МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ»

КЛІНІЧНЕ ВЕДЕННЯ ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2026

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Конопкіна Людмила Іванівна	завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету, голова робочої групи;
Полянська Марина Олександрівна	старший науковий співробітник, завідувач відділення діагностик, терапії та клінічної фармакології захворювань легень державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алерголоії імені Ф.Г. Яновського НАМН України», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Дзюблик Олександр Ярославович	завідувач відділення технологій лікування державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алерголоії імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (за згодою);
Побережець Віталій Леонідович	асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, GINA Advocate (офіційний представник GINA);
Рекалова Олена Михайлівна	завідувач відділення пульмонології, клінічної алергології і імунології державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алерголоії імені Ф.Г. Яновського НАМН України» (за згодою);
Саньоцька Ірина Михайлівна	спеціалістка із питань первинної медичної допопомоги Бюро ВООЗ в Україні, лікар-терапевт та кардіолог (за згодою);
Фещенко Юрій Іванович	генеральний директор державної установи «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алерголоії імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Президент Асоціації пульмонологів України (за згодою);
Шевчук Наталія Василівна	лікар-терапевт амбулаторії загальної практики-сімейної медицини № 10 комунального некомерційного підприємства «Центр первинної медико-санітарної допомоги» Печерського району м. Києва (за згодою);
Яковенко Олег Костянтинович	завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я

державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України» (https://www.dec.gov.ua/mtd/home/).

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)

Рецензенти:

Зайков Сергій Вікторович	доктор медичних наук, професор, професор кафедри респіраторної медицини та фтизіопульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, президент ВГО "Асоціація алергологів України";
Курченко Андрій Ігорович	доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, віце-президент Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), дійсний член Європейської та Американської академій алергології та клінічної імунології.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2031 рік

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови 2
Перелік скорочень 7
Передмова мультидисциплінарної робочої групи 10
Передмова 11
Вступ 12
Методологія 14
Що нового у GINA 2025? 18
1.Визначення, опис і діагностика астми у дорослих, підлітків та дітей віком 6–11 років 23
Визначення астми 24
Опис астми 24
Встановлення первинного діагнозу 26
Диференціальна діагностика 31
Підтвердження діагнозу астми 32
Підтвердження діагнозу астми в пацієнтів, які вже отримують лікування за схемою, що включає ІКС 40
Встановлення діагнозу астми в різних контекстах 41
2.Оцінювання перебігу астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6-11 років 46
Загальна інформація 47
Оцінювання рівня контролю симптомів астми 50
Оцінювання ризику загострень у майбутньому, зниження функції легень та побічних ефектів 54
Роль показників функції легень в оцінюванні контролю астми 56
Оцінювання тяжкості астми 58
Розрізнення неконтрольованої та тяжкої астми 63
3.Принципи ведення астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6-11 років 66
Партнерство між пацієнтом і надавачем медичної допомоги 67
Довгострокова ціль ведення пацієнтів з астмою 69
Ремісія астми 70
Персоналізоване ведення пацієнтів з астмою, орієнтоване на контроль 73
Стратегії нефармакологічного лікування 81
Направлення на консультацію до фахівця 95
4.Лікарські засоби та схеми лікування астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років 98
Категорії протиастматичних лікарських засобів 101

