів, тому необхідні подальші дослідження.

Послідовні вимірювання піку дихального потоку найбільш доступні для початкового дослідження, чутливість і специфічність серійних вимірювань піку потоку в діагностиці професійної астми досить високі⁵⁷⁴⁻⁵⁸⁰.

3

Хоча існують шкірні проби або аналіз крові на специфічні IgE, є мало стандартизованих алергенів у продажу, що обмежує їх використання. Позитивний тест означає сенсibilізацію, яка може мати місце з або без хвороби. Діагноз професійної астми, як правило, може бути поставлений без спеціальної бронхіальної провокаційної проби, яка вважається золотим стандартом діагностичного тесту. Кількість центрів, які мають досвід і виконують специфічну провокаційну пробу, дуже обмежена у Великобританії, а сам тест потребує багато часу.

Загальним висновком спостереження є те, що анамнез більш корисний у виключенні професійної астми, ніж у підтвердженні її. Об'єктивні тести показали, що у значній кількості робітників з симптомами, які відчувають поліпшення у вільні від роботи дні або на відпочинку астми не було⁵⁸¹. Анамнез, зібраний спеціалістом, має погану специфічність порівняно зі специфічними провокаційними пробами. Довільні історії хвороби, вибрані експертами, мають високу чутливість, але їх специфічність нижча⁵⁸²⁻⁵⁸⁷.

3

D При підозрі на професійну астму діагноз бронхіальної астми повинен бути підтверджений за допомогою стандартних об'єктивних критеріїв.

7.9.4. ЧУТЛИВІСТЬ І СПЕЦИФІЧНІСТЬ СЕРІЙНИХ ВИМІРЮВАНЬ

Прямі і сліпі порівняння серійних вимірів піку потоку специфічними бронхіальними провокаційними тестами з діагнозом спеціаліста, заснованому на комбінації інших доказів, повідомили про постійно високу чутливість і специфічність, яка складала в середньому 80% і 90% відповідно^{575-578,580,588,589}.

Повідомлялося лише про один комп'ютерний метод аналізу з чутливістю 75% і специфічністю 94%.^{97,590}

Комп'ютерний аналіз записів максимальної швидкості потоку має хорошу діагностичну цінність, але виявилось, що статистичний аналіз серійних вимірювань максимальної швидкості потоку має обмежену діагностичну цінність в порівнянні з інтерпретацією спеціалістом^{578, 588,589}.

Послідовні вимірювання максимальної швидкості видиху

Виміри необхідно робити через кожні дві години від пробудження до сну впродовж чотирьох тижнів, постійно дотримуючись лікування і записуючи час на роботі.

Мінімальні стандарти для діагностичної чутливості > 70% і специфічності > 85%, є:

- Принаймні три дні в кожний наступний період роботи
- Принаймні три серії послідовних днів на роботі з трьома періодами поза роботою (як правило, близько трьох тижнів)
- Щонайменше чотири показники рівномірно взятих за день⁵⁸⁰.

Аналіз найкраще зроблений за допомогою системи критеріїв експерта. Відповідні форми запису і підтримку можна отримати на сайті www.occupationalasthma.com

D **Об'єктивний діагноз професійної астми необхідно ставити з використанням послідовних вимірів максимальної швидкості потоку видиху, зроблених не менше чотирьох разів на день.**

7.9.5. НЕСПЕЦИФІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ

Дослідження неспецифічної реактивності включали різні методи, різні показники нормальних рівнів та різні інтервали між останнім впливом алергенів на роботі і проведенням проб (збільшення часу може дозволити відновленню початкової гіперреактивності). Такі дослідження показують, що неспецифічна гіперреактивність бронхів може бути нормальною у 5-40% робітників з позитивним впливом алергенів. Тести з більш високою концентрацією метахоліну або гістаміну, при яких деякі люди без астми будуть реагувати, знижують кількість людей з професійною астмою, які не реагують. Одне дослідження не показало ніякої додаткової переваги вимірювань неспецифічної бронхіальної реактивності на додаток до анамнезу і рівня специфічного IgE до інгаляційних антигенів. Звичайна проба на неспецифічну реактивність не достатньо специфічна, щоб виключити професійну астму в клінічній практиці^{576,581,583,586,587,589,591-602}.

Було встановлено, що зміни в неспецифічній реактивності на роботі і поза роботою мають лише помірну чутливість і специфічність для діагностики. Було виявлено три дослідження, в яких були спроби вимірювань на роботі і поза роботою. Одне з них більше не досліджувало робочих, якщо реактивність на роботі була нормальною, обмежуючись лише її інтерпретацією. Використання зміни реактивності в 3,2 рази, одне дослідження показало чутливість 48% і специфічність 64%. Зниження необхідної зміни вдвічі збільшувало чутливість до 67%, зменшуючи специфічність до 54%. Менше дослідження, яке включало 14 працівників з професійною астмою показало чутливість 62% і специфічність 78%^{577,589,601}.

7.9.6. СПЕЦИФІЧНІ ПРОВОКАЦІЙНІ ТЕСТИ БРОНХІВ

Специфічні провокаційні тести, як правило, використовуються в якості золотого стандарту в діагностиці професійної астми. Крім того, немає стандартизованих методів для виявлення багатьох професійних збудників. Існують також докази того, що поріг впливу збудників збільшується з моменту їх останнього впливу, що робить тести менш чутливими після тривалої відсутності на роботі. Є повідомлення про людей, які мають неспецифічні реакції на специфічні збудники при концентраціях, які можна знайти на робочому місці або негативні реакції на специфічні збудники у працівників з підтвердженою професійною астмою, коли концентрації збудника знаходяться на рівнях нижче стандартів професійного впливу^{594,597,600,603,604}.

4

D Негативних специфічних збудників бронхіальної астми у працівників з підтвердженим діагнозом професійної астми не достатньо, щоб виключити діагноз.

7.10. ЛІКУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ АСТМИ

Мета ведення полягає у виявленні причин, видаленні працівника з-під впливу збудника і забезпечення працівника належним місцем роботи.

2⁺⁺

Повне уникнення впливу може або не може поліпшити симптоми і гіперреактивність бронхів. Як тривалість впливу збудника після появи симптомів, так і важкість астми на момент постановки діагнозу можуть бути важливими факторами, що визначають результат. Раннє встановлення діагнозу і уникання подальшого впливу шляхом переведення працівника на інше місце надає найкращі шанси на повне одужання. У працівників, які залишаються на тій же роботі і продовжують піддаватися впливу тих же збудників після встановлення діагнозу, навряд чи стан покращиться і симптоми можуть погіршитися. Ймовірність поліпшення або зникнення симптомів або запобігання погіршенням більша у робітників, які не мають подальшого впливу причинного збудника^{576,605-613}.

Кілька досліджень показали, що прогноз у працівників з професійною астмою гірший у тих, хто залишається під негативним впливом збудників понад рік після появи симптомів, порівняно з тими, хто раніше змінив робоче місце⁶¹⁴⁻⁶¹⁶.

D Зміна місця роботи повинна відбутися відразу, як тільки діагноз був підтверджений, в ідеалі впродовж 12 місяців після появи перших симптомів астми, пов'язаних з роботою.

Існують переконливі докази з клінічних досліджень та досліджень серії випадків робітників з професійною астмою, які стали безробітними після встановлення діагнозу. Неясно, чи цей ризик вищий, ніж ризик у інших дорослих з астмою^{582,617,618}. Ризик безробіття може знизитися з часом після встановлення діагнозу⁶¹⁹. Існують докази того, що втрата роботи після встановлення діагнозу професійної астми асоціюється з втратою доходу. Дорослим з професійною астмою важче знайти роботу, ніж дорослим з непрофесійною астмою^{617,618}. Було виявлено, що приблизно третина працівників з професійною астмою були безробітним до шести років після встановлення діагнозу^{582,617-624}.

2-

8. Організація надання медичної допомоги та аудит

8.1. РУТИННА ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

8.1.1. ДОСТУП ДО РУТИННОЇ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Послуги медичної допомоги, які надаються лікарями і медсестрами, які мають підготовку в лікуванні астми, поліпшують діагностику, призначення, навчання, моніторинг і безперервність лікування^{625,626}. Програми успішного навчання, як правило, включають поширення освітньої роботи і візити до практикуючих лікарів з використанням інтерактивних методів навчання, зосереджених навколо клінічних настанов, іноді включають аудит та зворотній зв'язок^{625, 627, 628}.

1+

A Всі хворі на астму повинні мати доступ до служб первинної допомоги, яка надається лікарями і медсестрами з відповідною підготовкою у лікуванні астми.

❖ *Необхідно проводити аудит відсотку лікарів, які брали участь у відповідній перепідготовці з астми за останні два роки.*

8.1.2. СТРУКТУРОВАНИЙ ОГЛЯД

Проактивний клінічний огляд людей, які страждають на астму, покращує клінічні результати. Докази є ефективні тоді, коли огляди включають обговорення і використання письмового плану дій⁴⁰⁷. Користь включає зменшення пропусків школи або відсутності на роботі, зниження частоти загострень, поліпшення контролю симптомів і зменшення звернень до відділень невідкладної допомоги^{629,630}. Проактивний структурований огляд, на відміну від опортуністичного або позапланового огляду, асоціюється зі зниженням загострень і втрачених днів нормальної активності^{626,631,632}. Важко надавати директиви щодо частоти оглядів, оскільки потреби можуть бути різними в залежності від важкості захворювання. Результат може бути однаковим, коли огляд проводить медсестра, або лікар загальної практики. Лікарі, які пройшли підготовку з лікування астми, досягають кращих результатів у своїх пацієнтів^{626, 633, 634}.

2+

3

4

1+

A У закладах охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу, люди з астмою повинні регулярно оглядатися медсестрою або лікарем з належною підготовкою з лікування астми. Огляд повинен включати письмовий план дій.

❖ *Необхідно проводити аудит відсотку хворих, які оглядаються щорічно. Розглядайте питання про концентрацію уваги на конкретних групах, таких як групи хворих, які надмірно застосовують бронходилататори, пацієнтах на більш високих сходах лікування, пацієнтах із загостреннями чи на групах з більш складними потребами.*

❖ *Необхідно проводити аудит відсотку пацієнтів, які отримують плани дій. Розглядайте питання про концентрацію уваги на підгрупах, зазначених вище.*

Кодування READ пацієнтів з вперше діагностовано хворобою або зареєстрованими у практиці забезпечує значущу базу даних для аудиту та аналізу цілей. Виявлення пацієнтів з високим ризиком астми (наприклад, часта госпіталізація) з метою більш детального цільового вводу є логічним, але підтверджується обмеженими доказами⁶³⁵. Не всі пацієнти хочуть регулярного огляду або готові відвідувати лікаря за попереднім призначенням. Огляди, які здійснюються по телефону, можуть бути такими ж ефективними, як і огляди під час консультації⁶³⁶, але огляди віч-на-віч можуть бути необхідними для деяких пацієнтів, наприклад, з поганим контролем астми або з проблемами, пов'язаними з інгалятором.

2++

В Розгляньте питання про можливість проведення рутинних оглядів людей з астмою по телефону.

Відділення астми на первинному рівні можуть бути зручними для надання допомоги, але докази того, що вони самостійно поліпшують результати, обмежені²⁹¹. Більшість практик забезпечують огляд астми як складову частину регулярних призначень. Те, що відбувається під час оглядової консультації, має значення⁶³⁷⁻⁶⁴⁰. Аудит зворотного зв'язку рекомендацій настанов з ведення окремих пацієнтів може поліпшити результати^{641, 642}.

С Загальні практики повинні вести облік людей з астмою.

С Клінічний огляд повинен бути структурований і використовувати стандартну систему записів.

В Повідомлення даних аудиту клініцистам повинно пов'язувати рекомендації настанов з веденням окремих пацієнтів.

Ідеальний зміст оглядової консультації з астми не визначений. Обговорення та надання письмового плану дій призводить до поліпшення результатів⁶⁴³. Інші види діяльності, які можуть бути важливими – це розгляд розуміння ролі ліків і їх використання, перевірка техніки інгаляції, запис функції легенів. Структуровані системи огляду, такі як ”Три ключових питання“ Королівського коледжу лікарів¹⁰⁹, Tayside Asthma Stamp⁶⁴⁴, і модифікований індекс захворюваності Джонса⁶⁴⁵ (Jones Morbidity Index) поліпшують запис відповідних даних і можуть допомогти в пошуках причин субоптимального ведення астми, наприклад, недостатнє лікування, погане дотримання рекомендацій чи погана техніка інгаляції. Проте, такі інструменти можуть призвести до збільшення консультацій лікаря або консультацій за шаблоном. Огляд пацієнтів за методом орієнтованим на пацієнта, може призвести до поліпшення результатів⁶²⁵.

8.1.3. СПІЛЬНА ДОПОМОГА

Було доведено, що схеми спільної допомоги ефективні у деяких медичних умовах. У Великобританії не проводилися дослідження, які б безпосередньо порівнювали первинний рівень медичної допомоги з вторинним, але міжнародні роботи показують, що між ними може бути невелика різниця: те, що зроблено, більш важливе, ніж ким чи де це зроблено⁶⁴⁶.

1+
2+

Інтегровані схеми допомоги, такі як Grampian Asthma study in Integrated Care (GRASSIC) показують, що місце отримання допомоги безпосередньо не пов'язане з клінічним результатом⁶⁴⁷⁻⁶⁵⁰. Спільна допомога показала однакові результати щодо надання амбулаторної допомоги. Поширення первинної допомоги медсестрами-спеціалістами з астми може знизити незаплановану потребу в допомозі, але тільки якщо сконцентрувати увагу на тих пацієнтах, які останнім часом відвідують вторинний рівень медичної допомоги з приводу загострень.

1+
2+

Громадські фармацевти, підготовлені до надання допомоги пацієнтам з астмою, і навчання навичкам самолікування може поліпшити контроль астми^{651,652}, хоча даних мало і вони непослідовні⁶⁵³.

1+

8.1.4. ПІДГРУПИ ПАЦІЄНТІВ

Етнічні підгрупи мають несприятливі клінічні результати, включаючи вищі показники госпіталізації⁶⁵⁴ та загострень⁶⁵⁵. В деяких країнах групи етнічних меншин мають більш високі показники смертності через астму, ніж їх ровесники^{656, 657}. Описується, що групи меншин мають гірший доступ до первинної медичної допомоги і допомоги при гострих станах⁶⁵⁸ і, порівняно з групами більшості, частіше звертаються до закладів невідкладної допомоги для рутинної допомоги⁶⁵⁹. Підготовка лікарів первинної допомоги покращує діагностику, призначення, освітню роботу і наступність медичної допомоги для дітей груп меншин⁶⁵⁹. Існує визнаний зв'язок між поганим соціально-економічним статусом і несприятливими результатами астми⁶⁶⁰⁻⁶⁶⁴.

2+
3
4
1+

Підлітки і літні люди особливо вразливі до несприятливих наслідків астми. Підлітки і молоді люди частіше користуються послугами екстреної медичної допомоги з астми, менше використовують огляди структурованими клінічними послугами, ніж в інших вікових групах, і мають вищу залежність від бронходилататорів^{665, 666}. Дослідження астми у літніх людей нехтується, незважаючи на високу смертність і захворюваність^{391, 667,668}.

3

D Спеціалісти охорони здоров'я, які надають допомогу при астмі, повинні бути краще обізнаними щодо комплексу потреб етнічних меншин, соціально незахищених верств населення, підлітків, літніх людей і тих, хто має комунікаційні труднощі.

❖ Проводьте аудит результатів астми у відповідних підгрупах населення.

8.2. ЗАГОСТРЕННЯ

Люди з астмою, які відчувають погіршення контролю симптомів, що ведуть до загострення, можуть отримати доступ до різних джерел допомоги. Кілька досліджень вивчали відносні переваги одного виду послуг у порівнянні з іншими. Виняток становить дослідження Великобританії, яке показує кращі результати у пацієнтів, які лікуються у спеціалізованих відділеннях порівняно з відділенням загальної медичної допомоги, а американське дослідження показує кращі результати у пацієнтів, яких лікують алергологи, порівняно з лікарями загальної практики^{669, 670}.

2+
3

C Лікуйте стаціонарних хворих на астму в спеціалізованих відділеннях, а не в

загальних.

☑ Всі служби, які беруть участь у наданні медичної допомоги при загостренні бронхіальної астми, повинні бути укомплектовані належним чином підготовленим персоналом і мати доступ до будь-якого обладнання, необхідного для лікування гострої астми.

❖ *Здійснюйте аудит відсотку госпіталізованих пацієнтів, які отримують допомогу медсестри-спеціаліста з астми або пульмонолога.*

Моделі надання допомоги, які стосуються доступу, такі як NHS Direct/NHS24, представляють аналогічні рутинній загальній практиці результати, але мають вищі показники направлень і навряд чи сприяють наступності медичної допомоги, необхідної в довготривалому лікуванні⁶⁷¹. 3

Структурована клінічна оцінка та стандартизована система записів асоціюються зі сприятливим результатом при загостренні⁶⁷². Аудит лікування пацієнтів з гострим нападом астми асоціюється з кращою відповідністю рекомендаціям настанови і, в свою чергу, з поліпшенням клінічних результатів та зниженням випадків загострень⁶⁷³⁻⁶⁷⁵. 2+
2-
3

Немає ніяких доказів, що публікація настанови покращить медичну допомогу: лікарі повинні пов'язувати рекомендації належної практики з лікуванням окремого пацієнта. Цей ефект очевидний в наданні медичної допомоги в лікарнях і загальній практиці⁴⁴⁷. Деякі дії, наприклад, раннє призначення пероральних кортикостероїдів при загостренні бронхіальної астми, знижують випадки госпіталізації і рецидиви. Клініцисти повинні звертатися до відповідних розділів цієї настанови за консультацією.

В Клініцисти закладів первинної та вторинної медичної допомоги повинні проводити лікування астми відповідно до рекомендацій настанови.

❖ *Здійснюйте аудит відсотку пацієнтів, які отримували лікування згідно з ключовими рекомендаціями настанови.*

Використання протоколів лікування гострої бронхіальної астми та клінічних маршрутів може бути корисним і економічно ефективним. Субоптимальний контроль астми, який призводить до загострень, дорожчий для ведення добре контрольованої астми⁶³⁰. Схеми раннього виписування з лікарні та відділень невідкладної допомоги економічно ефективні^{445, 676}. 2+
3

Безпека ліній телефонної допомоги не була встановлена. Схеми 'Прямого набору номеру' можуть бути корисними для невеликої групи пацієнтів з важкою або "крихкою" астмою, але є недостатньо доказів, щоб виправдати їх широке впровадження⁶⁷⁷. Критерії госпіталізації обговорюються в іншому місці (див. розділ 6.2.6). 4

Вивчалися **критерії та терміни виписування** з лікарень і відділень невідкладної допомоги., Досягнути повного повернення до нормального життя важко і тому, швидше за все, ключовою подією в одужанні є поліпшення симптомів і пікового потоку. Виписування з лікарні при поліпшенні стану може бути настільки ж безпечним, як і виписування при досягненні повної стабільності. Освітня робота після візиту до лікарні, яку проводить медсестра-спеціаліст з астми серед дорослих та школярів поліпшує контроль симптомів, самопомогу та кількість повторних візитів⁶⁷⁸⁻⁶⁸³. 1+
2++
2+
2-

Огляд в закладі охорони здоров'я, що надає первинну медичну допомогу, перед

виписуванням покращує подальше спостереження (але не результати)⁶⁸⁴. Огляд впродовж 30 днів після відвідування лікарні з приводу загострення астми асоціюється зі зниженням ризику подальших епізодів загострень⁶⁸⁵. Існує найбільше доказів користі від спостереження медсестрою-спеціалістом. Оцінювалися різні типи спостережень після загострення, у тому числі медична допомога лікаря загальної практики, амбулаторій і спостереження по телефону^{680,686} з невеликою різницею в результатах, залежно від місця або залучених у спостереження працівників (див. розділ 6.6)⁶⁷⁶.

3
1+

А **Виписка з лікарні або відділення невідкладної допомоги повинна бути спланованою, контрольованою подією, яка включає планування самолікування. Виписка відбувається як тільки стає очевидним клінічне поліпшення стану.**

А **Всі люди, які відвідують лікарню з приводу загострення бронхіальної астми, повинні оглядатися лікарем з досвідом в лікуванні астми, переважно впродовж 30 днів.**

❖ *Здійснюйте аудит відсотку людей, які отримують консультації медсестри-спеціаліста, включаючи планування самолікування перед виписуванням.*

❖ *Здійснюйте аудит відсотку людей, які проходять огляд впродовж 30 днів після відвідування лікарні з приводу загострення астми.*

8.3. АУДИТ

Аудит є помірно ефективним способом поліпшення процесу і, ймовірно, результату лікування⁶⁸⁷. Його вплив зростає при поєднанні з іншими стратегіями змін у поведінці лікаря, наприклад, поширення освітніх програм. Хоча досліджень з аудиту при астмі мало, ті з них, які показали користь, як правило, включають дані зворотного зв'язку для лікарів щодо процесу надання медичної допомоги, такі як частота оглядів, перевірка техніки інгаляції або вимірювання функції легенів. Пасивний зворотній зв'язок зібраних даних, наприклад, з типу призначень не змінює практику⁶⁸⁸.

8.3.1. ТИПИ АУДИТУ ПРИ НАДАННІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ АСТМІ

Національні або регіональні аудити смертей від астми зосередили свою увагу на наданні допомоги при важкій формі астми. Деякі трасти первинної допомоги мають РКВ-програми аудиту, які знаходять дані в електронному вигляді та порівняльні дані зворотного зв'язку про процес надання допомоги, сприяння співставленню з базовим рівнем підходу до поліпшення якості⁶⁸⁹. GMS Quality and Outcomes Framework (QOF) пов'язує аудит допомоги при астмі з фінансовими стимулами. Аудит критичних подій зосереджується на несприятливих подіях, таких як смерть від астми або не отримання користі від надання медичної допомоги. Наскільки ці заходи ефективні в поліпшенні результатів лікування астми не визначено.

Здоровий глузд підказує, що аудиторська діяльність, яка призводить до поліпшення результатів лікування пацієнтів, є вартою уваги. Цей розділ поєднує пропозиції з аудиту з рекомендаціями настанови. Бази даних аудитів є на сайті www.brit-thoracic.org.uk.

8.3.2 РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДОВАНИХ АУДИТІВ

Діагностика

Здійснюйте аудит відсотку дорослих за допомогою показників Анкети контролю астми та Анкети контролю астми > 0,75.

Немедикаментозне лікування

Здійснюйте аудит відсотку пацієнтів та їхніх батьків з зареєстрованим статусом паління і відсоток тих, хто отримав консультацію з відмови від тютюнопаління.

Фармакотерапія

Здійснюйте аудит:

- відсотку хворих з можливими побічними ефектами лікування, наприклад, відсотку дітей, яким призначено або які приймають > 800 мкг/день інгалаційного беклометазону, які не перебувають під наглядом лікаря-пульмонолога;
- відсотку пацієнтів, у яких є документально підтверджений розгляд питання про титрування дози ІКС у бік зниження;
- відсотку пацієнтів, які застосовують > 800 мкг/день інгалаційного бекламетазону без задокументованого розгляду питання про додаткову терапію
- відсотку пацієнтів, у яких є документально підтверджений розгляд питання про титрування дози ІКС у бік зниження.

Інгальтори

Здійснюйте аудит відсотку пацієнтів, у яких є запис про задовільну техніку для інгалації.

Здійснюйте аудит відсотку пацієнтів, які використовують спейсери при загостреннях астми легкої та середньої важкості.

Лікування загострення бронхіальної астми

Здійснюйте аудит відсотку пацієнтів, у яких ключові кроки в лікуванні загострень астми були дотримані, наприклад, відсоток пацієнтів з вимірюванням PEF, відсоток з виправданим проведенням рентгену при госпіталізації або відсоток пацієнтів, які отримують таблетки кортикостероїдів в адекватній дозі і тривалості.

Астма під час вагітності

Здійснюйте аудит:

- відсотку вагітних жінок з задокументованим обговоренням необхідності продовження бета 2-агоністів та ІКС під час вагітності;
- відсотку вагітних жінок і партнерів, які палять з задокументованою консультацією щодо відмови від паління.

Професійна астма

Здійснюйте аудит кількості дорослих з астмою, на яку вони захворіли в дорослому віці, у яких розглядається професійна причина астми.

Організація та надання медичної допомоги

Здійснюйте аудит:

- відсотку лікарів, які брали участь у відповідному підвищенні кваліфікації з астми за останні два роки;
- відсотку хворих, які проходять огляд щорічно. Розгляньте питання про зосередження уваги на таких групах, наприклад, які надмірно застосовують бронходилататори, які знаходяться на більш високих сходинках лікування, з загостреннями або на групах з більш складними потребами;
- результати астми у відповідних підгрупах населення;
- відсотку госпіталізованих пацієнтів, які отримують допомогу від медсестри-спеціаліста з астми або пульмонолога;
- відсотку амбулаторних пацієнтів, які отримують лікування відповідно до ключових рекомендацій настанови;
- відсотку людей, які отримують консультації медсестри-спеціаліста, включаючи планування самолікування перед виписуванням;

- відсотку людей, які проходять огляд впродовж 30 днів після візиту до лікарні з приводу загострення астми.

Навчання пацієнтів і самолікування

Здійснюйте аудит відсотку пацієнтів, які отримували письмові плани дій.

Узгодженість і дотримання

Здійснюйте аудит виписки рецептів для визначення дотримання.

9. Освітня робота з пацієнтами і самолікування

9.1. НАВЧАННЯ САМОЛІКУВАННЮ ТА ІНДИВІДУАЛЬНІ ПЛАНИ ДІЙ ПРИ АСТМІ

Було показано, що письмові індивідуальні плани дій в рамках навчання з самолікування поліпшують показники здоров'я людей з астмою^{407,678,679,682,690-710}. Є особливо переконливі докази стосовно пацієнтів з помірною та важкою формою хвороби на вторинному рівні медичної допомоги і тих, у кого недавно було загострення і успішні втручання скоротили кількість випадків госпіталізації і звернень до відділень невідкладної допомоги людей з важкою астмою^{682, 705,711,712}. У багатьох дослідженнях було зроблено висновок щодо покращення результатів лікування пацієнтів, таких як впевненість у власних силах, знання і довіра.^{690,701-703,709,713-727}

1+

А Пацієнтам з астмою необхідно запропонувати навчання з самолікування, зосереджене на індивідуальних потребах і підкріплене письмовим індивідуальним планом дій.

А Перед випискою з лікарні пацієнти повинні одержати письмові індивідуальні плани дій, розроблені клініцистами, які мають досвід у лікуванні астми.

9.1.1. КОМПОНЕНТИ ПРОГРАМИ САМОЛІКУВАННЯ

Навчання самолікуванню є багатогранним втручанням з великою різноманітністю дизайну програм^{728,729}. Один систематичний огляд виявив ключові компоненти, які асоціюються з ефективністю щодо результатів (див. таблицю 15)⁷³⁰. Хоча програми з самолікування є ефективними, окремі компоненти не є ефективними в ізоляції, що підкреслює необхідність надання індивідуальних планів дій з проведенням навчання пацієнтів^{728,731}.

1+

Успішні програми значно різняться, але включають:

- Структуровану освіту, посилену письмовими особистими планами дій, хоча тривалість, інтенсивність і форма надання можуть відрізнятися^{690, 729}.
- Конкретні рекомендації з визначення втрати контролю над бронхіальною астмою, хоча це може оцінюватися симптомами або піковими потоками або обома^{678,679,690,692,696-698,728,730,732-735}.
- Дії, визначені як два або три пункти заходів, які необхідно вжити, якщо симптоми нарастають, у тому числі звернення за невідкладною допомогою, починаючи з пероральних кортикостероїдів (які можуть включати таблетки кортикостероїдів) або тимчасове збільшення ІКС, відповідно до клінічної важкості⁷³⁰.

Деякі опубліковані дослідження показують тривалі інтенсивні програми^{709,736-738}, проте, є свідчення, що короткі програми ефективні^{679,739} і що звичайне лікування може бути доведене до стандарту, який містить багато ключових елементів успішних великих програм^{740,741}.

1+

А Впроваджуйте індивідуальні плани дій в рамках структурованих освітніх обговорень.

Контрольний перелік 1. Запропонований зміст освітніх програм/дискусій

Цей перелік є прикладом, який медичні працівники повинні адаптувати для задоволення потреб окремих пацієнтів та/або тих, хто за ними доглядає. Мета освіти полягає в розширенні можливостей пацієнтів і/або тих, хто за ними доглядає, здійснювати самолікування належним чином і ефективно. Дана інформація повинна бути відповідною до індивідуального стану пацієнта, його соціального, емоційного стану, захворювання і віку. Різні підходи необхідні для різного віку.

- Характер захворювання

- Характер лікування
- Визначення місця, де пацієнт найбільше хоче лікуватися, щоб отримати ефект
- Як використовувати лікування
- Розробка навичок самоконтролю/самостійної оцінки
- Обговорення індивідуального плану дій у світлі поставлених цілей пацієнта
- Розпізнання й лікування загострень
- Уникнення відповідних алергенів або тригерів.

9.1.2. ПРОГРАМИ САМОЛІКУВАННЯ КОНКРЕТНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ

У випробування включені різні групи пацієнтів. Не можна припускати, що успішне втручання в одних умовах буде неможливе або недоцільне в інших. Найбільша користь показана у тих, хто отримував лікування на вторинному рівні медичної допомоги^{682,711,712}. Дослідження лікування на первинному рівні також показали його користь^{698,700,702,741}, хоча ефект нижчий, можливо тому, що клінічний ефект важче продемонструвати у людей з легкою астмою. Інноваційні підходи до навчання самолікуванню підлітків (на базі Інтернету, однолітків у школах) виявилися більш успішними, ніж традиційні програми^{699-701-744, 706,709,742}. Інший підхід може знадобитися у дітей дошкільного віку, багато з яких мають вірусно-індуковані хрипи^{683,745,746}. Немає ніяких досліджень, які б безпосередньо вивчали питання щодо навчання самолікуванню літніх людей. Аналіз випробувань підгруп людей у Великобританії показав, що існуючі програми самолікування можуть бути менш ефективними у груп етнічних меншин, але є відсутність досліджень, які оцінюють більш відповідні втручання^{698, 705}.

Програми самолікування повинні бути направлені тільки на досягнення кращих результатів для здоров'я, якщо призначене лікування астми проводиться відповідно до рекомендацій настанови^{713,717}. Існує низка доказів, що наявність плану лікування може включати більш якісне лікування (наприклад, збільшення забезпечення препаратами, лікарями.)^{682,698,701}.

9.2. ДОТРИМАННЯ ТА УЗГОДЖЕНІСТЬ

Термін "дотримання" втілює традиційну модель лікування за призначенням, яке посиляється на об'єктивно вимірюване застосування призначених ліків або частоту моніторингу. Недотримання може бути навмисним або ненавмисним. Термін "узгодженість" означає обговорену узгодженість між лікарем і пацієнтом. Неузгодженість опису є нездатність обох сторін прийти до розуміння, а не просто нездатність пацієнта слідувати інструкціям професіонала⁷⁴⁷. Дослідження, які оцінюють те чи пацієнт вірить, що його поведінка є відповідною, знаходять кореляцію між уявленнями про хворобу та лікуванням і узгодженістю^{748,749}. Досягнення узгодженості, ймовірно, поліпшить (хоча і не гарантує) дотримання.

9.2.1. ДОТРИМАННЯ МОНІТОРИНГУ ТА ЛІКУВАННЯ

Дотримання регулярного моніторингу з вимірюванням піку швидкості видихуваного потоку повітря, навіть у клінічних випробуваннях препарату погане, з зареєстрованим денним використанням всього лише 6%^{750,751}. Відсутність доказів, які підтверджують довготривалий моніторинг піку швидкості потоку видихуваного повітря^{647,735,752,753} не скасовує використання домашніх графіків у критичні моменти: наприклад, при встановленні діагнозу і первинній оцінці, при оцінці відповіді на зміни в лікуванні в рамках індивідуального плану дій під час загострень⁷³⁵. Порівняння повинно проводитися з кращим показником піку швидкості видихуваного потоку повітря пацієнтів (не прогнозоване)⁷³⁰.

Пацієнти, швидше недостатньо ніж надмірно, отримують ліки⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁶, тому недостатнє застосування призначених ліків повинно ураховуватися, коли успіх контролю симптомів астми відсутній. Повідомлення пацієнта і оцінка лікаря переоцінюють регулярне застосування профілактичного лікування.^{754,755,757} Комп'ютерні системи повторних призначень, які широко доступні в загальній практиці, забезпечують належним чином хороше дотримання призначених

схем прийому ліків при астмі. Електронний моніторинг, хоча і є найточнішим методом, застосовується тільки в клінічних випробуваннях препаратів⁷⁵⁴.

☒ Комп'ютерні системи видачі повторних рецептів забезпечують позитивний показник відповідності.

☒ Якщо пацієнт згоден з лікарем, що дія відповідна, дотримання більш імовірне.

9.2.2. ЗАХОДИ ЩОДО ПОЛІПШЕННЯ ДОТРИМАННЯ ТА УЗГОДЖЕННЯ

Дотримання можна поліпшити шляхом простих письмових інструкцій і нагадувань про те, коли використовувати ліки⁷⁵⁸. Існують докази з літератури, що втручання, спрямовані на поліпшення комунікації між пацієнтами і медичними працівниками, досягають кращого дотримання програм^{625,737,759}. Представлення важливої інформації вперше і її повторення може поліпшити нагадування пацієнту⁷⁶⁰. Комп'ютерні⁷⁶¹ та інноваційні веб-програми з самолікування можуть поліпшити регулярне застосування ліків⁷⁶². В межах керованих програм медичної допомоги навчання самолікуванню по телефону з письмовою інформацією може збільшити використання і ІКС^{763, 764}.

☒ Надайте пацієнтам і тим, хто здійснює догляд, усну та письмову просту інформацію та інструкції про медикаментозне лікування.

Існує недостатньо доказів, щоб зробити чіткі рекомендації щодо поліпшення питання узгодженості. Деякі практичні поради щодо поліпшення відповідності наведені в контрольному переліку 2.

Контрольний перелік 2: Практичні поради щодо поліпшення узгодженості

Відкриті питання типу "Якщо ми б могли зробити одну річ краще для вашої астми, що б це могло бути?" може допомогти розробити більш орієнтований на пацієнта план?

Проясніть, чи ви слухаєте і реагуєте на проблеми пацієнта.

Посильте практичну інформацію та узгоджений план лікування письмовою інструкцією.

Розгляньте стратегії нагадувань.

Нагадуйте пацієнтам, які пропускають візити.

9.3. ЗАСТОСУВАННЯ НА ПРАКТИЦІ

Успішні втручання були здійснені підготовленими спеціалістами з астми в Британії, зазвичай лікарями та медсестрами, хоча програма поліпшення якості з навчання спеціалістів самолікуванню астми не мала ніякого впливу на клінічні результати^{678, 679,690,692,694,765}.

Три дослідження первинної медичної допомоги встановили зв'язок між забезпеченням навчання самолікуванню і сприянням проведенню регулярних структурованих оглядів, відповідно до концепції «кероване самолікування». Всі три дослідження збільшили кількість отримуваних індивідуальних планів дій і одне показало зменшення кількості епізодів "хрипів, які обмежують мову"^{631,741,766}.

В Ініціативи, які заохочують до регулярного структурованого огляду, повинні включати навчання самолікуванню зі збільшенням індивідуальних планів дій.

9.4. ПРАКТИЧНІ ПОРАДИ

9.4.1. НАЯВНІ РЕСУРСИ

Існують ресурси для підтримки медичних працівників, у тому числі матеріали "Бути під контролем", видані Asthma UK. **Додаток 11** відтворює індивідуальний план дій Asthma UK, доступний з їх сайту www.asthma.org.uk/control. Додаткова підтримка і інформація для пацієнтів та глядачів також доступна на веб-сайті Asthma UK (www.asthma.org.uk) та

консультативній телефонній лінії медсестри-спеціаліста з астми: 08457 01 02 03, яка включає інтерпретацію послуг на 22 мовах і текстофон.

9.4.2. ПУНКТИ НАЛЕЖНОЇ ПРАКТИКИ

Кожна консультація з астми — це можливість огляду, посилення і поглиблення знань і навичок. Це дійсно так, якщо пацієнт знаходиться під спостереженням в закладі, який надає первинну медичну допомогу, у відділенні швидкої та невідкладної допомоги або поліклініці. Важливо визнати, що навчання є процесом, а не однією подією.

- ☑ ▪ Госпіталізація – це вікно можливостей перевірки навичок самолікування. Жоден пацієнт не повинен залишати лікарню без письмового індивідуального плану дій, його ефективність може бути найбільшою при першій госпіталізації.
- Консультації при гострих станах дають можливість визначити, яких дій пацієнт вже вжив для вирішення проблеми загострення. Стратегія самолікування може бути посилена або удосконалена і розглянута необхідність консолідації під час рутинного контролю.
- Консультації з приводу інфекції верхніх дихальних шляхів або інших відомих тригерів дають можливість повторювати з пацієнтом їх самолікування у разі погіршення астми.
- Коротке просте навчання, пов'язане з цілями пацієнта, швидше за все, може бути прийнятним для пацієнтів.

Таблиця 15. Резюме ключових компонентів індивідуального плану дій (адаптовано з Gibson et al)⁷³⁰.

Компонент плану дій	Результат	Практичні міркування
<i>Формат пунктів плану дій:</i> Симптоми порівняно з піком потоку Стандартні письмові інструкції Конфігурація світлофору	Подібний ефект Послідовно корисні Не краща в порівнянні зі стандартними інструкціями	Плани дій Asthma UK включають тригери симптомів і рівні максимальної швидкості видихуваного повітря, при яких необхідно вживати необхідні дії
<i>Кількість пунктів дії</i> 2-3 пункти дій 4 пункти дій	Послідовно корисні не краще, ніж 2-3 пункти	Звичайні пункти дій: ПОШ_{вид} <80% найкраще: збільшити ІКС ПОШ_{вид} <60% найкраще: почати пероральні кортикостероїди ПОШ_{вид} <40% найкраще: терміново звернутися до лікаря
Рівні піку швидкості видиху (ПОШ_{вид}) На основі особистого найкращий відсотку ПОШ_{вид} На основі відсотку повинного ПОШ_{вид}	Послідовно корисні Не послідовно краще, ніж звичайне лікування	Особистий кращий рівень слід оцінювати, якщо лікування було оптимізоване і пікові потоки стабільні. Кращий максимальний потік повітря повинен оновлюватися раз на кілька років у дорослих і частіше у дітей, які ростуть.

Компонент плану дій	Результат	Практичні міркування
<i>Інструкції щодо лікування</i> Індивідуалізоване застосування інгаляційних і пероральних кортикостероїдів Індивідуалізоване застосування тільки пероральних кортикостероїдів Індивідуалізоване застосування ІКС	Послідовно корисне Недостатньо даних, щоб оцінювати Недостатньо даних, щоб оцінювати	Пацієнти можуть безпечно застосовувати таблетки преднізолону у невідкладних станах, якщо їх симптоми продовжують погіршуватися та / або якщо їх ПОШ _{вид} падає до 60% від їх кращих показників. Збільшення інгаляційних стероїдів можуть бути неефективними, якщо пацієнти вже приймають помірні або високі дози (≥ 400 мкг на добу), і цим пацієнтам слід рекомендувати відразу перейти на пероральні кортикостероїди. Тим, хто на низьких дозах (200 мкг) ІКС, можна рекомендувати істотно збільшити дозу (до 1200 мкг на добу) на початку погіршення ⁶³¹ Пацієнтам, які припинили застосування препарату слід нагадати відновити ІКС.

10. Розробка настанови

10.1. ВВЕДЕННЯ

Ця настанова була розроблена мультидисциплінарною групою практикуючих лікарів з використанням стандартної методології, заснованої на систематичному огляді доказів. Більш детальна інформація про SIGN і методологію розробки настанов міститься в "SIGN 50: Посібник з розробки настанов", який доступний на сайті www.sign.ac.uk

До розробки настанови увійшли десять різних мультидисциплінарних груп з огляду доказів, група експертів і виконавча група під спільним головуванням д-ра Бернарда Хігінса від імені BTS і д-ра Грема Дугласа від імені SIGN.

Всі члени групи розробки настанови зробили заяви про інтерес і подальші деталі доступні за запитом у виконавчого органу SIGN. Експертиза розробки настанови та огляд літератури, проводилась за підтримки та сприяння виконавчого органу SIGN.

10.2. СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Доказова база даних для цієї настанови побудована на оглядах, проведених для оригінальної (2003) версії настанови і наступних оновлень.

Всі пошуки охоплювали Кокранівську бібліотеку, Embase і Medline. Див. Додаток 1 щодо періоду час з кожної теми. З описовою копією пошуку, в тому числі зі списком стратегій, списком літератури можна ознайомитися на сайті SIGN як частина допоміжного матеріалу для цієї настанови.

10.3. КОНСУЛЬТАЦІЇ ТА ЕКСПЕРТНА ОЦІНКА

10.3.1. КОНСУЛЬТАЦІЇ

Останні зміни в настанові були представлені для обговорення у вигляді проекту на Літній Конференції Британської торакального товариства в червні 2010 року. Проект настанови був також доступний на сайтах SIGN і BTS протягом обмеженого періоду на даному етапі, щоб ті, хто не зміг взяти участі в засіданні, змогли зробити свій внесок в розробку настанови.

10.3.2. РЕЦЕНЗЕНЗУВАННЯ СПЕЦІАЛІСТАМИ

Настанова була також розглянута у формі проекту незалежними експертами, яким було запропоновано висловити свої зауваження, в першу чергу щодо повноти і точності інтерпретації доказової бази, яка підтверджує рекомендації настанови. SIGN і BTS дуже вдячні всім цим експертам за їх внесок в настанову.

10.3.3. РЕДАКЦІЙНА ГРУПА SIGN

У якості останньої перевірки контролю якості, настанову розглянула редакційна група з тим, щоб коментарі рецензентів були вивчені належним чином і що будь-який ризик відхилень в процесі розробки настанови в цілому був зведений до мінімуму. Всі члени редакційної групи зробили заяву про інтерес і інші деталей з них доступні за запитом у виконавчого органу SIGN.

Перелік скорочень

Англ	Укр	Переклад
ABG	ГАК	Гази артеріальної крові
ABPA	АБЛА	Алергічний бронхолегеневий аспергільоз
ACQ	ОКА	Опитувальник контролю астми
ACT	КТА	Контрольний тест на астму
	АКТГ	Адренокортикотропний гормон
	ОЯЖА	Опитувальник з якості життя при астмі
AQLQ 12+	ОЯЖА 12+	Опитувальник з якості життя при астмі 12 +
DPI	САІ	Сухий аерозольний інгалятор
BHR	ГРБ	Гіперреактивність бронхів
BTS		Британське торакальне товариство
	КНТМ	Комплементарна і нетрадиційна медицина
	ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легенів
	РГК	Рентген грудної клітки
ED		Відділення невідкладної допомоги
	СТД	Середовищний тютюновий дим
FENO		Концентрація видихуваного оксиду азоту
	ОФВ ₁	Об'єм форсованого видиху за одну секунду
FVC	ОФЖЄ	Об'єм форсованої життєвої ємності
GMS		Загальні медичні послуги
	ГЕРХ	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
GP		Лікар загальної практики
GRASSIC		Grampran дослідження астми в комплексній допомозі
HDU	ВІТ	Відділення інтенсивної терапії
HEADSS		Дім, освіта/робота, активність, лікарські засоби, сексуальність, самогубство/депресія
HFA		Hydrofluoroalkane
	ІКС	Інгаляційні кортикостероїди
	В/м	Внутрішньом'язово
IOS		Імпульсна осцилометрія
LABA		Довготривалий бета 2-агоніст
MDI		Дозований інгалятор
MHRA		Агентство з регулювання лікарських засобів та медичних товарів
n-3PUFA		Поліненасичена жирна кислота омега-3
NICE		Національний інститут клінічної досконалості
NIV		Неінвазивна вентиляція
	НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
PAQLQ		Педіатричний опитувальник з якості життя дітей з астмою
PaCO ₂		Парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
PaO ₂		Парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PC20		Провокаційні концентрації бронхоконстрікторів (наприклад, метахоліну), необхідні для спричинення 20%-го зниження ОФВ ₁
PD20		Провокаційні дози бронхоконстрікторів (наприклад, метахоліну), необхідних для 20%-го зниження ОФВ ₁
	ПОШ _{вид}	Максимальна швидкість видиху
	ПОШ _{вид} А% Н	Амплітуда максимальної швидкості видиху найвищий відсоток
PICU	ПВІТ	Педіатричне відділення інтенсивної терапії
PN		Практикуюча медсестра
ppb		Частин на мільярд
QOF		Рамки якості і результатів

Англ	Укр	Переклад
QOL	РКВ	Якість життя
RCP		Рандомізовані контрольовані випробування
RV		Королівський коледж лікарів
SIGN		Залишковий об'єм
SaO ₂		Шотландська мережа коледжів з розробки настанови
sRaw		Насичення киснем периферичної крові
VE _{max}		Специфічна резистентність дихальних шляхів
		Вентиляція при максимальній переносимості фізичного навантаження
BOOZ		Всесвітня організація охорони здоров'я

Додаток 1**РЕЗЮМЕ ПОШУКІВ ЗА РОЗДІЛАМИ**

Пошук літератури для різних розділів цієї настанови проводився на постійній основі. Це резюме вказує рамки пошуку для кожного розділу. Пошук у всіх базах даних розпочався з найперших років, наявних на той час, які варіювалося від бази до бази, наприклад, пошук у Embase поглиблено до 1980 року, а в CINAHL до 1982 року. Специфічне охоплення даних забезпечено для Medline. Детальні стратегії пошуку доступні на сайті SIGN в розділі додатковий матеріал.

Розділ 2. Діагностика*Діагностика у дітей*

Пошук востаннє оновлювався в квітні 2007 року. Рамки в Medline охоплюють 2003-2006 рр. Пошук доповнював більш широкий пошук з діагностики, який проводився для оригінального розділу з діагностики 2003 р.

Діагностика у дорослих; моніторинг

Пошук був востаннє оновлений в лютому 2010 року. Рамки в Medline охоплюють 1966-2009 рр.

Розділ 3. Немедикаментозне лікування

Пошук останній раз оновлювався в лютому 2006 року. Рамки в Medline охоплювали 1966-2005 рр.

Розділ 4. Медикаментозне лікування

Пошук в останній раз оновлювався в лютому 2010 року. Рамки в Medline охоплювали 1966 - грудень 2009 року.

Розділ 5. Пристрої для інгаляції

Пошук в останній раз оновлювався в червні 2008 року. Рамки в Medline охоплювали 1998 – січень 2008 року.

Розділ 6. Лікування загострень бронхіальної астми.

Пошук в останній раз оновлювався в червні 2008 року. Рамки в Medline охоплювали 1966-2008 рр.

Розділ 7. Особливі ситуації*Бронхіальна астма у підлітків*

Пошук востаннє проводився в лютому 2010 року. Рамки в Medline охоплювали 2001-лютий 2010 року.

Важкі загострення астми

Пошук проводився в липні 2007 року і охоплює 1996-червень 2007 року.

Астма під час вагітності

Пошук востаннє оновлювався в червні 2008 року. Рамки в Medline охоплювали 1966 - січні 2008 рр.

Професійна астма

Пошук востаннє оновлювався SIGN у березні 2003 р. У 2005 році систематичний огляд British Occupational Health Research Foundation був використаний як основа для поновлення цього розділу.

Розділ 8. Організація надання медичної допомоги та аудит

Пошук востаннє оновлювався в березні 2003 року. Рамки в Medline охоплювали 1966-2003 рр.

Розділ 9. Освітня робота з пацієнтами і самолікування

Пошук востаннє оновлювався в лютому 2006 року. Рамки в Medline охоплювали 1966-2005 рр.

Додаток 2

Ведення важких загострень астми у дорослих в загальній практиці

Багатьом смертям від астми можна запобігти. Затримка може бути фатальною. Фактори, що ведуть до несприятливих результатів включають:

- Клінічний персонал. Неможливість оцінити тяжкість об'єктивними вимірами
- Пацієнти та родичі не в змозі оцінити ступінь тяжкості
- Недостатнє застосування кортикостероїдів.

Розглядайте кожну надзвичайну ситуацію при астмі, як загострення астми важкої форми, поки не буде доказано щось інше.