Лікарські засоби, що містять ІКС 106
Дорослі та підлітки: шляхи лікування астми 109
Початкове лікування астми у дорослих і підлітків 110
Кроки лікування астми у дорослих та підлітків 114
Шлях 1 (пріоритетний): кроки лікування 1–4 для дорослих та підлітків, які застосовують ІКС-формотерол як засіб для полегшення симптомів 116
Шлях 2 (альтернативний): кроки лікування 1–4 для дорослих і підлітків, які застосовують БАКД або ІКС-БАКД як засіб для полегшення симптомів 129
Інші лікарські засоби для застосування у дорослих і підлітків (шляхи 1 і 2) 135
Крок 5 (за шляхами 1 і 2) для дорослих і підлітків 137
Не рекомендовані бронхолітики 141
Аналіз відповіді на лікування та коригування лікування у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років 141
Алергенспецифічна імунотерапія 148
Вакцинація 151
Інші методи терапії 152
5.Навчання самоконтролю астми з підтримкою та тренування навичок 154
Тренування навичок ефективного використання інгаляторів 154
Спільне ухвалення рішень щодо вибору інгалятора 155
Прихильність до медикаментозної терапії та дотримання інших рекомендацій 158
Отримання інформації щодо астми 162
Навчання пацієнтів самоконтролю астми з підтримкою 163
Регулярний аналіз лікування надавачем медичної допомоги або працівником у сфері охорони здоров’я з відповідною підготовкою 166
Програми для дітей на базі шкіл 167
6.Ведення астми в пацієнтів із поліморбідністю та в окремих групах пацієнтів 168
Ведення пацієнтів із поліморбідністю 168
7.Діагностика та початкове лікування дорослих із проявами астми, ХОЗЛ або обох станів 178
Цілі 179
Передумови діагностики астми та/або ХОЗЛ у дорослих пацієнтів 180
Оцінка та ведення хронічних респіраторних симптомів 182
8. Складна для лікування астма, й тяжка астма в дорослих та підлітків 189
Визначення: неконтрольована, тяжко контрольована та тяжка астма 190
Поширеність: скільки людей мають тяжку астму? 191
Важливість: вплив тяжкої астми 191

Огляд дерева рішень для оцінки та ведення пацієнтів із тяжко контрольованою та тяжкою астмою 192
Дослідження та ведення складної для лікування астми у дорослих та підлітків 198
Дослідження фенотипу тяжкої астми та розгляд небіологічних терапій..... 202
Розглянути біологічні терапії, спрямовані на запалення типу 2 207
Оцінка, ведення та моніторинг перебігу тяжкої астми 213
9. Ведення випадків погіршення перебігу та загострення астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років 217
Загальна інформація..... 219
Діагностика загострень..... 221
Самоконтроль загострень відповідно до письмового плану дій щодо астми 221
Ведення загострень астми на рівні первинної медичної допомоги (у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років)..... 230
Ведення загострень астми у відділенні невідкладної допомоги (у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років) 237
Планування виписки та подальше спостереження 246
14. Впровадження стратегій ведення астми в системи охорони здоров’я 248
Вступ..... 248
Адаптація та впровадження клінічних рекомендацій щодо ведення астми 249
Додаток А: Огляд біомаркерів типу 2 у діагностиці та лікуванні бронхіальної астми в підлітків і дорослих..... 253
Додаток В. Огляд класів лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні астми . 259
Список літератури 266

Перелік скорочень

АБЛА	алергічний бронхолегеневий аспергільоз
АЛТР	антагоніст лейкотрієнових рецепторів
Анти-IgE	антитіло до імуноглобуліну Е
Анти-IL4Rα	антитіло до рецептора інтерлейкіну-4 альфа (моноклональне антитіло)
Анти-IL5	антитіло до інтерлейкіну-5 (моноклональне антитіло)
Анти-IL5Rα	антитіло до рецептора інтерлейкіну-5 альфа (моноклональне антитіло)
Анти-ТСЛП	антитіло до тимічного стромального лімфопоетину (моноклональне антитіло)
АПФ	ангіотензинперетворювальний фермент
БА	бронхіальна астма
БАКД	бета$_2$-агоніст короткої дії
БАТД	бета$_2$-агоніст тривалої дії
БД	бронхдилататор, бронхолітик
БДП	беклометазону дипропіонат
в/в	внутрішньовенно
в/м	внутрішньом’язово
ВІЛ/СНІД	вірус імунодефіциту людини / синдром набутого імунодефіциту
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ВНД	відділення невідкладної допомоги
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров’я
ГЕРХ	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ДАІ	дозований аерозольний інгалятор
ДГЗ	дисфункція голосових зв’язок
ДІ	довірчий інтервал
ДПК	домашній пиловий кліщ
ЕГПА	еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом
ЕКГ	електрокардіографія
ЕОЗкр	кількість еозинофілів у крові
ЗАК	загальний аналіз крові
ІКС	інгаляційний кортикостероїд
КТ	комп’ютерна томографія
КНСРД	країни з низьким та середнім рівнем доходу
МХТД	антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії
НІВ	неінвазивна вентиляція легень
НПЗП	нестероїдний протизапальний препарат
ОКС	пероральний кортикостероїд
$ОФВ_1$	об’єм форсованого видиху за 1 секунду
п/ш	підшкірно
ППФС	протизапальний препарат для полегшення симптомів
ПШВ	пікова швидкість видиху