Оцініть і запишіть:

- Пік швидкості видиху (ПОШвид)
- Симптоми і відповідь на лікування
- Серце і дихання
- Насичення киснем (за пульсоксиметрією)

Увага: Пацієнти з тяжким чи небезпечним для життя нападом, не повинні засмучуватися і можуть не мати усіх порушень, які наведені нижче. Наявність будь-яких з них повинна насторожити лікаря

Помірне загострення астми	Важке загострення астми	Загрозлива для життя астма
ПОЧАТКОВА ОЦІНКА		
ПОШ _{вид} > 50-75% кращий чи передбачуваний	ПОШ _{вид} 33-50% кращий чи передбачуваний	ПОШ _{вид} <33% кращий чи прогнозований
▼	▼	▼
ПОДАЛЬША ОЦІНКА		
▪ SaO₂ ≥ 92% ▪ Мова нормальна ▪ Дихання <25 вдихів/хв ▪ Пульс <110 уд/хв	▪ SaO₂ ≥ 92% ▪ Не може закінчити речення на одному диханні ▪ Дихання ≥ 25 вдихів / хв ▪ Пульс ≥ 110 уд / хв	▪ SaO₂ <92% ▪ «Німа легеня», ціаноз або недостатні дихальні зусилля ▪ Аритмія або гіпотензія ▪ Виснаження, зміна свідомості
▼	▼	▼
ВЕДЕННЯ		
Лікуйте вдома або в хірургії і ОЦІНЮЙТЕ ВІДПОВІДЬ НА ЛІКУВАННЯ	Розгляньте госпіталізацію	Організуйте термінову ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ
▼	▼	▼
ЛІКУВАННЯ		
Бета 2-бронходилататори:- - Через спейсер (4 вприскування спочатку і ще 2 вприскування кожні 2 хв в залежності від відповіді максимум до 10 вприскувань) Якщо ПОШ _{вид} > 50-75%від належного / найкращого: ▪ Небулайзери (краще, які працюють від кисню) (сальбутамол 5 мг або тербуталін 10 мг) ▪ Дайте преднізолон 40-50 мг ▪ Продовжуйте підвищувати сходинку лікування. Продовжуйте лікування при хорошій відповіді (симптоми покращилися, дихання і пульс врегулюванні і ПОШ_{вид}>	▪ Кисень для підтримки SaO₂ 94-98%, якщо доступний ▪ Бета 2-бронходилататор: - небулайзер (бажано який працює від кисню) (сальбутамол 5 мг або тербуталін 10 мг) - або через спейсер 4 вприскування спочатку в подальшому 2 кожні 2 хв в залежності від відповіді не більше 10 вприскувань) ▪ Преднізолон 40-50 мг або в/в гідрокортизон 100 мг ▪ Якщо немає відповіді при важкому загостренні астми – госпіталізація	▪ Кисень для підтримки SaO₂ 94-98% - Бета 2-бронходилататор і іпратропій: - Небулайзер (бажано який працює від кисню) (сальбутамол 5 мг тербуталін або 10 мг) і (0,5 мг іпратропію) - Або через спейсер (4 вприскування спочатку і далі по 2 вприскування кожні 2 хв в залежності від відповіді, не більше 10 вприскувань) ▪ Преднізолон 40-50 мг або в/в гідрокортизон

50%) або підвищити сходинок лікування і продовжте преднізолон



Госпіталізуйте, якщо є:

- небезпечні для життя функції
- ознаки важкого загострення астми зберігаються після первинного лікування
- попередня майже смертельна астма. Знизити поріг для госпіталізації, якщо **напади виникають вдень або вночі, останні нічні симптоми, попередні важкі напади, пацієнт не в змозі оцінити власний стан або стурбованість з приводу соціальних обставин.**



При необхідності госпіталізації:

- залишайтеся з пацієнтом до прибуття швидкої допомоги
- передайте письмову оцінку та деталі направлення до лікарні
- небулізація бета 2-бронходилататорами з застосуванням небулайзерів з керованим киснем в машині швидкої допомоги



100 мг негайно

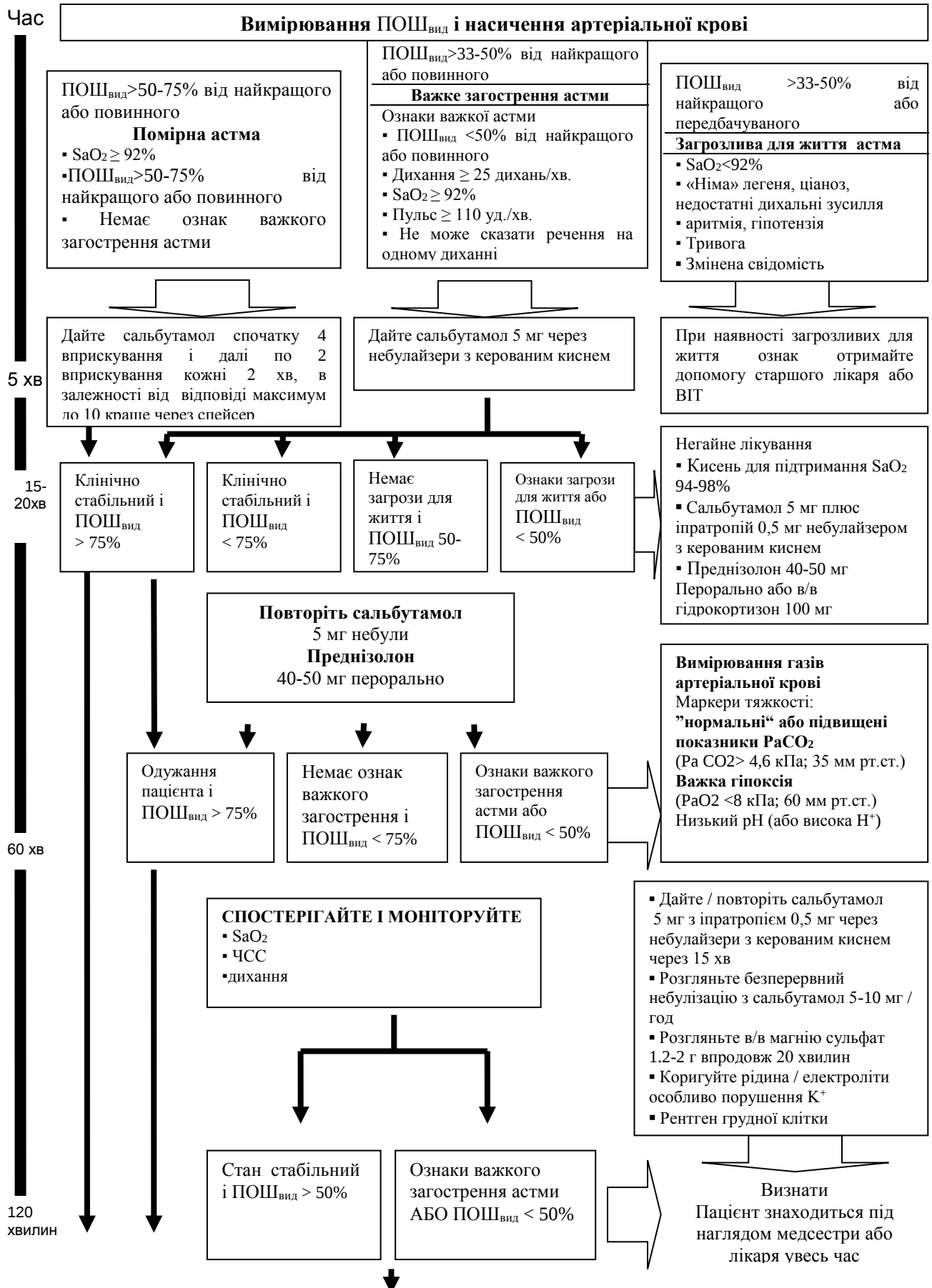


Спостерігайте за пацієнтом після лікування або виписування з лікарні:

- огляд лікарем загальної практики впродовж 48 годин
- моніторуйте симптоми і ПОШвид
- перевірте техніку інгаляції
- письмовий план дій при астмі
- змінійте лікування відповідно до настанови з хронічної персистуючої астми
- розгляньте фактори, які потенційно можна попередити, щоб уникнути госпіталізації

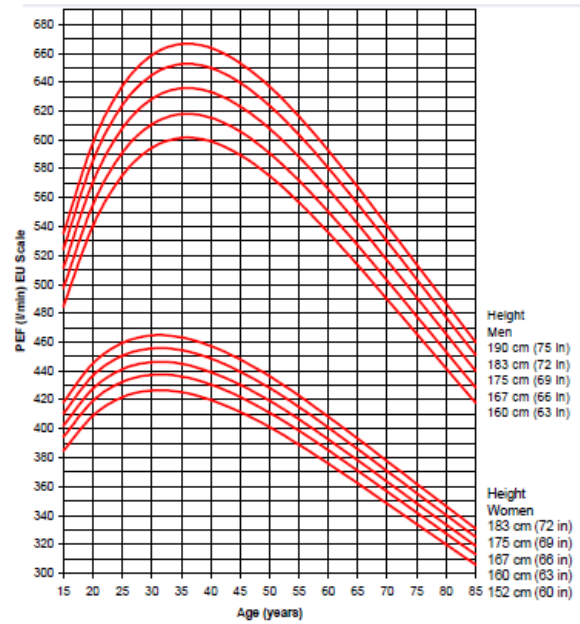
Додаток 3

Ведення важкого загострення астми у дорослих у відділенні невідкладної допомоги



Потенціал для виписування

- У всіх пацієнтів, які отримували небулізацію з бета 2-агоністом попередньо, врахувати весь період спостереження до виписки
- Якщо $ПОШ_{вид} < 50\%$ при зверненні, давайте преднізолон 40-50 мг / добу 5 днів
- У всіх хворих забезпечте лікування ІКС і бета 2-агоністами і перевірте техніку інгаляції
- Організуйте спостереження лікаря загальної практики впродовж 2-х днів після виписування
- Надішліть факсом або електронною поштою лист-виписку лікарю загальної практики
- Зверніться до контактної медсестри з астми /відділення пульмонології



Додаток 4

Ознаки важкого загострення астми

- Максимальна швидкість видиху (ПОШвид) 33-50% від найкращого (використовуйте % передбачуваного, якщо найкращий невідомий).
- Не може вимовити речення на одному диханні.
- Дихання ≥ 25 дихань/хв.
- Пульс ≥ 110 ударів/хв.

Загрозливі для життя ознаки

- ПОШвид $< 33\%$ від найкращого або прогнозованого.
- $\text{SaO}_2 < 92\%$.
- «німа» легень, ціаноз або недостатні дихальні зусилля.
- Аритмія або гіпотензія.
- Виснаження, змінена свідомість.

Якщо у пацієнта є будь-які небезпечні для життя ознаки, виміряйте газу артеріальної крові. Жодне інше дослідження не потрібне для початку негайного лікування.

Маркери газів крові небезпечних для життя загострень:

- "Нормальні" (4.6-6 кПа, 35-45 мм рт.ст.) PaCO_2
- Важка гіпоксія: $\text{PaO}_2 < 8$ кПа (60mmHg), незалежно від лікування киснем
- Низький рівень рН (або високий H^+)

Увага: У пацієнтів з важкими або загрозливими для життя загостреннями можуть бути відсутні ці проблеми і ці порушення. Найявніші будь-яких з них повинно насторожити лікаря.

Майже смертельна астма

- Підвищений рівень PaCO_2
- Потребується механічна вентиляція з вдишуванням з підвищеним тиском

НЕГАЙНЕ ЛІКУВАННЯ

- Кисень для підтримки SaO_2 94-98%
 - Сальбутамол 5 мг або 10 мг тербуталіну через небулайзери з керованим киснем
 - Іпратропію бромід 0,5 мг через небулайзери з керованим киснем
 - Преднізолон 40-50 мг таблетки або в/в гідрокортизон 100 мг
 - Жодних седативних засобів
 - Рентген грудної клітки, якщо є підозра на пневмоторакс або консолідацію або пацієнт потребує штучної вентиляції легень
- ЯКЩО Є НЕБЕЗПЕЧНІ ДЛЯ ЖИТТЯ ОЗНАКИ:**
- Обговоріть зі старшим лікарем та командою інтенсивної терапії
 - Розгляньте в/в магнію сульфат 1.2-2 г інфузію впродовж 20 хвилин (якщо ще не вводили)
 - Дайте агоніста бета 2 небули частіше, наприклад, сальбутамол 5 мг кожні 15-30 хвилин або 10 мг на годину за допомогою безперервного вприскування (потрібен спеціальний небулайзер)



НАСТУПНЕ ЛІКУВАННЯ

ЯКЩО У ПАЦІЄНТА СТАН ПОЛІПШУЄТЬСЯ, продовжуйте:

- Кисень для підтримання SaO_2 - 94-98%
- Преднізолон 40-50мг на день або в/в гідрокортизон 100 мг кожні 6 год
- Небулізація з бета 2 агоністом і іпратропієм кожні 4-6 годин

ЯКЩО СТАН ПАЦІЄНТА НЕ ПОЛІПШУЄТЬСЯ ЧЕРЕЗ 15-30 ХВИЛИН:

- Продовжуйте кисень і кортикостероїди
- Безперервно небулізація з сальбутамолом по 5-10 мг / годину, якщо є відповідний небулайзер. В іншому випадку давати небулізацію сальбутамолу 5 мг кожні 15-30 хвилин
- Продовжити іпратропій 0,5 мг кожні 4-6 годин до поліпшення стану пацієнта

ЯКЩО НЕМАЄ ПОЛІПШЕННЯ СТАНУ ПАЦІЄНТА:

- Обговоріть стан пацієнта зі старшим лікарем та командою інтенсивної терапії
- Розгляньте в/в магнію сульфат 1.2-2 г впродовж 20 хвилин (якщо ще не вводили)
- Старший лікар може розглянути використання в/в бета 2- агоніста або в/в еуфіліну або перейти до штучної вентиляції легень

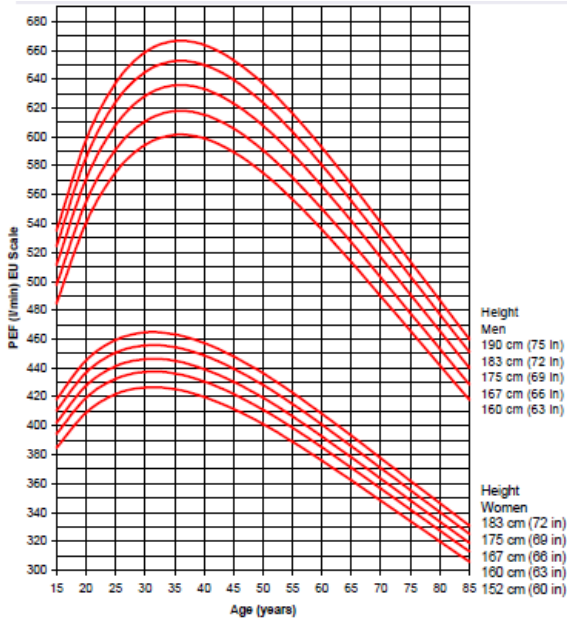


МОНІТОРИНГ

- Повторіть вимірювання ПОШвид через 15-30 хв

Показник ПОШвид – Нормальні показники

ПЕП – Нормальний рівень



після початку лікування

- Оксиметрія: підтримувати $\text{SaO}_2 > 94-98\%$
- Повторіть вимірювання газів крові впродовж 1 години від початку лікування, якщо:
 - Початковий рівень $\text{PaO}_2 < 8$ кПа (60 мм рт.ст.), якщо наступні $\text{SaO}_2 > 92\%$
 - PaCO_2 нормальний або підвищений
 - Стан пацієнта погіршується
- Побудуйте діаграму ПОШвид до і після прийому бета 2-гоніста і принаймні 4 рази на день впродовж усього перебування в лікарні

Переведення до ВІТ у супроводі лікаря готового до інтубації, якщо:

- Погіршення ПОШвид, погіршення або зберігається гіпоксія, або гіперкапінія
- Виснаження, змінена свідомість
- Недостатність дихальних зусиль або зупинка дихання



ВИПУСУВАННЯ

Після виписування з лікарні, пацієнт повинен :

- Отримувати лікування після виписування 12-24 годин та перевірити інгаляційну техніку
- ПОШвид $> 75\%$ від найкращого чи прогнозованого і ПОШвид добової мінливості $< 25\%$, якщо виписування узгоджене з пульмонологом
- Лікування пероральними та інгаляційними кортикостероїдами на додаток до бронходилататорів
- Мати виміри ПОШвид і письмовий план дій при астмі
- Організувати спостереження у лікаря загальної практики впродовж 2 робочих днів
- Призначити наступний візит до клініки впродовж 4 тижнів пацієнтам з тяжкою формою астми (визначено необхідністю госпіталізації) і несприятливими поведінковими або психосоціальними ознаками ризику подальшого важкого або смертельного нападу:
- Виявити причину(и) загострення і госпіталізації
- Надіслати деталі госпіталізації, лікування, виписування і потенційних кращих показників ПОШвид лікарю загальної практики.

Додаток 5

Ведення загострення астми у дітей, лікарями загальної практики

Вік 2-5 років

Вік >5 років

ОЦІНКА ВАЖКОСТІ АСТМИ			ОЦІНКА ВАЖКОСТІ АСТМИ		
Помірне загострення астми ▪ $\text{SaO}_2 \geq 92\%$ ▪ Може говорити ▪ $\text{ЧСС} \leq 140/\text{хв}$ ▪ Частота дихання $\leq 40/\text{хв}$	Важке загострення астми ▪ $\text{SaO}_2 < 92\%$ ▪ Сильна задишка при розмові ▪ $\text{ЧСС} > 140/\text{хв}$ ▪ Частота дихання $> 40/\text{хв}$ ▪ Використання додаткових м'язів шиї	Загрозлива для життя астма ▪ $\text{SaO}_2 < 92\%$ плюс один з: ▪ «Німа» легеня ▪ Недостатні дихальні зусилля ▪ Тривога ▪ Змінена свідомість ▪ Ціаноз	Помірне загострення астми ▪ $\text{SaO}_2 < 92\%$ ▪ ПОШвид $\geq 50\%$ від найкращого або прогнозованого ▪ Може говорити ▪ $\text{ЧСС} \leq 125/\text{хв}$ ▪ Частота дихання $\leq 30/\text{хв}$	Важке загострення астми ▪ $\text{SaO}_2 < 92\%$ ▪ ПОШвид 33-50% від найкращого або прогнозованого ▪ Сильна задишка, важко говорити ▪ $\text{ЧСС} \leq 125/\text{хв}$ ▪ Частота дихання $> 30/\text{хв}$ ▪ Використання додаткових м'язів шиї	Загрозлива для життя астма ▪ $\text{SaO}_2 < 92\%$ плюс один з: ▪ ПОШвид $< 33\%$ від найкращого або прогнозованого ▪ «Німа» легеня ▪ Недостатні дихальні зусилля ▪ Тривога ▪ Змінена свідомість ▪ Ціаноз
▪ Бета 2 агоніст 2-10 вприскувань через спейсер $\pm$ маску ▪ Розглянути розчинний преднізолон в дозі 20 мг	▪ Кисень через маску ▪ 2-10 вприскувань бета 2-агоніста [давати по 2 вприскування кожні 2 хв відповідно до відповіді не більше 10 вприскувань] або небулізація сальбутамолу 2,5 мг або тербуталіну 5 мг ▪ Розчинний преднізолон 20 мг	▪ Кисень через маску ▪ Небулізація з: - Сальбутамол 2,5 мг або тербуталіном 5 мг + 0,25 мг іпратропію ▪ Розчинний преднізолон 20 мг або в/в гідрокортизон 50 мг	▪ Бета 2-агоніст 2-10 вприскувань через спейсер ▪ Розглянути розчинний преднізолон в дозі 30-40 мг Збільшення дози Бета 2-агоніста на 2 вприскування кожні 2 хв відповідно до відповіді до 10 вприскувань	▪ кисень через маску ▪ 2-10 вприскувань бета 2 агоніста [по 2 вприскувати кожні 2 хв відповідно до відповіді, не більше 10 разів] або небулізацію сальбутамолу 2,5 мг або тербуталін 5 мг ▪ Розчинний преднізолон 20 мг Оцінка відповіді на лікування через 15 хвилин після бета 2 агоніста	▪ Кисень через маску ▪ Небулізація: - Сальбутамол, 5 мг або тербуталін 10 мг + 0,25 мг іпратропію ▪ Розчинний преднізолон 30-40 мг або в/в гідрокортизон 100 мг
Збільшення дози бета 2-агоніста на 2	Оцінка відповіді на лікування		ЯКЩО НЕДОСТАТНЯ	ЯКЩО НЕДОСТАТНЯ	ПОВТОРІТЬ БЕТА 2-АГОНІСТ

вприскування кожні 2 хв відповідно до відповіді до 10 вприскувань	через 15 хвилин після бета 2 агоніста		ВІДПОВІДЬ, ОРГАНІЗУЙТЕ ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ	ВІДПОВІДЬ, ПОВТОРІТЬ БЕТА 2-АГОНІСТ І ОРГАНІЗУЙТЕ ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ	ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР І ОРГАНІЗУЙТЕ НЕГАЙНУ ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ
▼	▼	▼			
ЯКЩО НЕДОСТАТНЯ ВІДПОВІДЬ, ОРГАНІЗУЙТЕ ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ	ЯКЩО НЕДОСТАТНЯ ВІДПОВІДЬ, ПОВТОРІТЬ БЕТА 2 АГОНІСТ І ОРГАНІЗУЙТЕ ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ	ПОВТОРІТЬ БЕТА 2-АГОНІСТ ЧЕРЕЗ НЕБУЛАЙЗЕР І ОРГАНІЗУЙТЕ НЕГАЙНУ ГОСПІТАЛІЗАЦІЮ			
ХОРОША ВІДПОВІДЬ	НЕДОСТАТНЯ ВІДПОВІДЬ	ХОРОША ВІДПОВІДЬ	НЕПОВНА ВІДПОВІДЬ		
- Продовжити бета 2-агоніст через спейсер або небулайзери, в міру необхідності, але не більше, ніж кожні 4 години - Якщо симптоми не контролюються, повторити бета 2-агоніст і звернутися до лікарні - Продовжити преднізолон до 3 днів - Влаштувати наступні візити до клініки	- Необхідно залишатися з пацієнтом до прибуття швидкої допомоги - Надіслати письмову оцінку та деталі направлення - Повторити бета 2- агоніст через небулайзери з керованим киснем в швидкій допомозі	- Продовжити бета 2-агоніст через спейсер або небулайзери, в міру необхідності, але не більше, ніж кожні 4 години - Якщо симптоми не контролюються, повторити бета 2-агоніст і звернутися до лікарні - Продовжити преднізолон до 3 днів - Влаштувати наступні візити до клініки	- Необхідно залишатися з пацієнтом до прибуття швидкої допомоги - Надіслати письмову оцінку та деталі направлення - Повторити бета 2-агоніст через кисневий небулайзер в швидкій допомозі		
НИЖЧІЙ ПОРІГ ДЛЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ЯКЩО:	NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до його найважчих ознак	НИЖЧІЙ ПОРІГ ДЛЯ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ЯКЩО:	NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до його найважчих ознак		
- Напад пізно увечері або в нічний час - Останнім часом госпіталізація або важкий напад - Заклопотаність з приводу соціального стану або здатність впоратися вдома		- Напад пізно увечері або в нічний час - Останнім часом госпіталізація або важкий напад - Заклопотаність з приводу соціального стану або здатність впоратися вдома			

Додаток 6

Ведення загострення астми у дітей у відділенні невідкладної допомоги

Вік 2-5 років

Вік >5 років

ОЦІНКА ВАЖКОСТІ АСТМИ

ОЦІНКА ВАЖКОСТІ АСТМИ

Помірне загострення астми

- $\text{SaO}_2 \geq 92\%$
- Немає клінічних ознак важкого загострення астми

NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до його найважчих ознак

Важке загострення астми

- $\text{SaO}_2 < 92\%$
- Сильна задишка при розмові або їжі
- ЧСС > 140/хв
- Частота дихання > 40/хв
- Використання додаткових м'язів шиї

Загрозлива для життя астма

- $\text{SaO}_2 < 92\%$ плюс один з:
 - «Німа» легеня
 - Недостатні дихальні зусилля
 - Тривога
 - Змінена свідомість
 - Ціаноз

Помірне загострення астми

- $\text{SaO}_2 < 92\%$
- ПОШвид $\geq 50\%$ від найкращого або прогнозованого
- Може говорити
- Немає клінічних ознак важкої астми

NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до його найважчих ознак

Важке загострення астми

- $\text{SaO}_2 < 92\%$
- ПОШвид 33-50% від найкращого або прогнозованого
- Сильна задишка, щоб говорити
- ЧСС ≤ 125 /хв.
- Частота дихання > 30/хв
- Використання додаткових м'язів шиї

Загрозлива для життя астма

- $\text{SaO}_2 < 92\%$ плюс один з:
 - ПОШвид < 33% від найкращого або прогнозованого
 - «Німа» легеня
 - Недостатні дихальні зусилля
 - Змінена свідомість
 - Ціаноз

▪ Бета 2-агоніст 2-10 вприскувань через спейсер ± маску [давати по одному за раз при вприскуванні окремо]

▪ Збільшення дози бета 2-агоніста на 2 хв відповідно до відповіді до 10 вприскувань

▪ Розглянути розчинний преднізолон в дозі 20 мг

Кисень через маску / ніс для досягнення SaO_2 94-98%

- 10 вприскувань Бета 2-агоніста через спейсер ± маску або небулізацію сальбутамолу 2.5 мг чи тербуталіну 5 мг
- розчинний преднізолон 20 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг
- Повторіть бета 2-агоніст кожні 20-30 хвилин відповідно до відповіді
- Якщо неповна відповідь, додати небулізацію іпратропію

- Бета 2-агоніст сальбутамолу 2.5 мг чи тербуталіну 5 мг небули
- Пероральний преднізолон 20 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг при блюванні

Обговоріть це з старшим лікарем ПВІТ, педіатром

- Повторюйте бронходилататори кожні 20-30 хв

▪ Бета 2-агоніст 2-10 вприскувань через спейсер

▪ Збільшення дози бета 2-агоніста на 2 вприскування кожні 2 хв відповідно до відповіді до 10 вприскувань

▪ Пероральний преднізолон 30-40 мг

Кисень через маску / ніс для досягнення SaO_2 94-98%

- 10 вприскувань бета 2-агоніста через спейсер або сальбутамол 2-2,5 мг або тербуталін 5 мг небули
- Пероральний преднізолон 30-40 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг при блюванні
- При неповній відповіді небули іпратропію броміду 0,25 мг
- Повторити бета 2-агоніст і іпратропій

- Небулізація з бета 2-агоністами:
 - Сальбутамол, 5 мг або тербуталін 10 мг + - 0,25 мг іпратропію
- Пероральний преднізолон 30-40 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг при блюванні

Обговоріть зі старшим лікарем, командою ПВІТ

Проведіть повторну оцінку через 1 годину

броміду 0,25 мг



ПЛАН ВИПИСУВАННЯ

- Продовжити бета 2-агоністи кожні 4 години
- Розгляньте преднізолон в дозі 20 мг щодня до 3 днів
- Порадьте зв'язатися з лікарем загальної практики, якщо відсутній контроль астми на вище зазначеному лікуванні
- Забезпечити письмовий план дій при астмі
- Огляд регулярного лікування
- Перевірте техніку інгаляції
- Організувати спостереження лікаря загальної практики

Організувати негайне переведення до ПВІТ/HDU якщо немає відповіді на лікування
Госпіталізуйте, якщо ознаки важкого загострення зберігаються після первинного лікування

Проведіть повторну оцінку через 1 годину

кожні 20-30 хв залежно від відповіді



ПЛАН ВИПИСУВАННЯ

- Продовжити бета 2-агоністи кожні 4 години
- Розгляньте преднізолон в дозі 20 мг щодня до 3 днів
- Порадьте зв'язатися з лікарем загальної практики, якщо відсутній контроль астми на вище зазначеному лікуванні
- Забезпечити письмовий план дій при астмі
- Огляд регулярного лікування
- Перевірте техніку інгаляції
- Організувати спостереження лікаря загальної практики

або педіатром
 ▪ Повторне застосування бронходилататорів кожні 20-30 хв



Організувати негайне переведення до ПВІТ/HDU якщо немає відповіді на лікування
Госпіталізуйте, якщо ознаки важкого загострення зберігаються після первинного лікування

Додаток 7

Ведення загострень астми у дітей в стаціонарі

Вік 2-5 років

Вік >5 років

ОЦІНКА ВАЖКОСТІ АСТМИ

ОЦІНКА ВАЖКОСТІ АСТМИ

Помірне загострення астми

- $\text{SaO}_2 \geq 92\%$
- Немає клінічних ознак загострення астми

NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до його найважчих ознак

Важке загострення астми

- $\text{SaO}_2 < 92\%$
- Сильна задишка при розмові або їжі
- ЧСС $> 140/\text{хв}$
- Частота дихання $> 40/\text{хв}$
- Використання додаткових дихальних м'язів

Загрозлива для життя астма

- $\text{SaO}_2 < 92\%$ плюс один з:
 - «Німа» легеня
 - Недостатні дихальні зусилля
 - Тривога
 - Змінена свідомість
 - Ціаноз

Помірне загострення астми

- $\text{SaO}_2 \geq 92\%$
- ПОШвид $> 50\%$ від найкращого або прогнозованого
- може говорити
- немає клінічних ознак загострення астми

NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до його найважчих ознак

Важке загострення астми

- $\text{SaO}_2 < 92\%$
- ПОШвид 33-50% від найкращого або прогнозованого
- ЧСС $\leq 125/\text{хв}$
- Частота дихання $> 30/\text{хв}$
- Використання додаткових дихальних м'язів

Загрозлива для життя астма

- $\text{SaO}_2 < 92\%$ плюс один з:
 - ПОШвид $< 33\%$ від найкращого або прогнозованого
 - «Німа» легеня
 - Недостатність дихальних зусиль
 - Змінена свідомість
 - Ціаноз

- Бета 2-агоніст 2-10 вприскувань через спейсер $\pm$ маску [давати по одному за раз при вприскуванні окремо]
- Збільшення дози Бета 2-агоніста на 2 вприскування кожні 2 хв відповідно до відповіді до 10 вприскувань
- Розглянути розчинний преднізолон в дозі 20 мг

Кисень через маску / ніс для досягнення SaO_2 94-98%

- 10 вприскувань Бета 2-агоніста через спейсер $\pm$ маску або салбутамолу 2.5 мг чи тербуталіну 5 мг небули
- Розчинний преднізолон 20 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг
- Повторіть бета 2-агоніст кожні 20-30 хвилин відповідно до відповіді
- Якщо неповна відповідь, додати

- Бета 2-агоніст салбутамол 2.5 мг чи тербуталін 5 мг небулізацію плюс іпратропію бромід небулізацію
- Пероральний преднізолон 20 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг при блюванні
- Обговоріть це зі старшим лікарем ПВІТ, педіатром
- Повторюйте

- Бета 2-агоніст 2-10 вприскувань через спейсер
- Збільшення дози бета 2-агоніста на 2 вприскування кожні 2 хв відповідно до відповіді до 10 вприскувань відповідно до відповіді
- Пероральний преднізолон 30-40 мг

Кисень через маску / ніс для досягнення SaO_2 94-98%

- 10 вприскувань бета 2-агоніста через спейсер або салбутамол 2,5 мг або тербуталін 5 мг небулізацію
- Пероральний преднізолон 30-40 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг при блюванні
- При неповній відповіді небулізація іпратропію броміду 0,25 мг
- Повторити бета 2

- Небули:
 - Салбутамол, 5 мг або тербуталін 10 мг + 0,25 мг іпратропію
- Пероральний преднізолон 30-40 мг або в/в гідрокортизон 4 мг/кг при блюванні
- Обговоріть це зі старшим лікарем ПВІТ, педіатром

Проведіть повторну оцінку через 1 годину

небулізацію 0,25 мг іпратропію броміду

бронходилататори кожні 20-30 хв

Проведіть повторну оцінку через 1 годину

агоніст і іпрпаропій кожні 20-30 хв залежно від відповіді

▪ Повторюйте бронходилататори кожні 20-30 хв

ОЦІНИТИ ВІДПОВІДЬ НА ЛІКУВАННЯ
Реєструйте дихання, ЧСС і насичення киснем кожні 1-4 год

ОЦІНИТИ ВІДПОВІДЬ НА ЛІКУВАННЯ
Реєструйте дихання, ЧСС і насичення киснем кожні 1-4 год

ЯКЩО Є ВІДПОВІДЬ

- Продовжити бронходилататори 1-4 години рпг
- Виписати при стабільному стані на лікуванні кожні 4 години
- Продовжити пероральний преднізолон до 3 днів

При виписуванні

- Стабільність на 4 год. інгаляційному лікуванні
- Переглянути необхідність регулярного лікування і застосування ІКС
- Перевірити інгалятори
- Надання письмового плану дій з лікування нападів астми у майбутньому
- Організувати спостереження відповідно до локальної політики

ЯКЩО НЕМАЄ ВІДПОВІДІ

- Організувати переведення до ВВЗ/ПВІТ

Розглянути:

- **Рентген грудної клітки і газів крові**
- В/в сальбутамол 15 мкг / кг болюсно впродовж 10 хв з подальшою безперервною інфузією 1-5 мкг / кг / хв (розвести до 200 мкг / мл)
- В/в амінофілін 5 мг / кг навантажувальна доза 20 хв (крім тих, хто отримує пероральні теофіліни) потім безперервна інфузія 1 мг/кг/год

ЯКЩО Є ВІДПОВІДЬ

- Продовжити бронходилататори 1-4 години рпг
- Виписати при стабільному стані на лікуванні кожні 4 години
- Продовжити пероральний преднізолон до 3 днів

При виписуванні

- Стабільність на 4 год. інгаляційному лікуванні
- Переглянути необхідність регулярного лікування і застосування ІКС
- Перевірити інгалятори
- Надання письмового плану дій з лікування нападів астми у майбутньому
- Організувати спостереження відповідно до локальної політики

ЯКЩО НЕМАЄ ВІДПОВІДІ

- Продовжувати 20-30 хв небулайзери і переведення до ВВЗ/ПВІТ

▪ Розглянути: **Рентген грудної клітки і газів крові**

- **Розглянути ризики і користь від:**
- Болюсного в/в сальбутамолу 15 мкг/кг, якщо ще не застосовували
- Тривале в/в введення сальбутамолу 1-5 мкг/кг/хв. (200 мкг/кг) розчину
- В/в амінофілін 5 мг/кг навантажувальна доза 20 хв (крім тих, хто отримує пероральні теофіліни) потім безперервна інфузія 1 мг/кг/год)
- Болюсно в/в магnezія сульфат 40 мг/кг (мкс.2 г 20хв)

Додаток 8

Лікування загострень астми у малюків до 2 років у лікарні**ОЦІНИТИ ВАЖКІСТЬ ЗАГОСТРЕННЯ АСТМИ**

NB: Якщо у пацієнта є ознаки і симптоми за категоріями, завжди лікуйте відповідно до їхніх найважчих ознак

Помірне

- $\text{SaO}_2 \geq 92\%$
- Відчутний свист
- Використання додаткових м'язів
- Грудне годування без задишки

Важке

- $\text{SaO}_2 < 92\%$
- Ціаноз
- Значне порушення дихання
- Досить важко дихати при їжі

У більшості малюків свистяче дихання

Негайне лікування

Кисень через щільно прилеглу маску або ніс для досягнення нормальної насиченості

Дайте пробний бета 2-гоніст: сальбутамол до 10 вприскувань через спейсер і маску або небулізацію сальбутамолу 2,5 мг и або тербуталіну 5 мг

Повторіть бета 2-агоніст кожні 1-4 годин, якщо є відповідь

Якщо недостатня відповідь:

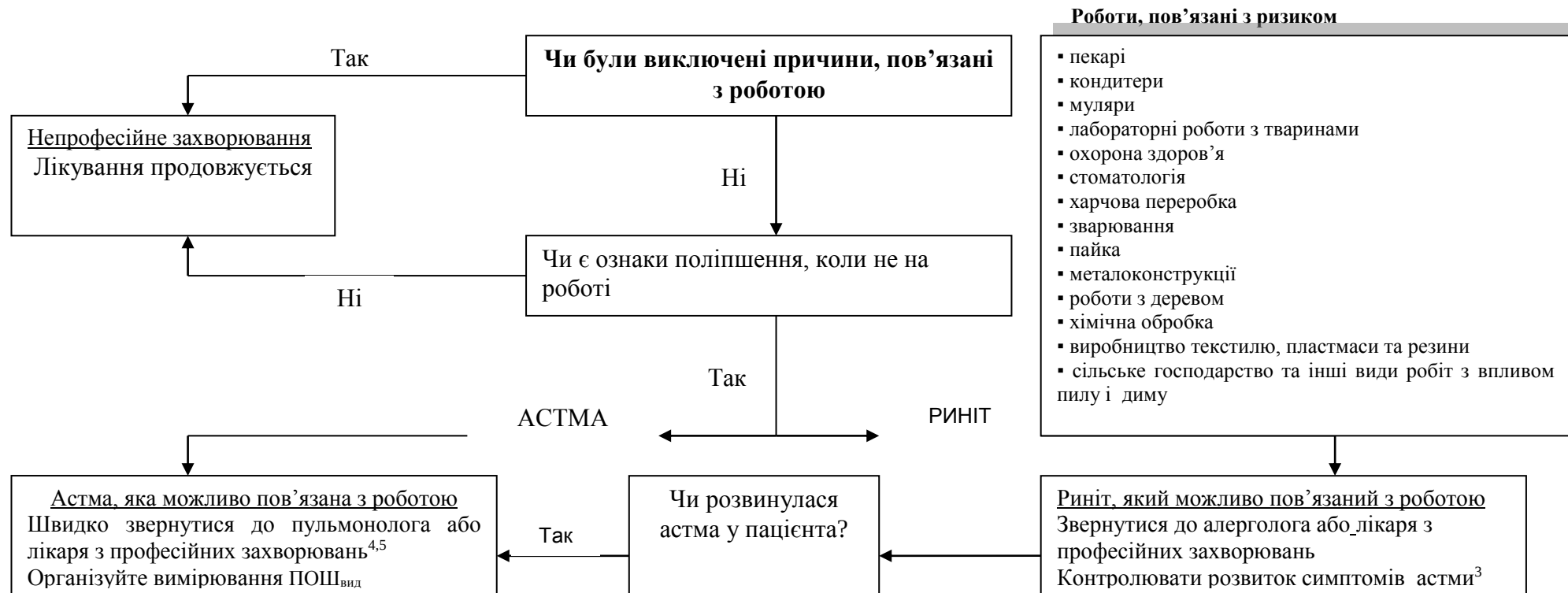
Додайте небулізацію іпратропію броміду 0,25 мг

Розгляньте: розчинний преднізолон 10 мг щодня 3 дні

Безперервний моніторинг:

- Частоти серцевих скорочень
- Пульсу
- Пульсоксиметрія
- Медсестринська підтримка з адекватною гідратацією
- Розглянути питання про необхідність рентгену грудної клітки

Якщо немає відповіді, або є ознаки небезпеки для життя, обговоріть це з головним педіатром або командою ПВІТ

ДОДАТОК 9.**АСТМА ТА РИНІТ, ПОВ'ЯЗАНІ З РОБОТОЮ: ВИЯВЛЕННЯ ВИПАДКІВ І ЛІКУВАННЯ НА ПЕРВИННОМУ РІВНІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

1. Принаймні 1 з 10 випадків нової або повторної дитячої астми в дорослому житті пов'язаний з роботою.
2. Запитайте у дорослих пацієнтів з ринітом або астмою про їх роботу і матеріали, з якими вони працюють.
3. Рино-кон'юнктивіт може передувати IgE-асоційованій професійній астмі, ризик розвитку астми найвищий у рік, коли виник риніт.
4. Прогноз професійної астми покращується за рахунок раннього виявлення та раннього запобігання подальшого впливу алергену на хворого.
5. Підтвердити діагноз на основі об'єктивних критеріїв, а не на основі лише сумісного анамнезу через можливі наслідки роботи.
6. Організуйте серійні вимірювання ПОШ_{вид} принаймні чотири рази на день у робітників, у яких ви підозрюєте пов'язану з роботою астму

Список літератури, що був використаний під час адаптації клінічної настанови

1. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2011) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pgф.
2. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2009.pgф.
3. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier et al// Allergy. – 2008. – Vol.63. – p.5-34
4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"»
5. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H. et al International consensus on (ICON) pediatric asthma // Allergy, 2012;67;976–997

Список літератури, представлений у прототипі клінічної настанови SIGN 101 British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline, 2011

1. British Guideline on the Management of Asthma. Thorax 2003;58(Suppl 1):i1-94.
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook. Edinburgh: SIGN; 2008.
3. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of asthma in adults. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research; 1999. Report No. 97.
4. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by “wheeze”? Arch Dis Child 2000;82(4):327-32.
5. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;98(1):48-54.
6. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995;332(3):133-8.
7. Park ES, Golding J, Carswell F, Stewart-Brown S. Preschool wheezing and prognosis at 10. Arch Dis Child 1986;61(7):642-6.
8. Saarik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood - a birth cohort study. Arch Dis Child 1991;66(9):1050-3.
9. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. BMJ 1996;312(7040):1195-9.
10. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
11. Galant SP, Crawford LJ, Morpew T, Jones CA, Bassin S. Predictive value of a cross-cultural asthma case-detection tool in an elementary school population. Pediatrics 2004;114(3):e307-16.
12. Gerald LB, Grad R, Turner-Henson A, Hains C, Tang S, Feinstein R, et al. Validation of a multistage asthma case-detection procedure for elementary school children. Pediatrics. 2004;114(4):e459-68.
13. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedon JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. Pediatrics 2006;117(6):e1132-8.
14. Jones CA, Morpew T, Clement LT, Kimia T, Dyer M, Li M, et al. A school-based case identification process for identifying inner city children with asthma: the Breathmobile program. Chest 2004;125(3):924-34.
15. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. Eur Respir J. 2003;22(5):767-71.
16. Schonberger H, van Schayck O, Muris J, Bor H, van den Hoogen H, Kottnerus A, et al. Towards improving the accuracy of diagnosing asthma in early childhood. Eur J Gen Pract. 2004;10(4):138-45,51.
17. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. Chest 2006;129(5):1132-41.
18. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. Thorax. 2006;61(8):694-8.
19. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? Eur Respir J. 2006;27(1):29-35.

20. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):84-91.
21. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309(6947):90-3.
22. Aberg N, Engstrom I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand*. 1990;79(2):206-11.
23. Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J*. 2004;23(1):66-70.
24. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax* 1992;47(7):537-42.
25. Barbee RA, Murphy S. The natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 2):S65-72.
26. Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1977;52(8):613-9.
27. Johnstone DE. A study of the natural history of bronchial asthma in children. *Am J Dis Child* 1968;115(2):213-6.
28. Laor A, Cohen L, Danon YL. Effects of time, sex, ethnic origin, and area of residence on prevalence of asthma in Israeli adolescents. *BMJ* 1993;307(6908):841-4.
29. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58(7):561-6.
30. Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *BMJ* 1993;306(6889):1386-90.
31. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *BMJ* 1980;280(6229):1397-400.
32. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in elbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991;302(6785):1116-8.
33. Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax* 1996;51(Suppl 1):S7-12.
34. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75(5):392-8.
35. Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol* 1990;132(1):83-95.
36. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995;95(4):500-5.
37. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):587-93.
38. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1473-80.
39. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106(6):1406-12.
40. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111(3):e255-61.
41. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989;19(4):419-24.
42. Rona RJ, Duran-Tauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):454-60.
43. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1617-22.
44. Yu IT, Wong TW, Li W. Using child reported respiratory symptoms to diagnose asthma in the community. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):544-8.
45. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyper-responsiveness, and clinical evaluation. *Thorax* 2002;57(2):120-6.
46. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske Jr RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: Mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32.

47. Brouwer AFJ, Roorda RJ, Brand PLP. Home spirometry and asthma severity in children. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1131-7.
48. Verini M, Peroni DG, Rossi N, Nicodemo A, De Stradis R, Spagnolo C, et al. Functional assessment of allergic asthmatic children while asymptomatic. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(4):359-64.
49. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.
50. Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(6):1264-71.
51. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator reSaOnsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60(1):13-6.
52. Arets HGM, Brackel HJL, van der Ent CK. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint in daily practice. *Respir Med*. 2003;97(4):366-74.
53. Olaguibel JM, Alvarez-Puebla MJ, Anda M, Gomez B, Garcia BE, Tabar AI, et al. Comparative analysis of the bronchodilator reSaOnse measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):102-6.
54. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):317-22.
55. Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, Kendall GE, Holt PG, Sly PD. Lung function, bronchial reSaOnsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):850-4.
56. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(3):366-71.
57. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(4):318-24.
58. Ryttila P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: The effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy* 2004;59(8):839-44.
59. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):575-82.
60. Malmberg LP, Turpeinen H, Ryttila P, Sarna S, Haahtela T. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Allergy* 2005;60(4):464-8.
61. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J*. 2005;25(3):455-61.
62. Barreto M, Villa MP, Monti F, Bohmerova Z, Martella S, Montesano M, et al. Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(1):52-8.
63. Malmberg LP, Petays T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: Determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(7):635-42.
64. Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*. 2006;100(1):167-73.
65. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, De Jongste JC. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(3):189-93.
66. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJ, McKenzie SA. Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(6):558-62.
67. Eysink PE, ter Riet G, Aalberse RC, van Aalderen WM, Roos CM, van der Zee JS, et al. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice. *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):125-31.
68. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):744-9.
69. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59(7):563-8.
70. Hederos CA, Janson S, Andersson H, Hedlin G. Chest X-ray investigation in newly discovered asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(2):163-5.
71. Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;121(4):1051-7.

72. Joyce DP, Chapman KR, Kesten S. Prior diagnosis and treatment of patients with normal results of methacholine challenge and unexplained respiratory symptoms. *Chest* 1996;109(3):697-701.
73. Brand PL, Postma DS, Kerstjens HA, Koeter GH. Relationship of airway hyperresponsiveness to respiratory symptoms and diurnal peak flow variation in patients with obstructive lung disease. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(5 Pt 1):916-21.
74. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57(2):178-82.
75. James AL, Finucane KE, Ryan G, Musk AW. Bronchial responsiveness, lung mechanics, gas transfer, and corticosteroid responsiveness in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1988;43(11):916-22.
76. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984;39(12):912-8.
77. Goldstein MF, Veza BA, Dunskey EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV(1) responsiveness, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest* 2001;119(4):1001-10.
78. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):453-9.
79. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):473-8. (34 ref).
80. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61(9):817-27.
81. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term responsiveness to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9240):1480-5.
82. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1810-3.
83. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353(9171):2213-4.
84. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9347):1715-21.
85. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352(21):2163-73.
86. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemiere C, Pizzichini E, et al. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: Effect on exacerbations. *Eur Respir J*. 2006;27(3):483-94.
87. Berry M, Hargadon B, Morgan A, Shelley M, Richter J, Shaw D, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005;25(6):986-91.
88. Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF. Peak expiratory flow: conclusion and recommendations of a working party of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1997;24:2S-8S.
89. D'Alonzo GE, Steinijans VW, Keller A. Measurements of morning and evening airflow grossly underestimate the circadian variability of FEV1 and peak expiratory flow rate in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1097-9.
90. Chowieńczyk PJ, Parkin DH, Lawson CP, Cochrane GM. Do asthmatic patients correctly record home spirometry measurements? *BMJ* 1994;309(6969):1618.
91. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Jones TD, Jenkinson D, Burney PG, et al. The distribution of peak flow variability in a population sample. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(5):1368-72.
92. Higgins BG, Britton JR, Chinn S, Cooper S, Burney PG, Tattersfield AE. Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(3):588-93.
93. 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(2):323-30.
94. Lebowitz MD, Krzyzanowski M, Quackenboss JJ, O'Rourke MK. Diurnal variation of PEF and its use in epidemiological studies. *Eur Respir J Suppl*. 1997(24):49s-56s.
95. Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J* 1994;7(10):1814-20.
96. Siersted HC, Hansen HS, Hansen NC, Hyldebrandt N, Mostgaard G, Oxhøj H. Evaluation of peak expiratory flow variability in an adolescent population sample. The Odense Schoolchild Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):598-603.

97. Gannon PF, Newton DT, Belcher J, Pantin CF, Burge PS. Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. *Thorax* 1996;51(5):484-9.
98. Crapo R. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29.
99. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7(3):235-43.
100. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(1 Pt 1):23-30.
101. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21(6):1050-68.
102. Anderton RC, Cuff MT, Frith PA, Cockcroft DW, Morse JL, Jones NL, et al. Bronchial reSensitivity to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63(5):315-20.
103. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8):912-30.
104. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997;52(6):498-501.
105. Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: an important cause of prolonged cough. *Ann Med* 2000;32(7):446-51.
106. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(1):211-6.
107. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
108. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
109. Pearson MB (ed). Measuring clinical outcomes in asthma: a patient-focused approach. London: Royal College of Physicians; 1999.
110. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26(2):319-38.
111. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJ. Short term variability in FEV1 and bronchodilator reSensitivity in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987;42:487-90.
112. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47(3):162-6.
113. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med* 2006;100(4):616-21.
114. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902-7.
115. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005;99(5):553-8.
116. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):59-65.
117. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and reSensitivity in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):549-56.
118. Juniper EF, Guyatt GH, Ferrie PJ, Griffith LE. Measuring quality of life in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):832-8.
119. Kharitonov SA, Gonio F, Kelly C, Meah S, Barnes PJ. Reproducibility of exhaled nitric oxide measurements in healthy and asthmatic adults and children. *Eur Respir J*. 2003;21(3):433-8.
120. Berry M, Shaw D, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1175-1179.
121. Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):475-8.

122. Djukanovic R, Sterk PJ, Fahy JV, Hargreave FE. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl* 2002;37:1s-2s.
123. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):763-9.
124. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(5):329-36.
125. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000;356(9239):1392-7.
126. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: A randomised controlled study. *Thorax* 2003;58(6):489-93.
127. SaOrik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
128. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick reSaOnses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004;59(10):855-61.
129. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: Outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):49-55.
130. Horak F, Jr., Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, et al. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study -- 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(8):1220-5.
131. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during the first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9277):188-93.
132. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):433-9.
133. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611-7.
134. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:509-15.
135. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(2):103-11.
136. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(4):291-307.
137. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006. London: John Wiley & Sons Ltd
138. Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R, Lewis SA, Mullee MA, Thornton CA, et al. Serum ovalbuminspecific immunoglobulin G reSaOnses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy* 2004;34(12):1855-61.
139. van Odijk J KI, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, Host A, Kuitunen M. Ol;sen SF, Skerfving S, Sundell J, Willie S. Breast feeding and allergic disease: a multi-disciplinary review of the literature (1996-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58(9):833-43.
140. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337):901-7.
141. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. Chichester: John Wiley
142. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2006. London: John Wiley & Sons Ltd.
143. Tricon S, Willers S, Smit HA, Burney PG, Devereux G, Frew AJ, et al. Nutrition and allergic disease. *Clin Exp Allergy Reviews* 2006;6(5):117-144. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):303-8. .

145. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergenspecific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):1178-84.
146. Mithrshahi S, Peat JK, Webb K, Oddy W, Marks GB, Mellis CM, et al. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(6):517-22.
147. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J* 2004;24(2):292-7.
148. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):499-507.
149. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8(2):53-8.
150. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(Suppl 1):S2-10.
151. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076-9.
152. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91(10):814-9.
153. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax* 1999;54(4):357-66.
154. Dezauteau C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):403-10.
155. Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55(4):271-6.
156. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10(2):89-95.
157. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127(2):502-8.
158. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94(1):136-40.
159. Kabisch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004;59(7):569-73.
160. Belanger K, Beckett W, Triche E, Bracken MB, Holford T, Ren P, et al. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma. *Am J Epidemiol* 2003;158(3):195-202.
161. Lee YL, Lin YC, Lee YC, Wang JY, Hsiue TR, Guo YL. Glutathione S transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(11):1707-13.
162. Miller RL, Garfinkel R, Horton M, Camann D, Perera FP, Whyatt RM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke, and respiratory symptoms in an inner-city birth cohort. *Chest* 2004;126(4):1071-8.
163. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramirez-Aguilar M, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, Estela del Rio-Navarro B, et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax* 2004;59(1):8-10.
164. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1295-302.
165. Pajno GB, Barberio G, de Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1392-7.
166. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with standardized dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(4):450-3.
167. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):251-6.

168. Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 2006;61(7):808-11.
169. Kemp A, Bjorksten B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(2):74-80.
170. Martignon G, Oryszczyn MP, Annesi-Maesano I. Does childhood immunization against infectious diseases protect from the development of atopic disease? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(3):193-200.
171. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(1 Pt 1):65-74.
172. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(5):1046-60.
173. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1442-6.
174. Gøtzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.
175. Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60(7):888-93.
176. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med*. 2003;349(3):225-36.
177. Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):169-76.
178. Van Den Bemt L, Van Knapen L, De Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, Van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):858-62.
179. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(4):730-4.
180. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):115-20.
181. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, SaOrík R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357(9258):752-6.
182. Francis H, Fletcher G, Anthony C, Pickering C, Oldham L, Hadley E, et al. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(1):101-5.
183. Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, Jenkins EL, Khdir K, Bryant TN, et al. The effect of high-efficiency and standard vacuum-cleaners on mite, cat and dog allergen levels and clinical progress. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11(3):142-8.
184. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5):732-7.
185. Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M. The Seattle-King County Healthy Homes Project: A randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers. *Am J Public Health*. 2005;95(4):652-9.
186. Singh M, Bara A, Gibson P. Humidity control for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. London: John Wiley & Sons Ltd.
187. Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(3):226-30.
188. Ehrlich R, Jordaan E, Du TD, Potter P, Volmink J, Zwarenstein M, et al. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Asthma*. 2001;38(3):239-51.
189. Gallefoss F, Bakke PS. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? *Patient Educ Couns*. 2003;49(1):91-7.
190. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest*. 2002;122(2):409-15.
191. Murray AB, Morrison BJ. The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(1 Pt 1):102-10.
192. Wilson SR, Yamada EG, Sudhakar R, Roberto L, Mannino D, Mejia C, et al. A controlled trial of an environmental tobacco smoke reduction intervention in low-income children with asthma. *Chest*. 2001;120(5):1709-22.

193. Tonnesen P, Pisinger C, Hvidberg S, Wennike P, Bremann L, Westin A, et al. Effects of smoking cessation and reduction in asthmatics. *Nicotine Tob Res* 2005;7(1):139-48.
194. Wakefield M, Banham D, McCaul K, Martin J, Ruffin R, Badcock N, et al. Effect of feedback regarding urinary cotinine and brief tailored advice on home smoking restrictions among low-income parents of children with asthma: a controlled trial. *Prev Med*. 2002;34(1):58-65.
195. Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Feyerabend C, Goodman KE, et al. Advising parents of asthmatic children on passive smoking: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;318(7196):1456-9.
196. Hovell MF, Meltzer SB, Wahlgren DR, Matt GE, Hofstetter CR, Jones JA, et al. Asthma management and environmental tobacco smoke exposure reduction in Latino children: a controlled trial. *Pediatrics*. 2002;110(5):946-56.
197. Rasmussen F, Siersted HC, Lambrechtsen J, Hansen HS, Hansen NC. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000;117(5):1330-5.
198. Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ, Trigg CJ, Tarraf H, Davies RJ. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway reSaOnse of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344(8938):1668-71.
199. Molfino NA, Wright SC, Katz I, Tarlo S, Silverman F, McClean PA, et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen reSaOnses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991;338(8761):199-203.
200. Committee on the Medical Effects of Air Pollutants. *Asthma and outdoor air pollution*. London: HMSO; 1995.
201. Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewski D. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalisation in children: A bi-directional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57(1):50-5.
202. Kaur B, Anderson HR, Austin J, Burr M, Harkins LS, Strachan DP, et al. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK). *BMJ* 1998;316(7125):118-24.
203. Norbäck D, Björnsson E, Janson C, Widstrom J, Boman G. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995;52(6):388-95.
204. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway reSaOnses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994;344(8939-40):1733-6.
205. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
206. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27(11):1279-84.
207. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(7):468-75.
208. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61(10):1162-72.
209. Burney P. A diet rich in sodium may potentiate asthma. Epidemiologic evidence for a new hypothesis. *Chest* 1987;91(6 Suppl):143S-8S.
210. Burney PG. The causes of asthma--does salt potentiate bronchial activity? Discussion paper. *J R Soc Med* 1987;80(6):364-7.
211. Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(6):904-14.
212. Arden KD, Ram FS. Dietary salt reduction or exclusion for allergic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
213. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344(8919):357-62.
214. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. London: John Wiley & Sons Ltd. 2005;
215. Bede O, Suranyi A, Pinter K, Szlavik M, Gyurkovits K. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Magn Res* 2003;16(4):262-70.
216. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1355-9.

217. Hill J. Magnesium and airway reactivity. *Clin Sci* 1998;95(2):111-2.
218. Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7(2):123-9.
219. Stephensen CB. Fish oil and inflammatory disease: is asthma the next target for n-3 fatty acid supplements? *Nutr Rev* 2004;62(12):486-9.
220. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
221. Allam MF, Lucane RA. Selenium supplementation for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.
222. Pearson PJ, Lewis SA, Britton J, Fogarty A. Vitamin E supplements in asthma: a parallel group randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2004;59(8):652-6.
223. Ram FS, Rowe BH, Kaur B. Vitamin C supplementation for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.
224. Butland BK, Strachan DP, Anderson HR. Fresh fruit intake and asthma symptoms in young British adults: confounding or effect modification by smoking? *Eur Respir J* 1999;13(4):744-50.
225. Carey IM, Strachan DP, Cook DG. Effects of changes in fresh fruit consumption on ventilatory function in healthy British adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):728-33.
226. Cook DG, Carey IM, Whincup PH, Papacosta O, Chirico S, Bruckdorfer KR, et al. Effect of fresh fruit consumption on lung function and wheeze in children. *Thorax* 1997;52(7):628-33.
227. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(3):436-43.
228. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003;158(6):576-84.
229. Heinrich J, Holscher B, Bolte G, Winkler G. Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* 2001;17(3):395-402.
230. Strachan DP, Cox BD, Erzinclioglu SW, Walters DE, Whichelow MJ. Ventilatory function and winter fresh fruit consumption in a random sample of British adults. *Thorax* 1991;46(9):624-9.
231. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-9.
232. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial reSaOnsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax*. 2002;57(12):1028-33.
233. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):897-909.
234. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P, Community E. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002;32(6):831-7.
235. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827-32.
236. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(4):516-20.
237. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57(3):243-6.
238. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000;30(11):1604-10.
239. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 1997;79(3):229-33.
240. Gruber C, Illi S, Lau S, Nickel R, Forster J, Kamin W, et al. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003;111(3):282-8.
241. Gruber C, Meinlschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):177-81.

242. Henderson J, North K, Griffiths M, Harvey I, Golding J. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. The Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. *BMJ* 1999;318(7192):1173-6.
243. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):734-8.
244. Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;88(6):584-91.
245. Arian C, Bahceciler NN, Deniz G, Akdis M, Akkoc T, Akdis CA, et al. Bacillus Calmette-Guerin-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy* 2004;34(3):398-405.
246. Tsai JJ, Peng HJ, Shen HD. Therapeutic effect of Bacillus Calmette-Guerin with allergen on human allergic asthmatic patients. *Journal of Microbiology, Immunology & Infection*. 2002;35(2):99-102.
247. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998;351(9099):326-31.
248. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2004;169(4):488-93.
249. Bueving HJ, van der Wouden JC, Raat H, Bernsen RMD, de Jongste JC, van Suijlekom-Smith LWA, et al. Influenza vaccination in asthmatic children: Effects on quality of life and symptoms. *European Respiratory Journal* 2004;24(6):925-31.
250. Hanania NA, Sockrider M, Castro M, Holbrook JT, Tonascia J, Wise R, et al. Immune reSaOnse to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2004;113(4):717-24.
251. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. London: John Wiley & Sons Ltd.
252. Steurer-Stey C, Russi EW, Steurer J. Complementary and alternative medicine in asthma: do they work? *Swiss Med Wkly* 2002;132(25-26):338-44.
253. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
254. Martin J, Donaldson AN, Villarreal R, Parmar MK, Ernst E, Higginson IJ. Efficacy of acupuncture in asthma: systematic review and meta-analysis of published data from 11 randomised controlled trials. *Eur Respir J* 2002;20(4):846-52.
255. Gruber W, Eber E, Malle-Scheid D, Pfleger A, Weinhandl E, Dorfer L, et al. Laser acupuncture in children and adolescents with exercise induced asthma. *Thorax*. 2002;57(3):222-5.
256. Malmstrom M, Ahlner J, Carlsson C, Schmekel B. No effect of Chinese acupuncture on isocapnic hyperventilation with cold air in asthmatics, measured with impulse oscillometry. *Acupuncture in Medicine*. 2002;20(2-3):66-73.
257. Blackhall K, Appleton S, Cates CJ. Ionisers for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
258. Warner JA, Marchant JL, Warner JO. A double blind trial of ionisers in children with asthma sensitive to the house dust mite. *Thorax* 1993;48(4):330-3.
259. Holloway E, Ram FSF. Breathing exercises for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
260. Singh V, Wisniewski A, Britton J, Tattersfield A. Effect of yoga breathing exercises (pranayama) on airway reactivity in subjects with asthma. *Lancet* 1990;335(8702):1381-3.
261. Cooper S, Osborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(8):674-9.
262. McHugh P, Aitcheson F, Duncan B, Houghton F. Buteyko breathing technique for asthma: An effective intervention. *N Z Med J* 2003;116(1187):U710.
263. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust* 1998;169(11-12):575-8.
264. Opat AJ, Cohen MM, Bailey MJ, Abramson MJ. A clinical trial of the Buteyko Breathing Technique in asthma as taught by a video. *J Asthma* 2000;37(7):557-64.
265. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. *Thorax* 2000;55(11):925-9.
266. Chan CK, Kuo ML, Shen JJ, See LC, Chang HH, Huang JL. Ding Chuan Tang, a Chinese herb decoction, could improve airway hyperresponsiveness in stabilized asthmatic children: a randomized, double-blind clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17(5):316-22.

267. Hsu CH, Lu CM, Chang TT. Efficacy and safety of modified Mai-Men-Dong-Tang for treatment of allergic asthma. *Pediatric Allergy & Immunology* 2005;16(1):76-81.
268. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
269. White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax* 2003;58(4):317-21.
270. Huntley A, White AR, Ernst E. Relaxation therapies for asthma: a systematic review. *Thorax* 2002;57(2):127-31.
271. Hondras MA, Linde K, Jones AP. Manual therapy for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
272. Panton J, Barley EA. Family therapy for asthma in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. London: John Wiley & Sons Ltd.
273. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of asthma in adults. Newcastle upon Tyne:: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research; 1999.
274. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.2: ipratropium bromide. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
275. Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, Frost CD, Crompton GK, Barnes PJ, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. *Lancet* 2000;355(9216):1675-9.
276. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
277. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.1: inhaled short acting beta 2 agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
278. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4a: inhaled corticosteroid vs theophylline. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
279. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4c: inhaled corticosteroid vs leukotriene receptor antagonists. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
280. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
281. Adams NP, Bestall JB, Jones PW. Inhaled beclometasone versus placebo for chronic asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
282. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):452-7.
283. Carlsen KCL SS, Kamin W, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med* 2005;99(11):1393-402.
284. Teper AM CA, Kofman CD, et al. Effects of Inhaled Fluticasone Propionate in Children Less Than 2 Years Old with Recurrent Wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2004;37(2):111-5.
285. Teper AM KC, Szulman GA, et al. . Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):587-90.
286. Bisgaard H AD, Milanowski J, et al. . Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004;113(2):e87-94.
287. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial.[comment]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
288. Pauwels RA PS, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
289. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.7: high dose step-down. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
290. Hodges IGC, Netherway TA. Once-daily fluticasone propionate is as effective as twice-daily treatment in stable, mild-to-moderate childhood asthma. *Clin Drug Invest*. 2005;25(1):13-22.
291. Ram FS, Jones A, Fay JK. Primary care based clinics for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
292. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000;106(1):E8.

293. Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ, McGovern V, McNaboe J, Shields MD. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Arch Dis Child* 2004;89(8):713-6.
294. Bernstein D AD. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98(2):118-27.
295. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.25:budesonide vs beclometasone. Edinburgh: 2002. Available from url:<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
296. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.15: mometasone furoate dry powder inhalation evidence. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
297. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100(5):785-94.
298. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Gyori Z, Rybacki C, Middle MV, et al. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19(6):404-12.
299. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi JM, Awad N, Boss H, Hellbardt S, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 microg QD and budesonide 200 microg BID in adults with persistent asthma: a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin Ther* 2005;27(11):1752-63.
300. Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, Laforce C, Kundu S, Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1206-12.
301. Szeffler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005;128(3):1104-14.
302. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60(4):282-7.
303. Salmeterol (Severant) and formoterol (Oxis) in asthma management. *Curr Probl Pharmacovigilanc* 2003;29(5).
304. Edwards A SM. The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade) in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1993;6(1):35-41.
305. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.24a: Other preventor therapies - Chromones in children aged 5-12. Edinburgh: SIGN; 2005. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
306. Table 16: nedocromil and sodium cromoglycate studies not included in the nedocromil meta-analysis. In: North of England Evidence Based Guideline Development Project, editor. The primary care management of asthma in adults. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research; 1999. p.46-7.
307. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4j: Do cromones work as first line preventor in children >5 years? Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
308. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.24b: Other preventor therapies - Chromones in children aged <5. Edinburgh: SIGN; 2005. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
309. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4d: leukotriene receptor antagonists with short-acting beta-agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
310. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003;326(7390):621.
311. Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10(10):2216-24.
312. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11b: Add-on drugs for inhaled steroids: long acting or oral B2 agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
313. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11d: Add-on drugs for inhaled steroids: theophylline, beclometasone dipropionate, budesonide. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>

314. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11c: Add-on drugs for inhaled steroids: anticholinergics. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
315. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11a: Addon drugs for inhaled steroids: cromones. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
316. Becker AB, Simons FE. Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(6Pt 1):891-5.
317. Kips JC, Pauwels RA. Long-acting inhaled beta(2)-agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):923-32.
318. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.22: Combined therapy of inhaled steroids and long acting B2 agonists. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
319. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.8c: Children with poor asthma control on ICS - is addition of leukotriene receptor antagonists helpful? Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
320. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001;108(3):E48.
321. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.
322. British Thoracic Society, National Asthma Campaign, Royal College of Physicians of London in association with the General Practitioner in Asthma Group, The British Association of Accident and Emergency Medicine, The British Paediatric Respiratory Society, Royal College of Paediatrics and Child Health. The British guidelines on asthma management 1995 review and position statement. *Thorax* 1997;52(Suppl 1):S1-S21.
323. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61(5):725-36.
324. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
325. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):744-53.
326. Scicchitano. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Current Medical Research and opinions* 2004;20(9):1403-18.
327. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
328. National Osteoporosis Society. Guidance on the prevention and management of corticosteroid induced osteoporosis. Bath: National Osteoporosis Society; 1998.
329. Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W. The value of maintenance theophylline in steroid-dependent asthma. *N Engl J Med* 1981;304(2):71-5.
330. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.13a: Immunosuppressive agents. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
331. O'Driscoll BR, Ruffles SP, Ayres JG, Cochrane GM. Long term treatment of severe asthma with subcutaneous terbutaline. *Br J Dis Chest* 1988;82(4):360-7.
332. Payne D, Balfour-Lynn I, Biggart E, Bush A, Rosenthal M. Subcutaneous terbutaline in children with chronic severe asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33(5):356-61.
333. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma *N Engl J Med*. 2006;354(7):697-708.
334. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood S, Ford I, NC. T. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7399):1115.
335. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.9: Exacerbation. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
336. Reference deleted

337. Henriksen JM, Agertoft L, Pedersen S. Protective effect and duration of action of inhaled formoterol and salbutamol on exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(6):1176-82.
338. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3a: Long acting B2 agonists in exercise induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
339. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3c: Theophyllines in exercise-induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
340. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3d: Leukotriene receptor antagonists in exercise induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
341. Kelly K, SaOoner CH, Rowe BH. Nedocromil sodium versus sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
342. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3g: Oral B2 agonists for exercise induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
343. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3f: Anticholinergic therapy for exercise-induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
344. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3b: Ketotifen for exercise-induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
345. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.3e: Antihistamines for exercise-induced asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
346. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.10: Rhinitis. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
347. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.19: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
348. Wark PAB, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.
349. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.21: Aspirin intolerant asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
350. Coughlan J. Oesophagitis does not consistently improve asthma control: A systematic review. *Thorax* 2001;56(3):198-204.
351. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. London: John Wiley & Sons
352. Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5(26):1-149.
353. Cates CJ, Rowe BH, Bara A, Crilly JA. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
354. Leversha AM, Campanella SG, Aickin RP, Asher MI. Costs and effectiveness of spacer versus nebuliser in young children with moderate and severe acute asthma. *J Pediatr* 2000;136(4):497-502.
355. Closa RM, Ceballos JM, Gomez-Papi A, Galiana AS, Gutierrez C, Marti-Henneber C. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1998;26(5):344-8.
356. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2003;157(1):76-80.
357. Ram FS, Wright J, Brocklebank D, White JE. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2) agonists bronchodilators in asthma. *BMJ* 2001;323(7318):901-5.
358. Broeders M, Molema J, Hop WCJ, Vermue NA, Folgering HTM. Does the inhalation device affect the bronchodilatory dose response curve of salbutamol in asthma and chronic obstructive pulmonary disease

patients? *European Journal of Clinical Pharmacology* 2003;59(5-6):449-55.

359. Hughes DA, Woodcock A, Walley T. Review of therapeutically equivalent alternatives to short acting beta(2) adrenoceptor agonists delivered via chlorofluorocarbon-containing inhalers. *Thorax* 1999;54(12):1087-92.
360. Farmer IS, Middle M, Savic J, Perri VL, Herdman MJ. Therapeutic equivalence of inhaled beclometasone dipropionate with CFC and non-CFC (HFA 134a) propellants both delivered via the Easibreathe inhaler for the treatment of paediatric asthma. *Respir Med* 2000;94(1):57-63.
361. De Benedictis FM, Boner A, Cavagni G, Caffarelli C, Ferraro L, Cantini L. Treating asthma in children with beclometasone dipropionate: Pulvinal versus Diskhaler. *Journal of Aerosol Medicine* 2000;13(1):35-41.
362. Adams N, Cates CJ, Bestall J. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
363. Lumry W, Noveck R, Weinstein S, Barnhart F, Vandermeer A, Murray A, et al. Switching from Ventolin CFC to Ventolin HFA is well tolerated and effective in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(3):297-303.
364. Gross G, Cohen RM, Guy H. Efficacy reSaOnse of inhaled HFAalbuterol delivered via the breath-actuated Autohaler inhalation device is comparable to dose in patients with asthma. *Journal of Asthma* 2003;40(5):487-95.
365. Gustafsson P, Kallman S, Whitehead PJ. Clinical equivalence between salbutamol hydrofluoroalkane pMDI and salbutamol Turbuhaler at the same cumulative microgram doses in paediatric patients. *Respiratory Medicine* 2002;96(11):957-9.
366. Hawksworth RJ, Sykes AP, Faris M, Mant T, Lee TH. Albuterol HFA is as effective as albuterol CFC in preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2002;88(5):473-7.
367. Shapiro G, Bronsky E, Murray A, Barnhart F, VanderMeer A, Reisner C. Clinical comparability of ventolin formulated with hydrofluoroalkane or conventional chlorofluorocarbon propellants in children with asthma. *Arch Pediatr Adolescent Med* 2000;154(12):1219-25.
368. Shapiro GS, Klinger NM, Ekholm BP, Colice GL. Comparable bronchodilation with hydrofluoroalkane-134a (HFA) albuterol and chlorofluorocarbons-11/12 (CFC) albuterol in children with asthma. *Journal of Asthma* 2000;37(8):667-75.
369. Anderson PB, Langley SJ, Mooney P, Jones J, Addlestone R, Rossetti A, et al. Equivalent efficacy and safety of a new HFA-134a formulation of BDP compared with the conventional CFC in adult asthmatics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12(2):107-13.
370. Lee TL, Adler L, McLaren G, Rossetti A, Cantini L. Assessment of efficacy and systemic safety of a new chlorofluorocarbon-free formulation of inhaled beclometasone dipropionate in asthmatic children. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2001;15(3):133-43.
371. Vondra V, Sladek K, Kotasova J, Terl M, Rossetti A, Cantini L. A new HFA-134a propellant in the administration of inhaled BDP via the Jet spacer: controlled clinical trial vs the conventional CFC. *Respiratory Medicine* 2002;96(10):784-9.
372. Ederle K, Multicentre Study Group. Improved control of asthma symptoms with a reduced dose of HFA-BDP extrafine aerosol: an open-label, randomised study. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2003;7(2):45-55.
373. Fireman P, Prenner BM, Vincken W, Demedts M, Mol SJ, Cohen RM. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclometasone dipropionate extrafine aerosol. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2001;86(5):557-65.
374. Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet E, et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclometasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics*. 2002;109(6):e92.
375. Szeffler SJ, Warner J, Staab D, Wahn U, Le Bourgeois M, van Essen-Zandvliet EE, et al. Switching from conventional to extrafine aerosol beclometasone dipropionate therapy in children: a 6-month, openlabel, randomized trial. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2002;110(1):45-50.
376. Ayres JG, Millar AB, Sykes AP. Clinical efficacy and safety of fluticasone propionate 1 mg twice daily administered via a HFA 134a pressurized metered dose inhaler to patients with severe asthma. *Respiratory Medicine* 2000;94(Suppl B):S42-S50.
377. Fowler SJ, Orr LC, Sims EJ, Wilson AM, Currie GP, McFarlane L, et al. Therapeutic ratio of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon formulations of fluticasone propionate. *Chest*. 2002;122(2):618-23.

378. Langley SJ, Holden J, Derham A, Hedgeland P, Sharma RK, Woodcock A. Fluticasone propionate via the Diskhaler or hydrofluoroalkane-134a metered-dose inhaler on methacholine-induced airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2002;122(3):806-11.
379. Lyttle B, Gilles J, Panov M, Emeryk A, Wixon C. Fluticasone propionate 100 microg bid using a non-CFC propellant, HFA 134a, in asthmatic children. *Canadian Respiratory Journal* 2003;10(2):103-9.
380. Perruchoud AP, Lundback B, Yigla M, Sykes AP. Clinical efficacy and safety of fluticasone propionate 1 mg per day administered via a HFA 134a pressurized metered dose inhaler to patients with moderate to severe asthma. *Resp Med* 2000;94(Suppl B):S35-S41.
381. Accuracy of death certificates in bronchial asthma. Accuracy of certification procedures during the confidential inquiry by the British Thoracic Association. A subcommittee of the BTA Research Committee. *Thorax* 1984;39(7):505-9.
382. Bucknall CE, Slack R, Godley CC, Mackay TW, Wright SC. Scottish Confidential Inquiry into Asthma Deaths (SCIAD), 1994-6. *Thorax* 1999;54(11):978-84.
383. Burr ML, Davies BH, Hoare A, Jones A, Williamson IJ, Holgate SK, et al. A confidential inquiry into asthma deaths in Wales. *Thorax* 1999;54(11):985-9.
384. Mohan G, Harrison BD, Badminton RM, Mildenhall S, Wareham NJ. A confidential enquiry into deaths caused by asthma in an English health region: implications for general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46(410):529-32.
385. Wareham NJ, Harrison BD, Jenkins PF, Nicholls J, Stableforth DE. A district confidential enquiry into deaths due to asthma. *Thorax* 1993;48(11):1117-20.
386. Harrison BDW, Slack R, Berrill WT, Burr ML, Stableforth DE, Wright SC. Results of a national confidential enquiry into asthma deaths. *Asthma J* 2000;5(4):180-6.
387. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326(8):501-6.
388. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J* 1994;7(9):1602-9.
389. Jalaludin BB, Smith MA, Chey T, Orr NJ, Smith WT, Leeder SR. Risk factors for asthma deaths: A population-based, case-control study. *Aust NZ J Pub Health* 1999;23(6):595-600.
390. Rea HH, Scragg R, Jackson R, Beaglehole R, Fenwick J, Sutherland DC. A case-control study of deaths from asthma. *Thorax* 1986;41(11):833-9.
391. Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnston SL. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. *BMJ* 1997;314(7092):1439-41.
392. Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, Rea HH. Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: comparison with asthma deaths. *Thorax* 1993;48(11):1105-9.
393. Innes NJ, Reid A, Halstead J, Watkin SW, Harrison BD. Psychosocial risk factors in near-fatal asthma and in asthma deaths. *J R Coll Phys Lond* 1998;32(5):430-4.
394. Khot A, Evans N, Lenney W. Seasonal trends in childhood asthma in south east England. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6401):1257-8.
395. Barr RG, Woodruff PG, Clark S, Camargo CA Jr. Sudden-onset asthma exacerbations: clinical features, reSaOnse to therapy, and 2-week followup. Multicenter Airway Research Collaboration (MARC) investigators. *Eur Respir J* 2000;15(2):266-73.
396. Kolbe J, Fergusson W, Garrett J. Rapid onset asthma: a severe but uncommon manifestation. *Thorax* 1998;53(4):241-7.
397. Kolbe J, Fergusson W, Vamos M, Garrett J. Case-control study of severe life threatening asthma (SLTA) in adults: demographics, health care, and management of the acute attack. *Thorax* 2000;55(12):1007-15.
398. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Rapid-onset asthma attack: a prospective cohort study about characteristics and reSaOnse to emergency department treatment. *Chest* 2000;118(6):1547-52.
399. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1804-9.
400. Woodruff PG, Emond SD, Singh AK, Camargo CA Jr. Sudden-onset severe acute asthma: clinical features and reSaOnse to therapy. *Acad Emerg Med* 1998;5(7):695-701.
401. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Emergency management of acute asthma. Edinburgh: SIGN; 1999.
402. International consensus report on the diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication no. 92-3091, March 1992. *Eur Respir J* 1992;5(5):601-41.
403. Neville E, Gribbin H, Harrison BD. Acute severe asthma. *Respir Med* 1991;85(6):463-74.