ПШІТ	підшкірна імунотерапія
РЗЗА	респіраторне захворювання, загострене аспірином (тріада Самтера)
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
РСВ	рино-сінтиціальний вірус
РСІ	рино-сінтиціальна інфекція
СЛІТ	сублігвальна імунотерапія
СПІ	сухопорошковий інгалятор (інгалятор сухого порошку)
СРБ	С-реактивний білок
ТСЛП	тимічний стромальний лімфопоетин
уд/хв	удари за хвилину
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХРСбНП	хронічний риносинусит без носових поліпів
ХРСзНП	хронічний риносинусит із носовими поліпами
ACQ	опитувальник контролю астми (Asthma Control Questionnaire)
ACT	тест контролю астми (Asthma Control Test, див. також cACT – дитячий варіант)
ANCA	антитіло до цитоплазми нейтрофілів (antineutrophil cytoplasmic antibody)
APGAR	Активність, Персистентність, Тригери, Препарати для астми, Відповідь на терапію (Activities, Persistent, triGgers, Asthma medications, Response to therapy)
ATS	Американське торакальне товариство (American Thoracic Society)
BNP	натрійуретичний пептид типу B
COVID-19	коронавірусна хвороба 2019 року
DEXA	двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія (Dual-energy X-ray absorptiometry)
DLCO	дифузійна здатність легень для оксиду вуглецю (Diffusing capacity in the lung for carbon monoxide)
ERS	Європейське респіраторне товариство (European Respiratory Society)
FeNO	фракційна концентрація оксиду азоту, що видихається (Fractional concentration of exhaled nitric oxide)
GARD	Глобальний альянс проти хронічних респіраторних захворювань
GINA	Глобальна ініціатива з астми (Global Initiative for Asthma)
GOLD	Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
GRADE	система оцінювання, розробки та впровадження клінічних рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

HFA	пропелент гідрофторалканового типу (Hydrofluoroalkane propellant)
Ig	імуноглобулін (Immunoglobulin)
IL	інтерлейкін (Interleukin)
IUATLD	Міжнародний союз боротьби з туберкульозом і хворобами легень
MART	комбінована терапія «підтримка + зняття симптомів» з ІКС-формотеролом (Maintenance-and-reliever therapy, у деяких країнах відома як SMART – single-inhaler maintenance-and-reliever therapy)
NMV/r	нірматрелвір, підсилений ритонавіром
NO_2	діоксид азоту (забруднювач повітря)
O_2	кисень
$PaCO_2$	парціальний тиск вуглекислого газу в артеріальній крові
PaO_2	парціальний тиск кисню в артеріальній крові
PICOT	Населення, Втручання, Порівняння, Результати, Час (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Time)
ppb	частинок на мільярд
QTc	скоригований інтервал QT на електрокардіограмі
SO_2	діоксид сірки (забруднювач повітря)

Передмова мультидисциплінарної робочої групи

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією документа **Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025**, що був обраний робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з бронхіальною астмою і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Члени мультидисциплінарної робочої групи звертають увагу, що в тексті адаптованої клінічної настанови відсутні рекомендації щодо діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей, оскільки на момент розробки цієї клінічної настанови наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 2021 року № 2856 затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей», розроблений на основі рекомендацій клінічної настанови «Бронхіальна астма», заснованої на доказах.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики та лікування у медичному закладі. Клінічна настанова має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, лікарських засобів та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2025

Передмова

Астма є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, що може бути в усіх вікових груп людей. Її поширеність зростає в багатьох країнах, особливо серед дітей. Хоча в деяких країнах спостерігається зниження рівня госпіталізацій і смертності від астми, вона все ще створює неприйнятний тягар для систем охорони здоров'я, суспільства, а також призводить до втрат продуктивності на роботі й у школі, особливо у випадку дитячої астми, що створює додаткові труднощі для сімей.