404. Brenner B, Kohn MS. The acute asthmatic patient in the ED: to admit or discharge. *Am J Emerg Med* 1998;16(1):69-75.
405. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. Canadian asthma consensus group. *Canadian Medical Association Journal* 1999;161(11 Suppl):S1-61.
406. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989;298(6680):1068-70.
407. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
408. Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, Driver JS, Drummer OH, Forbes AB, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):12-8.
409. Robinson SM, Harrison BD, Lambert MA. Effect of a preprinted form on the management of acute asthma in an accident and emergency department. *J Accid Emerg Med* 1996;13(2):93-7.
410. Shim CS, Williams MH Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68(1):11-3.
411. Emerman CL, Cydulka RK. Effect of pulmonary function testing on the management of acute asthma. *Arch Intern Med* 1995;155(20):2225-8.
412. Standardized lung function testing. Report working party. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19(Suppl 5):1-95.
413. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995;50(2):186-8.
414. Pearson MG, Spence DP, Ryland I, Harrison BD. Value of pulsus paradoxus in assessing acute severe asthma. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BMJ* 1993;307(6905):659.
415. McFadden ER Jr, Lyons HA. Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968;278(19):1027-32.
416. Rebuck AS, Read J. Assessment and management of severe asthma. *Am J Med* 1971;51(6):788-98.
417. Jenkins PF, Benfield GF, Smith AP. Predicting recovery from acute severe asthma. *Thorax* 1981;36(11):835-41.
418. Molfino NA, Nannini LJ, Martelli AN, Slutsky AS. Respiratory arrest in near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1991;324(5):285-8.
419. Gleeson JG, Green S, Price JF. Air or oxygen as driving gas for nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 1988;63(8):900-4.
420. Douglas JG, Rafferty P, Fergusson RJ, Prescott RJ, Crompton GK, Grant IW. Nebulised salbutamol without oxygen in severe acute asthma: how effective and how safe? *Thorax* 1985;40(3):180-3.
421. McFadden ER Jr. Critical appraisal of the therapy of asthma - an idea whose time has come. *Am Rev Respir Dis* 1986;133(5):723-4.
422. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER Jr. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980;122(3):365-71.
423. Siegel D, Sheppard D, Gelb A, Weinberg PF. Aminophylline increases the toxicity but not the efficacy of an inhaled beta-adrenergic agonist in the treatment of acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(2):283-6.
424. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
425. Lin RY, Sauter D, Newman T, Sirleaf J, Walters J, Tavakol M. Continuous versus intermittent albuterol nebulization in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1847-53.
426. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 1993;22(12):1842-6.
427. Shrestha M, Bidadi K, Gourlay S, Hayes J. Continuous vs intermittent albuterol, at high and low doses, in the treatment of severe acute asthma in adults. *Chest* 1996;110(1):42-7.
428. Rowe BH, SaOoner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
429. Rowe BH, SaOoner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.

430. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
431. Hatton MQ, Vathenen AS, Allen MJ, Davies S, Cooke NJ. A comparison of 'abruptly stopping' with 'tailing off' oral corticosteroids in acute asthma. *Respir Med* 1995;89(2):101-4.
432. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CA, Carroll KB, Woodcock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993;341(8841):324-7.
433. Edmonds ML, Camargo CA, Saunders LD, Brenner BE, Rowe BH. Inhaled steroids in acute asthma following emergency department discharge (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
434. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2):365-72.
435. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-70.
436. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Emerg Med* 1999;34(1):8-18.
437. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
438. Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta2-agonists in adults with acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
439. Graham VA, Milton AF, Knowles GK, Davies RJ. Routine antibiotics in hospital management of acute asthma. *Lancet* 1982;1(8269):418-20.
440. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest* 1999;116(2):296-300.
441. Henderson SO, Acharya P, Kilagbhan T, Perez J, Korn CS, Chan LS. Use of heliox-driven nebulizer therapy in the treatment of acute asthma. *Ann Emerg Med* 1999;33(2):141-6.
442. Meduri GU, Cook TR, Turner RE, Cohen M, Leeper KV. Noninvasive positive pressure ventilation in status asthmaticus. *Chest* 1996;110(3):767-74.
443. Lim KL, Harrison BD. A criterion based audit of inpatient asthma care. Closing the feedback loop. *J R Coll Physicians Lond* 1992;26(1):71-5.
444. McFadden ER Jr, Elsanadi N, Dixon L, Takacs M, Deal EC, Boyd KK, et al. Protocol therapy for acute asthma: therapeutic benefits and cost savings. *Am J Med* 1995;99(6):651-61.
445. Goldberg R, Chan L, Haley P, Harmata-Booth J, Bass G. Critical pathway for the emergency department management of acute asthma: effect on resource utilization. *Ann Emerg Med* 1998;31(5):562-7.
446. Udawadia ZF, Harrison BD. An attempt to determine the optimal duration of hospital stay following a severe attack of asthma. *J R Coll Physicians Lond* 1990;24(2):112-4.
447. Pearson MG, Ryland I, Harrison BD. National audit of acute severe asthma in adults admitted to hospital. Standards of Care Committee, British Thoracic Society. *Qual Health Care* 1995;4(1):24-30.
448. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, Gibbs MA, Pollack CV Jr, Camargo CA Jr. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. MARC investigators. Multicenter Asthma Research Collaboration. *Chest* 1999;115(4):919-27.
449. Cowie RI, Revitt SG, Underwood MF, Field SK. The effect of a peak flow-based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112(6):1534-8.
450. Connett GJ, Lenney W. Use of pulse oximetry in the hospital management of acute asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol* 1993;15(6):345-9.
451. Geelhoed GC, Landau LI, Le Seouf PN. Evaluation of SaO₂ as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. *Ann Emerg Med* 1994;23(6):1236-41.
452. Schuh S, Johnson D, Stephens D, Callahan S, Canny G. Hospitalization patterns in severe acute asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(3):184-92.
453. Wright RO, Santucci KA, Jay GD, Steele DW. Evaluation of pre- and posttreatment pulse oximetry in acute childhood asthma. *Acad Emerg Med* 1997;4(2):114-7.
454. Brooks LJ, Cloutier MM, Afshani E. Significance of roentgenographic abnormalities in children hospitalized for asthma. *Chest* 1982;82(3):315-8.
455. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, Shelov SP, Zirprkowski M. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med* 1983;309(6):336-9.
456. McDowell KM, Chatburn RL, Myers TR,

- O'Riordan MA, Kerckmar CM. A cost-saving algorithm for children hospitalized for status asthmaticus. *Arch Paediatr Adolesc Med* 1998;152(10):977-84.
457. Schuh S, Parkin P, Rajan A, Canny G, Healy R, Rieder M, et al. High versus low-dose, frequently administered, nebulised albuterol in children with severe, acute asthma. *Pediatrics* 1989;83(4):513-8.
458. Schuh S, Reider MJ, Canny G, Pender E, Forbes T, Tan YK, et al. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. *Pediatrics* 1990;86(4):509-13.
459. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. ReSaOnse to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985;106(4):672-4.
460. Schuh S, Johnson DW, Stephens D, Callahan S, Winders P, Canny GJ. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebuliser in children with mild acute asthma. *J Pediatr* 1999;135(1):22-7.
461. Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ, Connett GJ. A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulisers to treat acute asthma in hospital. *Arch Dis Child* 1999;80(5):421-3.
462. Powell CV, Maskell GR, Marks MK, South M, Robertson CF. Successful implementation of spacer treatment guideline for acute asthma. *Arch Dis Child* 2001;84(2):142-6.
463. Khine H, Fuchs SM, Saville AL. Continuous vs intermittent nebulized albuterol for emergency management of asthma. *Acad Emerg Med* 1996;3(11):1019-24.
464. Papo MC, Frank J, Thompson AE. A prospective, randomized study of continuous versus intermittent nebulized albuterol for severe status asthmaticus in children. *Crit Care Med* 1993;21(10):1479-86.
465. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(4):586-90.
466. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997;29(2):212-7.
467. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical reSaOnses to three dosages. *Respir Med* 1998;92(3):541-6.
468. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
469. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
470. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000;343(10):689-94.
471. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergic agents and beta-2-agonists for initial treatment of acute asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
472. Goodman DC, Littenberg B, O'Connor GT, Brooks JG. Theophylline in acute childhood asthma: a meta-analysis of its efficacy. *Pediatr Pulmonol* 1996;21(4):211-8.
473. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 1998;79(5):405-10.
474. Graham V, Lasserson T, Rowe BH. Antibiotics for acute asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
475. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Paediatr Adolesc Med* 2000;154(10):979-83.
476. Stormon MO, Mellis CM, Van Asperen PP, Kilham HA. Outcome evaluation of early discharge of asthmatic children from hospital: a randomized control trial. *J Qual Clin Pract* 1999;19(3):149-54.
477. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996;155(6):512-6.
478. LeSouef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(3):212-6.
479. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000;29(4):264-9.
480. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatrica* 1993;82(6-7):547-51.
481. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ, et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992;89(1):133-7.

482. Prahl P, Petersen NT, Hornsleth A. Beta 2-agonists for the treatment of wheezy bronchitis? *Ann Allergy* 1986;57(6):439-41.
483. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990;86(3):350-6.
484. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
485. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *European Respiratory Journal* 1999;13(5):1198-208.
486. Prys-Picard CO, Campbell SM, Ayres JG, Miles JF, Niven RM, Consensus on Difficult Asthma Consortium UK. Defining and investigating difficult asthma: developing quality indicators. *Respiratory Medicine* 2006;100(7):1254-61.
487. Bratton DL, Price M, Gavin L, Glenn K, Brenner M, Gelfand EW, et al. Impact of a multidisciplinary day program on disease and healthcare costs in children and adolescents with severe asthma: a two-year followup study. *Pediatric Pulmonology* 2001;31(3):177-89.
488. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *European Respiratory Journal* 2003;22(3):478-83.
489. Weinstein AG, McKee L, Stapleford J, Faust D. An economic evaluation of short-term inpatient rehabilitation for children with severe asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology*. Vol. 1996;98(2):264-73.
490. Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: defining the problems. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(2):114-20.
491. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(4):538-44.
492. Vila G, Nollet-Clemencon C, De Blic J, Mouren-Simeoni MC, Scheinmann P. Asthma severity and psychopathology in a tertiary care department for children and adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998;7(3):137-44.
493. Wainwright NWJ, Surtees PG, Wareham NJ, Harrison BDW. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy*. 2007;62(5):554-60.
494. Wamboldt MZ, Weintraub P, Krafchick D, Wamboldt FS. Psychiatric family history in adolescents with severe asthma. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1996;35(8):1042-9.
495. Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, Cayton RM, Ayres JG. Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study. *Clinical & Experimental Allergy* 1997;27(10):1151-9.
496. Ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Bel EH, Spinhoven P. Similar psychological characteristics in mild and severe asthma. *J Psychosom Res*. 2001;50(1):7-10.
497. Wamboldt MZ, Fritz G, Mansell A, McQuaid EL, Klein RB. Relationship of asthma severity and psychological problems in children. *J Amer Acad Child Adolescent Psychiatr* 1998;37(9):943-50.
498. McQuaid EL, Kopel SJ, Nassau JH. Behavioral adjustment in children with asthma: A meta-analysis. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22(6):430-9.
499. Brown ES, Vigil L, Khan DA, Liggin JD, Carmody TJ, Rush AJ. A randomized trial of citalopram versus placebo in outpatients with asthma and major depressive disorder: a proof of concept study. *Biological psychiatry* 2005;58(11):865-70.
500. Godding V, Kruth M, Jamart J. Joint consultation for high-risk asthmatic children and their families, with pediatrician and child psychiatrist as co-therapists: model and evaluation. *Family Process* 1997;36(3):265-80.
501. Smith JR, Mildenhall S, Noble MJ, Shepstone L, Koutantji M, Mugford M, et al. The Coping with Asthma Study: a randomised controlled trial of a home based, nurse led psychoeducational intervention for adults at risk of adverse asthma outcomes. *Thorax* 2005;60(12):1003-11.
502. Smith JR, Mugford M, Holland R, Candy B, Noble MJ, Harrison BDW, et al. A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adults and children with difficult asthma. *Health Technology Assessment* 2005;9(23):iii-iv,1-167.
503. Position statement. Environmental allergen avoidance in allergic asthma. Ad Hoc Working Group on Environmental Allergens and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):203-5.
504. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulmonary Medicine* 2005;5(4).

505. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325(7361):411-4.
506. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55(5):501-4.
507. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991;324(6):359-63.
508. Chlumsky J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006;34(2):129-39.
509. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1470-5.
510. Grootendorst DC, van den Bos JW, Romeijn JJ, Veselic-Charvat M, Duiverman EJ, Vrijlandt EJ, et al. Induced sputum in adolescents with severe stable asthma. Safety and the relationship of cell counts and eosinophil cationic protein to clinical severity. *Eur Respir J* 1999;13(3):647-53.
511. Loh LC, Kanabar V, D'Amato M, Barnes NC, O'Connor BJ. Sputum induction in corticosteroid-dependant asthmatics: risks and airway cellular profile. *Asian Pacific Journal of Allergy & Immunology* 2005;23(4):189-96.
512. Tarodo de la Fuente P, Romagnoli M, Carlsson L, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Eosinophilic inflammation assessed by induced sputum in corticosteroid-dependent asthma. *Respiratory Medicine*. 1999;93(3):183-9.
513. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60(3):215-8.
514. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: A randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231-7
515. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chillingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(3):509-17.
516. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1170-4.
517. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):150-4.
518. Juniper EF, Newhouse MT. Effect of pregnancy on asthma - a systematic review and meta-analysis. In: Schatz M, Zeiger RS, Claman HC, editors. *Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy*. New York: Marcel Dekker; 1993. p.401-27.
519. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Terano KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996;51(4):411-5.
520. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988;43(1):12-8.
521. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S330-6.
522. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(2):349-53.
523. Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(4 Pt 4):964-7.
524. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. *Chest* 1990;98(2):389-92.
525. Demissie K, Breckenbridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1091-5.
526. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy-a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000;16(2):167-71.
527. Cydulka RK, Emerman CL, Schreiber D, Molander KH, Woodruff PG, Carmargo CA Jr. Acute asthma among pregnant women presenting to the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(3):887-92.

528. Department of Health. Why mothers die. Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-96. London: The Stationery Office; 1998. [cited 06 Mar 2008]. Available from url: <http://www.archive.official-documents.co.uk/document/doh/wmd/wmdhm.htm>
529. Lewis G, editor. Why mothers die 1997-1999. The fifth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1997-99. London: RCOG Press; 2001.
530. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(3):301-6.
531. Rayburn WF, Atkinson BD, Gilbert K, Turnbull GL. Short-term effects of inhaled albuterol on maternal and fetal circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(3):770-3.
532. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chillingar LM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(4):686-95.
533. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996;49(2):247-50.
534. Greenberger PA, Patterson R. Beclometasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98(4):478-80.
535. Dombrowski M, Thom E, McNellis D. Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) studies of inhaled corticosteroids during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):S356-9.
536. Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996;5(6):310-3.
537. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):392-5.
538. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest* 1995;107(3):642-7.
539. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. *Ann Allergy* 1992;68(2):123-33.
540. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56(5):335-40.
541. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Junnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62(6):385-92.
542. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998;58(1):2-5.
543. The use of newer asthma and allergy medications during pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):475-80.
544. Mabie WC, Barton JR, Wasserstrum N, Sibai BM. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1992;1(1):45-50.
545. Lao TT, Huengsburg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35(2-3):183-90.
546. Arad I, Landau H. Adrenocortical reserve of neonates born of long-term, steroid-treated mothers. *Eur J Pediatr* 1984;142(4):279-80.
547. Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 1980;93(6):905-18.
548. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Paediatr* 1985;106(6):1008-11.
549. McKenzie SA, Selley JA, Agnew JE. Secretion of prednisolone into breast milk. *Arch Dis Child* 1975;50(11):894-6.
550. Greenberger PA, Odeh YK, Frederiksen MC, Atkinson AJ Jr. Pharmacokinetics of prednisolone transfer to breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53(3):324-8.
551. Meredith S, Nordman H. Occupational asthma: measures of frequency from four countries. *Thorax* 1996;51(4):435-40.
552. Blanc PD, Toren K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors? *Am J Med* 1999;107(6):580-7.
553. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):787-97.
554. Ross DJ. Ten years of the SWORD project. Surveillance of Workrelated and Occupational Respiratory Disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29(6):750-3.

555. Hendrick DJ, Burge PS. Asthma. In: Hendrick DJ, Beckett W, Burge PS, Churg A, editors. Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention. London: WB Saunders; 2002. p.33-76.
556. Banks DE, Wang ML. Occupational asthma: „the big picture“. *Occup Med* 2000;15(2):335-58.
557. Ameille J, Pauli G, Calastreng-Crinquand A, Vervloet D, Iwatsubo Y, Popin E, et al. Reported incidence of occupational asthma in France, 1996-99: the ONAP programme. *Occup Environ Med* 2003;60(2):136-41.
558. Brhel P. Occupational respiratory diseases in the Czech Republic. *Ind Health* 2003;41(2):121-3.
559. Cortona G, Pisati G, Dellabianca A, Moscato G. Respiratory occupational allergies: the experience of the Hospital Operative Unit of Occupational Medicine in Lombardy from 1990 to 1998 [Italian]. *G Ital Med Lav Ergon* 2001;23(1):64-70.
560. Gannon PF, Burge PS. The SHIELD scheme in the West Midlands Region, United Kingdom. Midland Thoracic Society Research Group. *Br J Ind Med* 1993;50(9):791-6.
561. Hnizdo E, Esterhuizen TM, Rees D, Lalloo UG. Occupational asthma as identified by the Surveillance of Work-related and Occupational Respiratory Diseases programme in South Africa. *Clin Exp Allergy* 2001;31(1):32-9.
562. McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the United Kingdom, 1989-97. *Occup Environ Med* 2000;57(12):823-9.
563. Meyer JD, Holt DL, Cherry NM, McDonald JC. SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Oxf)* 1999;49(8):485-9.
564. Sallie BA, Ross DJ, Meredith SK, McDonald JC. SWORD '93. Surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Oxf)* 1994;44(4):177-82.
565. Toren K, Jarvholm B, Brisman J, Hagberg S, Hermansson BA, Lillienberg L. Adult-onset asthma and occupational exposures. *Scand J Work Environ Health* 1999;25(5):430-5.
566. Meredith SK, Taylor VM, McDonald JC. Occupational respiratory disease in the United Kingdom 1989: a report to the British Thoracic Society and the Society of Occupational Medicine by the SWORD project group. *Br J Ind Med* 1991;48(5):292-8.
567. Karjalainen A, Kurppa K, Martikainen R, Karjalainen J, Klaukka T. Exploration of asthma risk by occupation--extended analysis of an incidence study of the Finnish population. *Scand J Work Environ & Health* 2002;28(1):49-57.
568. Reijula K, Haahtela T, Klaukka T, Rantanen J. Incidence of occupational asthma and persistent asthma in young adults has increased in Finland. *Chest* 1996;110(1):58-61.
569. Jaakkola JJ, Piipari R, Jaakkola MS. Occupation and asthma: a populationbased incident case-control study. *Am J Epidemiol* 2003;158(10):981-7.
570. Johnson AR, Dimich-Ward HD, Manfreda J, Becklake MR, Ernst P, Sears MR, et al. Occupational asthma in adults in six Canadian communities. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2058-62.
571. Kogevinas M, Anto JM, Soriano JB, Tobias A, Burney P. The risk of asthma attributable to occupational exposures. A population-based study in Spain. Spanish Group of the European Asthma Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(1):137-43.
572. Kogevinas M, Anto JM, Sunyer J, Tobias A, Kromhout H, Burney P. Occupational asthma in Europe and other industrialised areas: a population-based study. European Community Respiratory Health Survey Study Group. *Lancet* 1999;353(9166):1750-4.
573. Lundh T, Stahlbom B, Akesson B. Dimethylethylamine in mould core manufacturing: exposure, metabolism, and biological monitoring. *Br J Ind Med* 1991;48(3):203-7.
574. Burge PS, Pantin CF, Newton DT, Gannon PF, Bright P, Belcher J, et al. Development of an expert system for the interpretation of serial peak expiratory flow measurements in the diagnosis of occupational asthma. Midlands Thoracic Society Research Group. *Occup Environ Med* 1999;56(11):758-64.
575. Bright P, Newton DT, Gannon PF, Pantin CF, Burge PS. OASYS-3: improved analysis of serial peak expiratory flow in suspected occupational asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56(3):281-8.
576. Burge PS. Occupational asthma in electronics workers caused by colophony fumes: follow-up of affected workers. *Thorax* 1982;37(5):348-53.
577. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Sensitivity and specificity of PC20 and peak expiratory flow rate in cedar asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85(3):592-8.
578. Leroyer C, Perfetti L, Trudeau C, L'Archeveque J, Chan-Yeung M, Malo JL. Comparison of serial monitoring of peak expiratory flow and FEV1 in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):827-32.
579. Liss GM, Tarlo SM. Peak expiratory flow rates in possible occupational asthma. *Chest* 1991;100(1):63-9.
580. Malo JL, Cote J, Cartier A, Boulet LP, L'Archeveque J, Chan-Yeung M. How many times per day should peak expiratory flow rates be assessed when investigating occupational asthma? *Thorax* 1993;48(12):1211-7.

581. Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3):528-32.
582. Axon EJ, Beach JR, Burge PS. A comparison of some of the characteristics of patients with occupational and non-occupational asthma. *Occup Med (Oxf)* 1995;45(2):109-11.
583. Koskela H, Taivainen A, Tukiainen H, Chan HK. Inhalation challenge with bovine dander allergens: who needs it? *Chest* 2003;124(1):383-91.
584. Malo JL, Ghezze H, L'Archeveque J, Lagier F, Perrin B, Cartier A. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma? *Am Rev Respir Dis* 1991;143(3):528-32.
585. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10(7):1513-5.
586. Ricciardi L, Fedele R, Saitta S, Tigano V, Mazzeo L, Fogliani O, et al. Occupational asthma due to exposure to iroko wood dust. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(4):393-7.
587. Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, Brumagne A, Caroyer JM, Thimpont J, Sohy C, et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(3):542-7.
588. Cote J, Kennedy S, Chan-Yeung M. Quantitative versus qualitative analysis of peak expiratory flow in occupational asthma. *Thorax* 1993;48(1):48-51.
589. Perrin B, Lagier F, L'Archeveque J, Cartier A, Boulet LP, Cote J, et al. Occupational asthma: validity of monitoring of peak expiratory flow rates and non-allergic bronchial reSaOnsiveness as compared to specific inhalation challenge. *Eur Respir J* 1992;5(1):40-8.
590. Baldwin DR, Gannon P, Bright P, Newton DT, Robertson A, Venables K, et al. Interpretation of occupational peak flow records: level of agreement between expert clinicians and Oasys-2. *Thorax* 2002;57(10):860-4.
591. Baur X, Huber H, Degens PO, Allmers H, Ammon J. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med* 1998;33(2):114-22.
592. Anees W, Huggins V, Pavord ID, Robertson AS, Burge PS. Occupational asthma due to low molecular weight agents: eosinophilic and noneosinophilic variants. *Thorax* 2002;57(3):231-6.
593. Brisman J, Lillienberg L, Belin L, Ahman M, Jarvholm B. Sensitisation to occupational allergens in bakers' asthma and rhinitis: a case-referent study. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(2):167-70.
594. Cartier A, Grammer L, Malo JL, Lagier F, Ghezze H, Harris K, et al. Specific serum antibodies against isocyanates: association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(4 Pt 1):507-14.
595. Hargreave FE, Ramsdale EH, Pugsley SO. Occupational asthma without bronchial hyperreSaOnsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(3):513-5.
596. Lemiere C, Cartier A, Malo JL, Lehrer SB. Persistent specific bronchial reactivity to occupational agents in workers with normal nonspecific bronchial reactivity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):976-80.
597. Lin FJ, Chen H, Chan-Yeung M. New method for an occupational dust challenge test. *Occup Environ Med* 1995;52(1):54-6.
598. Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F, Bergmann EM, Zachgo W, Meier-Sydow J. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. *Br J Ind Med* 1991;48(12):830-7.
599. Merget R, Dierkes A, Rueckmann A, Bergmann EM, Schultze-Werninghaus G. Absence of relationship between degree of nonspecific and specific bronchial reSaOnsiveness in occupational asthma due to platinum salts. *Eur Respir J* 1996;9(2):211-6.
600. Moscato G, Dellabianca A, Vinci G, Candura SM, Bossi MC. Toluene diisocyanate-induced asthma: clinical findings and bronchial reSaOnsiveness studies in 113 exposed subjects with work-related respiratory symptoms. *J Occup Med* 1991;33(6):720-5.
601. Tarlo SM, Broder I. Outcome of assessments for occupational asthma. *Chest* 1991;100(2):329-35.
602. Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G, Aimont P, van der Brempt X, Jamart J, et al. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):54-60.
603. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to colophony. *Thorax* 1979;34(3):308-16.
604. Burge PS, O'Brien IM, Harries MG. Peak flow rate records in the diagnosis of occupational asthma due to isocyanates. *Thorax* 1979;34(3):317-23.
605. Chan-Yeung M, Lam S, Koener S. Clinical features and natural history of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Med* 1982;72(3):411-5.
606. Merget R, Schulte A, Gebler A, Breitstadt R, Kulzer R, Berndt ED, et al. Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low-exposure areas. *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72(1):33-9.

607. Moscato G, Dellabianca A, Perfetti L, Brame B, Galdi E, Niniano R, et al. Occupational asthma: a longitudinal study on the clinical and socioeconomic outcome after diagnosis. *Chest* 1999;115(1):249-56.
608. Pisati G, Baruffini A, Zedda S. Toluene diisocyanate induced asthma: outcome according to persistence or cessation of exposure. *Br J Ind Med* 1993;50(1):60-4.
609. Rosenberg N, Garnier R, Rousselin X, Mertz R, Gervais P. Clinical and socio-professional fate of isocyanate-induced asthma. *Clin Allergy* 1987;17(1):55-61.
610. Tarlo SM, Banks D, Liss G, Broder I. Outcome determinants for isocyanate induced occupational asthma among compensation claimants. *Occup Environ Med* 1997;54(10):756-61.
611. Valentino M, Pizzichini MA, Monaco F, Governa M. Latex-induced asthma in four healthcare workers in a regional hospital. *Occup Med (Oxf)* 1994;44(3):161-4.
612. Valentino M, Rapisarda V. Course of isocyanate-induced asthma in relation to exposure cessation: longitudinal study of 50 subjects [Italian]. *G Ital Med Lav Ergon* 2002;24(1):26-31.
613. Vandenplas O, Delwiche JP, Depelchin S, Sibille Y, Vande Weyer R, Delaunois L. Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma caused by latex. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(3 Pt 1):887-91.
614. Chan-Yeung M, MacLean L, Paggiaro PL. Follow-up study of 232 patients with occupational asthma caused by western red cedar (*Thuja plicata*). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79(5):792-6.
615. Malo JL, Cartier A, Ghezze H, Lafrance M, McCants M, Lehrer SB. Patterns of improvement in spirometry, bronchial hyperresponsiveness, and specific IgE antibody levels after cessation of exposure in occupational asthma caused by snow-crab processing. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):807-12.
616. Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Brit J Ind Med* 1993;50(6):491-6.
617. Cannon J, Cullinan P, Newman Taylor A. Consequences of occupational asthma. *BMJ* 1995;311(7005):602-3.
618. Larbanois A, Jamart J, Delwiche JP, Vandenplas O. Socioeconomic outcome of subjects experiencing asthma symptoms at work. *Eur Respir J* 2002;19(6):1107-13.
619. Ross DJ, McDonald JC. Health and employment after a diagnosis of occupational asthma: a descriptive study. *Occup Med (Oxf)* 1998;48(4):219-25.
620. Ameille J, Pairon JC, Bayeux MC, Brochard P, Choudat D, Conso F, et al. Consequences of occupational asthma on employment and financial status: a follow-up study. *Eur Respir J* 1997;10(1):55-8.
621. Gannon PF, Weir DC, Robertson AS, Burge PS. Health, employment, and financial outcomes in workers with occupational asthma. *Br J Ind Med* 1993;50(6):491-6.
622. Marabini A, Dimich-Ward H, Kwan SY, Kennedy SM, Waxler-Morrison N, Chan-Yeung M. Clinical and socioeconomic features of subjects with red cedar asthma. A follow-up study. *Chest* 1993;104(3):821-4.
623. Vandenplas O, Jamart J, Delwiche JP, Evrard G, Larbanois A. Occupational asthma caused by natural rubber latex: outcome according to cessation or reduction of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):125-30.
624. Venables KM, Davison AG, Newman Taylor AJ. Consequences of occupational asthma. *Respir Med* 1989;83(5):437-40.
625. Clark NM, Gong M, Schork MA, Evans D, Roloff D, Hurwitz M, et al. Impact of education for physicians on patient outcomes. *Pediatrics* 1998;101(5):831-6.
626. Feder G, Griffiths C, Highton C, Eldridge S, Spence M, Southgate L. Do clinical guidelines introduced with practice based education improve care of asthmatic and diabetic patients? A randomised controlled trial in general practitioners in east London. *BMJ* 1995;311(7018):1473-8.
627. Battleman DS, Callahan MA, Silber S, Munoz CI, Santiago L, Abularrage J, et al. Dedicated asthma center improves the quality of care and resource utilization for pediatric asthma: a multicenter study. *Academic Emergency Medicine*. 2001;8(7):709-15.
628. Premaratne UN, Sterne JA, Marks GB, Webb JR, Azima H, Burney PG. Clustered randomised trial of an intervention to improve the management of asthma: Greenwich asthma study. *BMJ* 1999;318(7193):1251-5.
629. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Audit of the effect of a nurse run asthma clinic on workload and patient morbidity in a general practice. *Br J Gen Pract* 1991;41(347):227-31.
630. Hoskins G, Neville RG, Smith B, Clark RA. Focus on asthma. The link between nurse training and asthma outcomes. *Br J Comm Nursing* 1999;4(5):222-8.
631. Heard AR, Richards IJ, Alpers JH, Pilotto LS, Smith BJ, Black JA. Randomised controlled trial of general practice based asthma clinics. *Med J Aust* 1999;171(2):68-71.
632. Bryce FP, Neville RG, Crombie IK, Clark RA, McKenzie P. Controlled trial of an audit facilitator in diagnosis and treatment of childhood asthma in general practice. *BMJ* 1995;310(6983):838-42.

633. Dickinson J, Hutton S, Atkin A, Jones K. Reducing asthma morbidity in the community: the effect of a targeted nurse-run asthma clinic in an English general practice. *Respir Med* 1997;91(10):634-40.
634. Lindberg M, Ahlner J, Moller M, Ekstrom T. Asthma nurse practice - a resource-effective approach in asthma management. *Respir Med* 1999;93(8):584-8.
635. Sondergaard J, Andersen M, Vach K, Kragstrup J, Maclure M, Gram LF. Detailed postal feedback about prescribing to asthma patients combined with a guideline statement showed no impact: a randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;58(2):127-32.
636. Pinnock H, Bawden R, Proctor S, Wolfe S, Scullion J, Price D, et al. Accessibility, acceptability, and effectiveness in primary care of routine telephone review of asthma: pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):477-9.
637. Smeele IJ, Grol RP, van Schayck CP, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Muris JW. Can small group education and peer review improve care for patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease? *Qual Health Care* 1999;8(2):92-8.
638. Paterson C, Britten N. Organising primary health care for people with asthma: the patient's perspective. *Br J Gen Pract*. 2000;50(453):299-303.
639. Barnes G, Partridge MR. Community asthma clinics: 1993 survey of primary care by the National Asthma Task Force. *Qual Health Care* 1994;3(3):133-6.
640. Ng TP. Validity of symptom and clinical measures of asthma severity for primary outpatient assessment of adult asthma. *Br J Gen Pract* 2000;50(450):7-12.
641. Gibson PG, Wilson AJ. The use of continuous quality improvement methods to implement practice guidelines in asthma. *J Qual Clin Pract* 1996;16(2):87-102.
642. Neville RG, Hoskins G, Smith B, Clark RA. Observations on the structure, process and clinical outcomes of asthma care in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46(411):583-7.
643. Eccles M, McColl E, Steen N, Rousseau N, Grimshaw J, Parkin D, et al. Effect of computerised evidence based guidelines on management of asthma and angina in adults in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7370):941.
644. Neville R. Two approaches to effective asthma audit. *Practitioner* 1995;239(1548):203-5.
645. Jones K, Cleary R, Hyland M. Predictive value of a simple asthma morbidity index in a general practice population. *Br J Gen Pract* 1999;49(438):23-6.
646. Worrall G, Chaulk P, Freake D. The effects of clinical practice guidelines on patient outcomes in primary care: a systematic review. *Canadian Medical Association Journal* 1997;156(12):1705-12.
647. Effectiveness of routine self monitoring of peak flow in patients with asthma. Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). *BMJ* 1994;308(6928):564-7.
648. Bernstein C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Integrated care for asthma: a clinical, social, and economic evaluation. Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). *BMJ* 1994;308(6928):559-64.
649. Osman LM, Abdalla MI, Russell IT, Fiddes J, Friend JA, Legge JS, et al. Integrated care for asthma: matching care to the patient. *Eur Respir J* 1996;9(3):444-8.
650. Buckingham K, Drummond N, Cameron I, Meldrum P, Douglas G. Costing shared care. *Health Serv Manage* 1994;90(2):22-5.
651. Bernstein C, Bjorkman I, Caramona M, Crealey G, Frokjaer B, Grundberger E, et al. Improving the well-being of elderly patients via community pharmacy-based provision of pharmaceutical care: a multicentre study in seven European countries. *Drugs & Aging* 2001;18(1):63-77.
652. Schulz M, Verheyen F, Muhlig S, Muller JM, Muhlbaier K, Knop-Schneickert E, et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2001;41(6):668-76.
653. Cordina M, McElnay JC, Hughes CM. Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma. *Pharmacotherapy*. 2001;21(10):1196-203.
654. Burr ML, Verrall C, Kaur B. Social deprivation and asthma. *Respir Med* 1997;91(10):603-8.
655. Rona RJ. Asthma and poverty. *Thorax* 2000;55(3):239-44.
656. Carey OJ, Cookson JB, Britton J, Tattersfield AE. The effect of lifestyle on wheeze, atopy, and bronchial hyperreactivity in Asian and white children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):537-40.
657. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 1996;25(2):388-93.
658. Griffiths C, Kaur G, Gantley M, Feder G, Hillier S, Goddard J, et al. Influences on hospital admission for asthma in south Asian and white adults: qualitative interview study. *BMJ* 2001;323(7319):962-6.
659. Evans D, Mellins R, Lobach K, Ramos-Bonoan C, Pinkett-Heller M, Wiesemann S, et al. Improving care for minority children with asthma: professional education in public health clinics. *Pediatrics* 1997;99(2):157-64.

660. Higgins BG, Britton JR. Geographical and social class effects on asthma mortality in England and Wales. *Respir Med* 1995;89(5):341-6.
661. Mowat DHR, McCowan C, Neville RG, Crombie IK, Thomas G, Ricketts IW, et al. Socio-economic status and childhood asthma. *Asthma Gen Pract* 1998;6(1):9-11.
662. Partridge MR. In what way may race, ethnicity or culture influence asthma outcomes? *Thorax* 2000;55(3):175-6.
663. Williams MV, Baker DW, Honig EG, Lee TM, Nowlan A. Inadequate literacy is a barrier to asthma knowledge and self-care. *Chest* 1999;114(4):1008-15.
664. Griffiths C, Naish J, Sturdy P, Pereira F. Prescribing and hospital admissions for asthma in east London. *BMJ* 1996;312(7029):481-2.
665. Gibson PG, Henry RL, Vimpani GV, Halliday J. Asthma knowledge, attitudes, and quality of life in adolescents. *Arch Dis Child* 1995;73(4):321-6.
666. Neville RG, McCowan C, Hoskins G, Thomas G. Cross-sectional observations on the natural history of asthma. *Br J Gen Pract* 2001;51(466):361-5.
667. Dyer CA, Hill SL, Stockley RA, Sinclair AJ. Quality of life in elderly subjects with a diagnostic label of asthma from general practice registers. *Eur Respir J* 1999;14(1):39-45.
668. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest* 1999;116(3):603-13.
669. Bucknall CE, Robertson C, Moran F, Stevenson RD. Management of asthma in hospital: a prospective audit. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6637):1637-9.
670. Vollmer WM, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Wilkins J, Buist AS, et al. Specialty differences in the management of asthma. A crosssectional assessment of allergists' patients and generalists' patients in a large HMO. *Arch Intern Med* 1997;157(11):1201-8.
671. Grant C, Nicholas R, Moore L, Salisbury C. An observational study comparing quality of care in walk-in centres with general practice and NHS Direct using standardised patients. *BMJ* 2002;324(7353):1556.
672. Pearson MG, Ryland I, Harrison BD. Comparison of the process of care of acute severe asthma in adults admitted to hospital before and 1yr after the publication of national guidelines. *Respir Med* 1996;90(9):539-45.
673. Beasley R, Miles J, Fishwick D, Leslie H. Management of asthma in the hospital emergency department. *Br J Hosp Med* 1996;55(5):253-7.
674. Neville RG, Clark RC, Hoskins G, Smith B. National asthma attack audit 1991-2. General Practitioners in Asthma Group. *BMJ* 1993;306(6877):559-62.
675. Neville RG, Hoskins G, Smith B, Clark RA. How general practitioners manage acute asthma attacks. *Thorax* 1997;52(2):153-6.
676. McDermott MF, Murphy DG, Zalenski RJ, Rydman RJ, McCarren M, Marder D, et al. A comparison between emergency diagnostic and treatment unit and inpatient care in the management of acute asthma. *Arch Intern Med* 1997;157(18):2055-62.
677. Crompton GK, Grant IW. Edinburgh emergency asthma admission service. *BMJ* 1975;4(5998):680-2.
678. Madge P, McColl J, Paton J. Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study. *Thorax* 1997;52(3):223-8.
679. Wesseldine LJ, McCarthy P, Silverman M. Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice. *Arch Dis Child* 1999;80(2):110-4.
680. Levy ML, Robb M, Allen J, Doherty C, Bland JM, Winter RJ. A randomized controlled evaluation of specialist nurse education following accident and emergency department attendance for acute asthma. *Respir Med* 2000;94(9):900-8.
681. Smith E, Alexander V, Booker C, McCowan C, Ogston S, Mukhopadhyay S. Effect of hospital asthma nurse appointment on inpatient asthma care. *Respir Med* 2000;94(1):82-6.
682. Osman LM, Calder C, Godden DJ, Friend JA, McKenzie L, Legge JS, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax*. 2002;57(10):869-74.
683. Stevens CA, Wesseldine LJ, Couriel JM, Dyer AJ, Osman LM, Silverman M. Parental education and guided self-management of asthma and wheezing in the pre-school child: a randomised controlled trial.[comment]. *Thorax*. 2002;57(1):39-44.
684. Baren JM, Shofer FS, Ivey B, Reinhard S, DeGeus J, Stahmer SA, et al. A randomized, controlled trial of a simple emergency department intervention to improve the rate of primary care follow-up for patients with acute asthma exacerbations. *Annals of Emergency Medicine*. 2001;38(2):115-22.
685. Sin DD, Bell NR, Svenson LW, Man SF. The impact of follow-up physician visits on emergency readmissions for patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Am J Med*. 2002;112(2):120-5.

686. Boudreaux ED, Clark S, Camargo CA Jr. Telephone follow-up after the emergency department visit: experience with acute asthma. *Ann Emerg Med* 2000;35(6):555-63.
687. O'Brien MA, Rogers S, Jamtvedt G, Oxman AD, Odgaard-Jensen J, Kristoffersen DT, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
688. Pharmacological management of asthma. Evidence table: Audit and asthma. Edinburgh: SIGN; 2002. Available from url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>
689. Bart and the London School for Medicine and Dentistry. Centre for Health Sciences. Clinical Effectiveness Group. . Available from <http://www.ihse.qmul.ac.uk/chs/nhs/ceg/index.html>: [Accessed. 6 March. 2008.]
690. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1415-9.
691. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence of asthma education on asthma severity, quality of life and environmental control. *Can Respir J* 2000;7(5):395-400.
692. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94(3):279-87.
693. Gallefoss F, Bakke PS, Rsgaard PK. Quality of life assessment after patient education in a randomized controlled study on asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):812-7.
694. George MR, O'Dowd LC, Martin I, Lindell KO, Whitney F, Jones M, et al. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1710-6.
695. Ghosh CS, Ravindran P, Josh M, Stearns SC. Reductions in hospital use from self-management training for chronic asthmatics. *Soc Sci Med* 1998;46(8):1087-93.
696. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(2 Pt 1):353-9.
697. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, Kava T, Kiviranta K, Kuusisto P, et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ* 1996;312(7033):748-52.
698. Moudgil H, Marshall T, Honeybourne D. Asthma education and quality of life in the community: a randomised controlled study to evaluate the impact on white European and Indian subcontinent ethnic groups from socioeconomically deprived areas in Birmingham, UK. *Thorax* 2000;55(3):177-83.
699. Cicutto L, Murphy S, Coutts D, O'Rourke J, Lang G, Chapman C, et al. Breaking the access barrier: Evaluating an asthma center's efforts to provide education to children with asthma in schools. *Chest* 2005;128(4):1928-35.
700. Guendelman S, Meade K, Benson M, Chen YQ, Samuels S. Improving asthma outcomes and self-management behaviors of inner-city children: a randomized trial of the Health Buddy interactive device and an asthma diary.[comment]. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2002;156(2):114-20.
701. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial.[comment]. *BMJ*. 2001;322(7286):583-5.
702. Thoonen BP, Schermer TR, Van den BG, Molema J, Folgering H, Akkermans RP, et al. Self-management of asthma in general practice, asthma control and quality of life: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(1):30-6.
703. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
704. Greineder DK, Loane KC, Parks P. A randomized controlled trial of a pediatric asthma outreach program. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):436-40.
705. Griffiths C, Foster G, Barnes N, Eldridge S, Tate H, Begum S, et al. Specialist nurse intervention to reduce unscheduled asthma care in a deprived multiethnic area: the east London randomised controlled trial for high risk asthma (ELECTRA). *BMJ* 2004;328(7432):144.
706. Guendelman S, Meade K, Chen YQ, Benson M. Asthma control and hospitalizations among inner-city children: Results of a randomized trial. *Telemedicine Journal & E Health* 2004;10(2):235-44.
707. Liu C, Feekery C. Can asthma education improve clinical outcomes? An evaluation of a pediatric asthma education program. *J Asthma* 2001;38(3):269-78.
708. Magar Y, Vervloet D, Steenhouwer F, Smaga S, Mechin H, Rocca Serra JP, et al. Assessment of a therapeutic education programme for asthma patients: „un souffle nouveau“. *Patient Education & Counseling* 2005;58(1):41-6.

709. Shames RS, Sharek P, Mayer M, Robinson TN, Hoyte EG, Gonzalez-Hensley F, et al. Effectiveness of a multicomponent self-management program in at-risk, school-aged children with asthma. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2004;92(6):611-8.
710. Urek MC, Tudoric N, Plavec D, Urek R, Koprivc-Milenovic T, Stojic M. Effect of educational programs on asthma control and quality of life in adult asthma patients. *Patient Education & Counseling* 2005;58(1):47-54.
711. Osman LM, Abdalla MI, Beattie JA, Ross SJ, Russell IT, Friend JA, et al. Reducing hospital admission through computer supported education for asthma patients. *BMJ* 1994;308(6928):568-71.
712. Yoon R, McKenzie DK, Bauman A, Miles DA. Controlled trial evaluation of an asthma education programme for adults. *Thorax* 1993;48(11):1110-6.
713. Allen RM, Jones MP, Oldenburg B. Randomised trial of an asthma self-management programme for adults. *Thorax* 1995;50(7):731-8.
714. Bartholomew LK, Gold RS, Parcel GS, Czyzewski DI, Sockrider MM, Fernandez M, et al. Watch, Discover, Think, and Act: evaluation of computer-assisted instruction to improve asthma self-management in inner-city children. *Patient Educ Couns* 2000;39(2-3):269-80.
715. Charlton I, Antoniou AG, Atkinson J, Campbell MJ, Chapman E, Mackintosh T, et al. Asthma at the interface: bridging the gap between general practice and a district general hospital. *Arch Dis Child* 1994;70(4):313-8.
716. Clark NM, Feldman CH, Evans D, Levison MJ, Wasilewski Y, Mellins care use by low income children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78(1 Pt 1):108-15.
717. Cote J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1509-14.
718. Couturaud F, Proust A, Frachon I, Dewitte JD, Oger E, Quiot JJ, et al. Education and self-management: a one-year randomized trial in stable adult asthmatic patients. *J Asthma*. 2002;39(6):493-500.
719. Cowie RL, Underwood MF, Little CB, Mitchell I, Spier S, Ford GT. Asthma in adolescents: a randomized, controlled trial of an asthma program for adolescents and young adults with severe asthma. *Canadian Respiratory Journal*. 2002;9(4):253-9.
720. Dolinar RM, Kumar V, Coutu-Wakulczyk G, Rowe BH. Pilot study of a home-based asthma health education program. *Patient Educ Couns* 2000;40(1):93-102.
721. Kauppinen R, Vilkkä V, Sintonen H, Klaukka T, Tukiainen H. Long-term economic evaluation of intensive patient education during the first treatment year in newly diagnosed adult asthma. *Respiratory Medicine*. 2001;95(1):56-63.
722. Klein JJ, van der PJ, Uil SM, Zielhuis GA, Seydel ER, van Herwaarden CL. Benefit from the inclusion of self-treatment guidelines to a selfmanagement programme for adults with asthma. *European Respiratory Journal*. 2001;17(3):386-94.
723. Marabini A, Brugnami G, Curradi F, Casciola G, Stopponi R, Pettinari L, et al. Short-term effectiveness of an asthma educational program: results of a randomized controlled trial. *Respiratory Medicine*. 2002;96(12):993-8.
724. Morice AH, Wrench C. The role of the asthma nurse in treatment compliance and self-management following hospital admission. *Respiratory Medicine*. 2001;95(11):851-6.
725. Perneger TV, Sudre P, Muntner P, Uldry C, Courteheuse C, Naef AF, et al. Effect of patient education on self-management skills and health status in patients with asthma: a randomized trial. *American Journal of Medicine*. 2002;113(1):7-14.
726. van der Palen J, Klein JJ, Zielhuis GA, van Herwaarden CL, Seydel ER. Behavioural effect of self-treatment guidelines in a self-management program for adults with asthma. *Patient Educ Couns* 2001;43(2):161-9.
727. Wilson SR, Scamagas P, German DF, Hughes GW, Lulla S, Coss S, et al. A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma. *Am J Med* 1993;94(6):564-76.
728. Lefevre F, Piper M, Weiss K, Mark D, Clark N, Aronson N. Do written action plans improve patient outcomes in asthma? An evidence-based analysis. *J Fam Pract*. 2002;51(10):842-48.
729. Sudre P, Jacquemet S, Uldry C, Perneger TV. Objectives, methods and content of patient education programmes for adults with asthma: systematic review of studies published between 1979 and 1998. *Thorax* 1999;54(8):681-7.
730. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidencebased review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
731. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. London: John Wiley & Sons Ltd.

732. Adams RJ, Boath K, Homan S, Campbell DA, Ruffin RE. A randomized trial of peak-flow and symptom-based action plans in adults with moderate-to-severe asthma. *Respirology*. 2001;6(4):297-304.
733. Ayres JG, Campbell LM. A controlled assessment of an asthma selfmanagement plan involving a budesonide dose regimen. *OPTIONS Research Group. Eur Respir J* 1996;9(5):886-92.
734. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *BMJ* 1990;301(6765):1355-9.
735. Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Henderson C, Sidora K. Symptom monitoring in childhood asthma: a randomized clinical trial comparing peak expiratory flow rate with symptom monitoring. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2002;88(3):283-91.
736. Brown JV, Bakeman R, Celano MP, Demi AS, Kobrynski L, Wilson SR. Home-based asthma education of young low-income children and their families. *J Pediatr Psychol*. 2002;27(8):677-88.
737. Colland VT. Learning to cope with asthma: a behavioural selfmanagement program for children. *Patient Educ Couns* 1993;22(3):141-52.
738. Wilson SR, Latini D, Starr NJ, Fish L, Loes LM, Page A, et al. Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma* 1996;33(4):239-54.
739. Ronchetti R, Indinnimeo L, Bonci E, Corrias A, Evans D, Hindi-Alexander M, et al. Asthma self-management programmes in a population of Italian children: a multicentric study. *Italian Study Group on Asthma Self-Management Programmes. Eur Respir J* 1997;10(6):1248-53.
740. Bailey WC, Kohler CL, Richards JM Jr, Windsor RA, Brooks CM, Gerald LB, et al. Asthma self-management: do patient education programs always have an impact? *Arch Intern Med* 1999;159(20):2422-8.
741. Glasgow NJ, Ponsonby AL, Yates R, Beilby J, Dugdale P. Proactive asthma care in childhood: general practice based randomised controlled trial. *BMJ* 2003;327(7416):659.
742. Homer C, Susskind O, Alpert HR, Owusu M, Schneider L, Rappaport LA, et al. An evaluation of an innovative multimedia educational software program for asthma management: report of a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;106(1 Pt 2):210-5.
743. Rubin DH, Leventhal JM, Sadock RT, Letovsky E, Schottland P, Clemente I, et al. Educational intervention by computer in childhood asthma: a randomized clinical trial testing the use of a new teaching intervention in childhood asthma. *Pediatrics* 1986;77(1):1-10.
744. van Es SM, Nagelkerke AF, Colland VT, Scholten RJ, Bouter LM. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. *Patient Educ Couns*. 2001;44(3):193-203.
745. Haby MM, Waters E, Roberston CF, Gibson PG, Ducharme FM. Interventions for educating children who have attended the emergency room for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
746. Klinnert MD, Liu AH, Pearson MR, Ellison MC, Budhiraja N, Robinson JL. Short-term impact of a randomized multifaceted intervention for wheezing infants in low-income families. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2005;159(1):75-82.
747. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. *From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking*. London: The Society; 1997.
748. Hand CH, Bradley C. Health beliefs of adults with asthma: toward an understanding of the difference between symptomatic and preventive use of inhaler treatment. *J Asthma* 1996;33(5):331-8.
749. Byer B, Myers, LB. Psychological correlates of adherence to medication in asthma. *Psychol Health Med* 2000;5(4):389-93.
750. Garrett J, Fenwick JM, Taylor G, Mitchell E, Rea H. Peak expiratory flow meters (PEFMs)--who uses them and how and does education affect the pattern of utilisation? *Aust N Z J Med* 1994;24(5):521-9.
751. Redline S, Wright EC, Kattan M, Kerckmar C, Weiss K. Short-term compliance with peak flow monitoring: results from a study of inner city children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1996;21(4):203-10.
752. Burkhart PV, Dunbar-Jacob JM, Fireman P, Rohay J. Children's adherence to recommended asthma self-management. *Pediatr Nurs*. 2002;28(4):409-14.
753. Kamps AW, Roorda RJ, Brand PL. Peak flow diaries in childhood asthma are unreliable. *Thorax*. 2001;56(3):180-2.
754. Berg J, Dunbar-Jacob J, Sereika SM. An evaluation of a self-management program for adults with asthma. *Clin Nurs Res* 1997;6(3):225-38.
755. Cochrane MC, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000;117(2):542-50.
756. Jonasson G, Carlsen KH, Sodal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999;14(1):150-4.