Глобальна ініціатива з астми (GINA) співпрацює з медичними працівниками, дослідниками, пацієнтами та представниками органів охорони здоров'я у всьому світі з 1993 року, щоб зменшити поширеність, захворюваність і смертність від астми. **Глобальний звіт про стратегію лікування та профілактики астми (GINA Strategy Report)** вперше був опублікований у 1995 році та щорічно оновлюється з 2002 року Комітетом GINA з питань науки. Він містить рекомендації для лікарів первинної ланки, фахівців та інших медичних працівників, засновані на найновіших високоякісних наукових доказах. Додаткові ресурси та матеріали доступні на сайті **www.ginasthma.org**.

GINA підтримує глобальні зусилля щодо досягнення екологічної стійкості в системі охорони здоров'я, водночас забезпечуючи баланс між клінічними та екологічними пріоритетами, з особливим акцентом на безпеку пацієнтів. Ініціатива також сприяє забезпеченню глобальної доступності безпечних, ефективних та якісних лікарських засобів для лікування астми з метою зменшення смертності та захворюваності. З 2001 року GINA започатковано відзначати **Всесвітній день боротьби з астмою**, в рамках якого рекомендується проводити місцеві й національні заходи, спрямовані на підвищення обізнаності про астму та освіту сімей і медичних працівників щодо ефективного лікування.

GINA є **незалежною організацією**, що фінансується виключно за рахунок продажу та ліцензування освітніх матеріалів. Члени Ради директорів GINA представляють різні країни світу та є лідерами в галузі досліджень астми, клінічного менеджменту, громадського здоров'я та захисту прав пацієнтів. Члени Наукового комітету GINA – це досвідчені фахівці з астми з усього світу, які постійно переглядають і систематизують наукові дані для надання сучасних рекомендацій із профілактики, діагностики та лікування астми. **Група з поширення інформації GINA (GINA Dissemination Task Group)** відповідає за популяризацію матеріалів GINA у світі. Вона співпрацює з міжнародною мережею офіційних представників серед пацієнтів і лідерів думок у сфері догляду та лікування пацієнтів з астмою (**GINA Advocates**) для впровадження освітніх програм і підтримки практики, заснованої на доказах. До персоналу GINA входять Виконавчий директор та Програмний менеджер.

Ми сподіваємося, що цей звіт стане корисним ресурсом у лікуванні астми і допоможе вам забезпечити кожному пацієнтові максимально індивідуалізовану медичну допомогу.

Вступ

Астма – це серйозна глобальна проблема охорони здоров'я, яка вражає близько 300 мільйонів людей у всьому світі та спричиняє близько 1000 смертей щодня. Більшість цих смертей трапляється в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, і більшість із них можна було б запобігти. Астма впливає на життя людей, їхню освіту, роботу та сімейне життя, особливо коли на астму хворіють діти. Поширеність астми зростає в економічно менш розвинених країнах, а вартість лікування для систем охорони здоров'я, громад і окремих осіб постійно збільшується.

Глобальна ініціатива з астми (GINA) була створена для підвищення обізнаності про астму серед медичних працівників, органів охорони здоров'я та громад, з метою покращення лікування астми та запобігання їй.

Щороку GINA публікує стратегічний звіт, що містить інформацію та рекомендації щодо астми, засновані на найновіших наукових доказах. Мета GINA – зробити ці дані доступними для всіх країн світу. Ініціатива також сприяє міжнародній співпраці в дослідженні астми.

Цілі лікування астми

Для населення загалом основна мета лікування астми – запобігти смертності від астми та зменшити її тягар для пацієнтів, сімей, громад, систем охорони здоров'я та довкілля.

Для окремих пацієнтів усіх вікових груп мета лікування астми – досягти **найкращих можливих довгострокових результатів,** а саме:

- **Довготривалий контроль симптомів астми,** що може включати:
  - Мало або відсутність симптомів астми
  - Відсутність порушень сну через астму
  - Необмежену фізичну активність
- **Мінімізація довгострокових ризиків, пов'язаних із астмою,** що може включати:
  - Відсутність загострень
  - Поліпшення або стабільну функцію легень
  - Відсутність потреби у підтримувальному прийомі пероральних кортикостероїдів (ОКС)
  - Відсутність побічних ефектів від лікарських засобів

Цілі пацієнта можуть відрізнятися від цих медичних завдань; навіть за відсутності симптомів у нього можуть виникати тяжкі або фатальні загострення, спричинені зовнішніми факторами, такими як вірусні інфекції, контакт із алергенами (при сенсибілізації) чи забруднення повітря.

Проблеми глобального лікування астми

Для медичних працівників виклики у лікуванні астми різняться залежно від регіонів і систем охорони здоров'я. Попри значні досягнення за останні 30 років

і наявність ефективних лікарських засобів, багато пацієнтів у світі досі не отримують належного лікування і не мають доступу навіть до базових медичних послуг. GINA визнає, що рекомендації зі стратегії лікування мають адаптуватися до місцевих умов та можливостей системи охорони здоров'я. Для покращення результатів лікування потрібні рекомендації, засновані на доказах, які мають бути впроваджені на національному та місцевому рівнях і інтегровані у клінічну практику. Ефективна реалізація потребує стратегії, заснованої на доказах, у якій беруть участь професійні групи, зацікавлені сторони та враховуються соціально-економічні умови. GINA є партнером Глобального альянсу проти хронічних респіраторних захворювань (GARD). Через GINA та у співпраці з GARD і Міжнародним союзом боротьби з туберкульозом і хворобами легень (IUATLD) передбачається, що суттєвий прогрес у лікуванні астми буде досягнуто протягом наступного десятиліття.

У багатьох регіонах пацієнти не мають доступу навіть до базових інгаляційних кортикостероїдів – основи лікування астми для всіх пацієнтів, незалежно від тяжкості захворювання. Лікарські засоби залишаються головним чинником у стратегії лікування, але висока вартість сучасних лікарських засобів може бути проблемою навіть у деяких країнах із високим рівнем доходу[1-3]. Найбезпечніший і найефективніший підхід до лікування астми передбачає використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) самостійно або в поєднанні з іншими засобами, залежно від рівня тяжкості захворювання.

Цей підхід, який уникає наслідків початку лікування з використання β_2-агоністів короткої дії (БАКД), передбачає застосування лише одного комбінованого лікарського засобу – інгаляційного кортикостероїду з формотеролом (ІКС–формотерол), що відповідає сучасним рекомендаціям[4, 5]. Будесонід-формотерол включено до Переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Його використання як протизапального препарату для полегшення симптомів (ППСС), рекомендоване GINA з 2019 року[6], може бути реалістичною стратегією для зменшення ризику тяжких загострень астми в країнах із низьким і середнім рівнем доходу[5].

Проблема доступу до якісних та доступних інгаляційних лікарських засобів для лікування астми тепер має стати пріоритетом для всіх зацікавлених сторін, зокрема урядів, національних систем охорони здоров'я та виробників. GINA співпрацює з IUATLD та іншими організаціями з метою розроблення резолюції Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, яка має сприяти справедливому доступу до лікарських засобів, включаючи інгаляційні засоби для дітей, підлітків і дорослих, пацієнтів з астмою[3].

Зростає глобальна стурбованість зміною клімату та її впливом на здоров'я людей, особливо у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Пропеленти, що використовуються у дозованих інгаляторах, значно підвищують вуглецевий слід, особливо при використанні БАКД (наприклад, у схемі GINA Шлях 2). Порівняно з лікуванням, що включає БАКД, підхід GINA Шлях 1 (кроки 1–2) не лише суттєво знижує ризик загострень і побічних ефектів від ОКС, але й, при використанні сухопорошкового інгалятора (СПІ), значно зменшує викиди

вуглецю[7, 87]. Для обох підходів – Шлях 1 і Шлях 2 – GINA повністю підтримує ініціативи, спрямовані на поширення використання порошкових інгаляторів, де це клінічно доцільно, а також на заміну шкідливих пропелентів на альтернативи з низьким вуглецевим викидом. Водночас важливо забезпечити безперервність постачання основних інгаляційних лікарських засобів у регіони з обмеженими ресурсами, щоб не поглиблювати вже існуючу нерівність у доступі до лікування астми[9].