757. Braunstein GL, Trinquet G, Harper AE. Compliance with nedocromil sodium and a nedocromil sodium/salbutamol combination. Compliance Working Group. *Eur Respir J* 1996;9(5):893-8.
758. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. London: John Wiley & Sons Ltd.
759. Gibson PG, Shah S, Mamoona HA. Peer-led asthma education for adolescents: impact evaluation. *J Adolesc Health* 1998;22(1):66-72.
760. Schraa JC, Dirks JF. Improving patient recall and comprehension of the treatment regimen. *J Asthma* 1982;19(3):159-62.
761. Huss K, Salerno M, Huss RW. Computer-assisted reinforcement of instruction: effects on adherence in adult atopic asthmatics. *Res Nurs Health* 1991;14(4):259-67.
762. Rasmussen LM, Phanareth K, Nolte H, Backer V. Internet-based monitoring of asthma: A long-term, randomized clinical study of 300 asthmatic subjects. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005;115(6):1137-42.
763. Delaronde S, Peruccio DL, Bauer BJ. Improving asthma treatment in a managed care population. *Am J Manag Care*. 2005;11(6):361-8.
764. Feifer RA, Verbrugge RR, Khalid M, Levin R, O'Keefe GB, Aubert RE. Improvements in asthma pharmacotherapy and self-management: An example of a population-based disease management program. *Dis Manag Health Outcomes* 2004;12(2):93-102.
765. Homer CJ, Forbes P, Horvitz L, Peterson LE, Wypij D, Heinrich P. Impact of a quality improvement program on care and outcomes for children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(5):464-9.
766. Kemple T, Rogers C. A mailed personalised self-management plan improves attendance and increases patients' understanding of asthma. *Prim Care Respir J* 2003;12(4):110-4.
767. Berger W. Budesonide inhalation suspension for the treatment of asthma in infants and children. *Drugs* 2005;65(14):1973-89.
768. Sorkness CA, Lemanske Jr RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: The Pediatric Asthma Controller Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119(1):64-72.
769. Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;120:1043-50.
770. Chen Y-Z, Busse WW, Pedersen S, Tan W, Lamm C-J, O'Byrne PM. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) trial. *Pediatric Allergy & Immunology* 2006;17 Suppl(17):7-13.
771. Kelly A, Tang R, Becker S, Stanley CA. Poor specificity of low growth hormone and cortisol levels during fasting hypoglycemia for the diagnoses of growth hormone deficiency and adrenal insufficiency. *Pediatrics* 2008;122(3):e522-8.
772. Brémont F, Moisan V, Dutau G. Continuous subcutaneous infusion of beta 2-agonists in infantile asthma. *Pediatr Pulmonol* 1992;12(2):81-3.
773. Payne D, Balfour-Lynn IM, Biggart EA, Bush A, Rosenthal M. Subcutaneous terbutaline in children with chronic severe asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;33(5):356-61.
774. Bousquet J, P. C, N. B, R. B, S. H, S. W, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):302-8.
775. Holgate S, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-8.
776. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309-16.
777. Robertson C, Price D, Henry R et al Short course montelukast for intermittent asthma in children: A randomized controlled trial *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:323-9.
778. Reference deleted
779. Stelmach I, Grzelewski T, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2008;121(2):383-9.
780. Sturdy PM, Butland BK, Anderson HR, Ayres JG, Bland JM, Harrison BD, et al. Deaths certified as asthma and use of medical services: a national case-control study. *Thorax* 2005;60(11):909-15.

781. Harrison B, Slack R, Berrill WT, Burr ML, Stableforth DE, Wright SC. Results of a national confidential enquiry into asthma deaths. *Asthma J* 2000;5:180-6.
782. Arnold DH, Gebretsadik T, Minton PA, Higgins S, Hartert TV. Clinical measures associated with FEV1 in persons with asthma requiring hospital admission. *American Journal of Emergency Medicine* 2007;25(4):425-9.
783. British Thoracic Society. Guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63(suppl. 6):68.
784. Carruthers D, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? *Thorax* 1995;50:186-8.
785. Rodrigo G, Nannini L. Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. a meta-analysis of randomized trials. *American Journal of Emergency Medicine* 2006;24(2):217-22.
786. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2.
787. Lahn M, Bijur P, Gallagher EJ. Randomized clinical trial of intramuscular vs oral methylprednisolone in the treatment of asthma exacerbations following discharge from an emergency department. *Chest* 2004;126(2):362-8.
788. Edmonds ML, Camargo CA, Jr., Pollack CV, Jr., Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma.[update of *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD002308; PMID: 11279763]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3.
789. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006;130(5):1301-11.
790. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Journal* 2007;24(12):823-30.
791. Blitz M, Blitz S, Beasley R, Diner BM, Hughes R, Knopp JA, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4.
792. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, et al. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005;128(1):337-44.
793. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, Rowe BH. Heliox for nonintubated acute asthma patients.[update of *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD002884; PMID: 14583955]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4.
794. Rodrigo GJ, Rodrigo C, Pollack CV, Rowe B. Use of helium-oxygen mixtures in the treatment of acute asthma: a systematic review. *Chest* 2003;123(3):891-6.
795. Yen ZS, Chen SC. Best evidence topic report. Nebulised furosemide in acute adult asthma. *Emergency Medicine Journal* 2005;22(9):654-5.
796. Ram FS, Wellington S, Rowe B, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
797. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
798. Nathan JA, Pearce L, Field C, Dotesio-Eyres N, Sharples LD, Cafferty F, et al. A randomized controlled trial of follow-up of patients discharged from the hospital following acute asthma: best performed by specialist nurse or doctor? *Chest* 2006;130(1):51-7.
799. Baren JM, Boudreaux ED, Brenner BE, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, et al. Randomized controlled trial of emergency department interventions to improve primary care follow-up for patients with acute asthma. *Chest* 2006;129(2):257-65.
800. Davies G, Paton JY, Beaton SJ, Young D, Lenney W. Children admitted with acute wheeze/asthma during November 1998-2005: a national UK audit. *Arch Dis Child* 2008 93(11):952-8.
801. Cunningham S, Logan C, Lockerbie L, Dunn MJG, McMurray A, Prescott RJ. Effect of an Integrated Care Pathway on Acute Asthma/Wheeze in Children Attending Hospital: Cluster Randomized Trial. *Journal of Pediatrics* 2008;152(3):315-20.
802. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, Degim T. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2006;96(5):731-5.
803. Nelson KA, Smith SR, Trinkaus K, Jaffe DM. Pilot study of oral montelukast added to standard therapy for acute asthma exacerbations in children aged 6 to 14 years. *Pediatric emergency care* 2008;24(1):21-7.
804. Wheeler DS, Jacobs BR, Kenreigh CA, Bean JA, Hutson TK, Brilli RJ. Theophylline versus terbutaline in treating critically ill children with status asthmaticus: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatric critical care medicine* 2005;6(2):142-7.

805. Roberts G, Newsom D, Gomez K, Raffles A, Saglani S, Begent J, et al. Intravenous salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58(4):306-10.
806. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Bronchiolitis in children. Edinburgh: SIGN; 2006. (SIGN guideline 91). Available from url: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>
807. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Asthma during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2004;103(1):5-12.
808. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunology & Allergy Clinics of North America* 2006;26(1):63-80.
809. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;190(5):1201-10. (56 ref).
810. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 2003;102(4):739-52.
811. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61(2):169-76.
812. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006;194(1):120-6.
813. Lewis G, editor. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Why mothers die: the sixth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the UK. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2004.
814. Lewis G, editor. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the UK. London: Confidential Enquiry into Maternal and Child Health; 2007.
815. Campbell L, Klocke RA. Implications for the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5).
816. Templeton A, Kelman GR. Maternal blood-gases, (PAO₂--PaO₂), physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. *Br J Anaesth*. 1976;48(10):1001-4.
817. Van Hook J, Harvey CJ, Anderson GD. Effect of pregnancy on maternal oxygen saturation values: use of reflectance pulse oximetry during pregnancy. *South Med J* 1996;89(12):1188-92.
818. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359(9321):1877-90.
819. Gee J, Packer B, Millen J, Robin E. Pulmonary mechanics during pregnancy. *J Clin Invest*. 1967;46(6):945-52.
820. Izci B, Riha R, Martin S, Vennelle M, Liston W, Dundas K, et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):137-40.
821. Chambers C. Safety of asthma and allergy medications in pregnancy. *Immunology & Allergy Clinics of North America* 2006;26(1):13-28.
822. Tata L, Lewis S, McKeever T, Smith C, Doyle P, Smeeth L, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008;63(11).
823. Schatz M, Dombrowski M, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004 113(6).
824. Wilton L, Shakir SA. A post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil): its use in general practice in England. *Drug Safety* 2002;25(3):213-23.
825. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005;192(2):369-80.
826. Nelson H, Weiss S, Bleecker E, Yancey S, Dorinsky P. The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART Study Group): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129(1):15-26.
827. Perrio M, Wilton L, Shakir S. A modified prescription-event monitoring study to assess the introduction of Seretide Evohaler in England: an example of studying risk monitoring in pharmacovigilance. *Drug Saf*. 2007;30(8):681-95.
828. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, Lindmark B, Radner F, Broddene M, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;95(6):566-70.

829. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: a systematic meta-analysis review. *Human & Experimental Toxicology* 2006;25(8):447-52.
830. Källén B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40(6):624-8.
831. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(6):585 e1-7; discussion 683-4, e1-7.
832. Bakhireva LN, Schatz M, Chambers CD. Effect of maternal asthma and gestational asthma therapy on fetal growth. *Journal of Asthma* 2007;44(2):71-6.
833. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA. Safety of zafirlukast: results of a postmarketing surveillance study on 7976 patients in England. *Drug Safety* 2007;30(5):419-29.
834. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided selfmanagement in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(6):606-12.
835. Burkhart PV, Rayens MK, Revelette WR, Ohlmann A, McCoy K, Shade DM, et al. Improved health outcomes with peak flow monitoring for children with asthma. *J Asthma* 2007;44(2):137-42.
836. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(6):1226-33.
837. Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2007;30(3):457-66.
838. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Group CS, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(2):93-7.
839. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(9):855-62.
840. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60(3):215-8.
841. Szefer SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372(9643):1065-72.
842. Covar RA, Szefer SJ, Zeiger RS, Sorkness CA, Moss M, Mauger DT, et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(4):741-7.
843. Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Kuntz KM, Paltiel AD. Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma. *Pediatrics* 2006;118(2):e347-55.
844. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(10):1077-82.
845. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010;36(6):1410-6.
846. Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, Strunk RC, Morgan WJ, Lemanske Jr RF, et al. Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(5):1077-82.
847. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: Effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1167-74.
848. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics* 2009;123(3):e519-25.
849. Kerwin EM, Pearlman DS, de Guia T, Carlsson LG, Gillen M, Uryniak T, et al. Evaluation of efficacy and safety of budesonide delivered via two dry powder inhalers. *Curr Med Res and Opin* 2008;24(5):1497-510.
850. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):411-6.
851. Kooi EMW, Schokker S, Marika Boezen H, de Vries TW, Vaessen-Verberne AAPH, van der Molen T, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: randomized controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(5):798-804.
852. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy* 2009;64(10):1463-71.
853. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics* 2009;123(1):353-66.

854. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(8):763-71.
855. Gappa M, Zachgo W, Von Berg A, Kamin W, Stern-Strater C, Steinkamp G, et al. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: A double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol* 2009;44(11):1132-42.
856. Morice AH, Peterson S, Beckman O, Kukova Z. Efficacy and safety of a new pressurised metered-dose inhaler formulation of budesonide/formoterol in children with asthma: a superiority and therapeutic equivalence study. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21(1):152-9.
857. Pearlman D, Qaqundah P, Matz J, Yancey SW, Stempel DA, Ortega HG. Fluticasone propionate/salmeterol and exercise-induced asthma in children with persistent asthma. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(5):429-35.
858. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(5):453-62.
859. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2010. [cited 14 January]. Available from url: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON093845>
860. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1210-6.
861. Raissy HH, Harkins M, Kelly F, Kelly HW. Pretreatment with albuterol versus montelukast for exercise-induced bronchospasm in children. *Pharmacotherapy* 2008;28(3):287-94.
862. Pedroletti C, Lundahl J, Alving K, Hedlin G. Effect of nasal steroid treatment on airway inflammation determined by exhaled nitric oxide in allergic schoolchildren with perennial rhinitis and asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(3):219-26.
863. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(1):1-5.
864. World Health Organisation. Health topics: Adolescent health. [cited 1 December]. Available from url: http://www.who.int/topics/adolescent_health/en
865. English A, Park MJ, Shafer MA, Kreipe RE, D'Angelo LJ. Health care reform and adolescents-an agenda for the lifespan: a position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2009;45(3):310-5.
866. Royal Australasian College of Physicians Paediatrics & Child Health Division. Standards for the care of children and adolescents in health services. Sydney; 2008. Available from url: www.racp.edu.au
867. Royal College of Paediatrics and Child Health. Bridging the gaps: health care for adolescents. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2003. Available from url: <http://www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr114.pdf>
868. Royal Australasian College of Physicians Joint Adolescent Health Committee. Confidential Health Care for Adolescents and Young People. 2010. [cited December 2010]. Available from url: <http://www.racp.edu.au/index.cfm?objectid=655B70C1-A0F2-D4A4-6DB6505DCA1AB937>
869. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64(6):476-83.
870. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ* 1998;316(7132):651-5.
871. Y eatts KB, Shy CM. Prevalence and consequences of asthma and wheezing in African-American and white adolescents. *J Adolesc Health* 2001;29(5):314-9.
872. Y eatts K, Davis KJ, Sotir M, Herget C, Shy C. Who gets diagnosed with asthma? Frequent wheeze among adolescents with and without a diagnosis of asthma. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):1046-54.
873. Y eatts K, Johnston Davis K, Peden D, Shy C. Health consequences associated with frequent wheezing in adolescents without asthma diagnosis. *Eur Respir J* 2003;22(5):781-6.
874. Y eatts K, Shy C, Sotir M, Music S, Herget C. Health consequences for children with undiagnosed asthma-like symptoms. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(6):540-4.
875. Abramson JM, Wollan P, Kurland M, Yawn BP. Feasibility of school-based spirometry screening for asthma. *J Sch Health* 2003;73(4):150-3.

876. Yawn BP. Asthma screening, case identification and treatment in school-based programs. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(1):23-7.
877. Henriksen AH, Tveit KH, Holmen TL, Sue-Chu M, Bjermer L. A study of the association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(3):203-8.
878. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(3):366-71.
879. Seear M, Wensley D, West N. How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? *Arch Dis Child* 2005;90(9):898-902.
880. Mallol J, Castro-Rodriguez JA. Differences in prevalence of asthma, rhinitis, and eczema between parental and self-completed questionnaires in adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(5):482-7.
881. Raat H, Mangunkusumo RT, Mohangoo AD, Juniper EF, Van Der Lei J. Internet and written respiratory questionnaires yield equivalent results for adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(4):357-61.
882. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:58.
883. Burkhart PV, Svavarsdottir EK, Rayens MK, Oakley MG, Orlygsdottir B. Adolescents with asthma: predictors of quality of life. *J Adv Nurs* 2009;65(4):860-6.
884. Reference deleted
885. Reference deleted
886. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 2003;58(3):213-20.
887. Reference deleted
888. Rodriguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(3):269-75.
889. Duse M, Donato F, Porteri V, Pirali F, Spinoni V, Tosoni C, et al. High prevalence of atopy, but not of asthma, among children in an industrialized area in North Italy: the role of familial and environmental factors--a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(3):201-8.
890. Del-Rio-Navarro B, Berber A, Blandon-Vijil V, Ramirez-Aguilar M, Romieu I, Ramirez-Chanona N, et al. Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood survey. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(4):325-33.
891. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005;40(4):316-23.
892. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child* 2003;88(2):135-8.
893. Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(2):177-84.
894. Debley JS, Redding GJ, Critchlow CW. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol* 2004;38(6):443-50.
895. Nicolai T, Pereszlenyiova-Bliznakova L, Illi S, Reinhardt D, von Mutius E. Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(4):280-3.
896. Bernard A, Nickmilder M, Voisin C. Outdoor swimming pools and the risks of asthma and allergies during adolescence. *Eur Respir J* 2008;32(4):979-88.
897. Bernard A, Carbonnelle S, de Burbure C, Michel O, Nickmilder M. Chlorinated pool attendance, atopy, and the risk of asthma during childhood. *Environ Health Perspect* 2006;114(10):1567-73.
898. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med* 2004;34(8):1465-74.
899. Richardson LP, Lozano P, Russo J, McCauley E, Bush T, Katon W. Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics* 2006;118(3):1042-51.
900. Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GS, LaBrecque JF. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood. A case-controlled study. *JAMA* 1985;254(9):1193-8.
901. Hommel KA, Chaney JM, Wagner JL, McLaughlin MS. Asthma-specific quality of life in older adolescents and young adults with long-standing asthma: the role of anxiety and depression. *J Clin Psychol Med Settings* 2002;9(3):8.
902. Powell C, Brazier A. Psychological approaches to the management of respiratory symptoms in children and adolescents. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(3):214-24.

903. Katon W, Russo J, Richardson L, McCauley E, Lozano P. Anxiety and depression screening for youth in a primary care population. *Ambul Pediatr* 2008;8(3):182-8.
904. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma* 2001;38(6):509-15.
905. Mai XM, Nilsson L, Axelson O, Braback L, Sandin A, Kjellman NI, et al. High body mass index, asthma and allergy in Swedish schoolchildren participating in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Phase II. *Acta Paediatr* 2003;92(10):1144-8.
906. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158(5):406-15.
907. Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population-based study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(5):475-81.
908. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125(4):e925-30.
909. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. London: John Wiley & Sons Ltd.
910. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(3):164-71.
911. Orbon KH, van der Gulden JW, Schermer TR, van den Nieuwenhof L, Boot CR, van den Hoogen H, et al. Vocational and working career of asthmatic adolescents is only slightly affected. *Respir Med* 2006;100(7):1163-73.
912. Gerald LB, Gerald JK, Gibson L, Patel K, Zhang S, McClure LA. Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest* 2009;135(4):911-6.
913. Precht DH, Keiding L, Madsen M. Smoking patterns among adolescents with asthma attending upper secondary schools: a community-based study. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):e562-8.
914. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raherison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004;34(7):1017-23.
915. Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, Dressel H, Windstetter D, Rzehak P, et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax* 2006;61(7):572-8.
916. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995;50(3):260-4.
917. Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, Forsberg B, Ronmark E. Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers. *Thorax* 2011;66(1):20-5.
918. Lombardi C, Gani F, Landi M, Boner A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical and therapeutic aspects of allergic asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14(6):453-7.
919. Reznik M, Ozuah PO, Franco K, Cohen R, Motlow F. Use of complementary therapy by adolescents with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(10):1042-4.
920. Juntunen-Backman K, Kajosaari M, Laurikainen K, Malinen A, Kaila M, Mustala L, et al. Comparison of Easyhaler(R) metereddose, dry powder Inhaler and a pressurised metered-dose inhaler plus spacer in the treatment of asthma in children. *Clin Drug Investig* 2002;22(2):827-35.
921. Adler LM, Anand C, Wright FG deL, Barret CF, McKeith CF, Clark IC, et al. Efficacy and tolerability of beclomethasone dipropionate delivered by a novel multidose dry powder inhaler (Clickhaler®) versus a metered-dose inhaler in children with asthma. *Current Therapeutic Research* 2001;62(11):758-69.
922. Brennan VK, Osman LM, Graham H, Critchlow A, Everard ML. True device compliance: the need to consider both competence and contrivance. *Respir Med* 2005;99(1):97-102.
923. Edgecombe K, Latter S, Peters S, Roberts G. Health experiences of adolescents with uncontrolled severe asthma. *Arch Dis Child* 2010;95(12):985-91.
924. Bratton DL, Price M, Gavin L, Glenn K, Brenner M, Gelfand EW, et al. Impact of a multidisciplinary day program on disease and healthcare costs in children and adolescents with severe asthma: a two-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol* 2001;31(3):177-89.
925. Salisbury C, Francis C, Rogers C, Parry K, Thomas H, Chadwick S, et al. A randomised controlled trial of clinics in secondary schools for adolescents with asthma. *Br J Gen Pract* 2002;52(485):988-96.
926. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2001;322(7286):583-5.
927. Joseph CL, Peterson E, Havstad S, Johnson CC, Hoerauf S, Stringer S, et al. A web-based, tailored asthma management program for urban African-American high school students. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(9):888-95.

928. Henry RL, Lough S, Mellis C. National policy on asthma management for schools. *J Paediatr Child Health* 2006;42(9):491-5.
929. Royal College of Physicians of Edinburgh Steering Group. Think Transition: developing the essential link between paediatric and adult care. Edinburgh: Royal College of Physicians of Edinburgh; 2008. Available from url: <http://www.rcpe.ac.uk/clinical-standards/documents/transition.pdf>
930. Scal P, Davern M, Ireland M, Park K. Transition to adulthood: delays and unmet needs among adolescents and young adults with asthma. *J Pediatr* 2008;152:471-5.
931. Sawyer S, Drew S, Duncan R. Adolescents with chronic disease--the double whammy. *Aust Fam Physician* 2007;36(8):622-7.
932. Cordina M, McElnay JC, Hughes CM, Fenech AG. Healthrelated issues of importance to school children with asthma – a qualitative study. *J Soc Adm Pharm* 2002;19(5):162-69.
933. Cohen R, Franco K, Motlow F, Reznik M, Ozuah PO. Perceptions and attitudes of adolescents with asthma. *J Asthma* 2003;40(2):207-11.
934. Kyngas H. Patient education: perspective of adolescents with a chronic disease. *J Clin Nurs* 2003;12(5):744-51.
935. Bender BG, Rankin A, Tran ZV, Wamboldt FS. Briefinterval telephone surveys of medication adherence and asthma symptoms in the Childhood Asthma Management Program Continuation Study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(4):382-6.
936. Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about selfmanagement. *Fam Pract* 2000;17(2):134-8.
937. Kyngas HA. Compliance of adolescents with asthma. *Nurs Health Sci* 1999;1(3):195-202.
938. Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):953-7.
939. Sawyer S, Bowes G. Caring for adolescents with asthma: do we know how to? *Med J Aust* 1996;165(9):463-4.
940. Goldenring JM, Cohen E. Getting into adolescent heads. *Contemp Pediatr* 1988;5(7):75-90.
941. Kyngas HA, Kroll T, Duffy ME. Compliance in adolescents with chronic diseases: a review. *J Adolesc Health* 2000;26(6):379-88.
942. Gerald LB, McClure LA, Mangan JM, Harrington KF, Gibson L, Erwin S, et al. Increasing adherence to inhaled steroid therapy among schoolchildren: Randomized, controlled Trial of schoolbased supervised asthma therapy. *Pediatrics* 2009;123(2):466-74.
943. Bachrach LK, Sills IN. Clinical report-bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 2011;127(1):189-94.
944. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2008. [cited 28 april]. Available from url: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON084710>
- 945 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. London: NICE; 2007 (Technology appraisal 131). [cited 8 Jun 2011]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/TA131>
- 946 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and children aged 12 years and over. London; 2008 (Technology appraisal 138). [cited 8 Jun 2011]. Available from url: <http://guidance.nice.org.uk/TA138>
- 947 Guidance on prescribing. In: The British National Formulary No. 59. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010