Методологія

Науковий комітет GINA

Науковий комітет GINA (GINA Science Committee) був створений у 2002 році для оцінки наукових досліджень з лікування та профілактики астми, аналізу їхнього впливу на рекомендації GINA та щорічного оновлення документів. До складу комітету входять визнані міжнародні експерти з астми, які мають глибокі знання в клінічній практиці та науці. Члени запрошуються на обмежений період роботи на волонтерських засадах. Комітет має широке географічне представництво з різних регіонів світу, охоплюючи як дорослу, так і дитячу пульмонологію. Комітет зазвичай збирається тричі на рік – особисто на конференціях Американського торакального товариства (ATS) та Європейського респіраторного товариства (ERS), а також онлайн-зустрічах кожні 1–2 місяці для перегляду наукової літератури. Відомості про конфлікти інтересів членів Комітету публікуються на офіційному сайті GINA – www.ginasthma.org.

Процес оновлення та перегляду звіту GINA

Пошук літератури

Деталі доступні на сайті GINA (www.ginasthma.org/about-us/methodology). Щороку проводиться два пошуки в базі PubMed, кожен охоплює останні 18 місяців і здійснюється з використанням фільтрів, визначених Науковим комітетом. Пошук включає терміни, пов’язані з астмою, усі вікові групи, клінічні випробування, мета-аналізи та систематичні огляди. Комітет не обмежується лише дослідженнями з рандомізованим дизайном, але також розглядає реальні клінічні дані та спостережні дослідження. Для оцінки доказів використовується методологія GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)[10]. Додатково здійснюється пошук публікацій міжнародних організацій, що не індексуються в PubMed. Члени комітету також можуть повідомляти про нові рецензовані публікації, які, на їхню думку, могли бути пропущені, за умови, що стаття перекладена англійською. Завдяки цьому процесу, якщо з’являються нові суттєві дані, у звіт GINA можуть бути внесені відповідні зміни.

Систематичні огляди

Серед доказових рекомендацій щодо лікування астми, Звіт GINA є унікальним – він базується на безперервному дворічному оновленні доказів для своїх рекомендацій. GINA зазвичай не проводить і не замовляє власних систематичних оглядів за методологією GRADE через високі витрати та велику кількість питань типу PICOT, необхідних для повного практичного звіту такого масштабу, а також через те, що це обмежило б оперативність реагування

Стратегічного звіту GINA на нові докази та розробки в лікуванні астми. Втім, Науковий комітет регулярно переглядає опубліковані систематичні огляди, виконані за методологією GRADE, як частину звичайного процесу GINA. Ці рекомендації постійно розглядаються та оновлюються у разі появи нових доказів (зокрема, систематичних оглядів із застосуванням GRADE, присвячених певним темам)[11, 12].

Відбір літератури та рецензування

Після видалення дублікатів і раніше розглянутих статей кожна робота, визначена пошуком літератури, попередньо переглядається у програмі Covidence на відповідність та основну якість редакційним асистентом і принаймні двома членами Наукового комітету, які не мають конфлікту інтересів. Кожна відібрана публікація перевіряється принаймні двома членами Наукового комітету на якість і релевантність; жоден із рецензентів не може бути автором чи співавтором статті або мати конфлікт інтересів щодо неї. Статті, прийняті до публікації та доступні онлайн до виходу друкованої версії, можуть бути включені до повного рецензування, якщо доступна затверджена копія. Усі члени отримують копії резюме та повних текстів статей, а незацікавлені члени можуть залишати коментарі до публікації перед засіданням, на якому стаття буде обговорюватися. Члени оцінюють резюме та повний текст публікації, заповнюючи шаблон рецензії, у якому зазначають, чи підтримують дані наукові висновки рекомендації GINA і які зміни можуть бути потрібні. З 2020 року у шаблоні рецензії використовується контрольний список CASP (Critical Appraisal Skills Programme)[13] для оцінки систематичних оглядів. Список усіх розглянутих Науковим комітетом публікацій розміщено на вебсайті GINA (www.ginasthma.org).

Обговорення та ухвалення рішень під час засідань Наукового комітету

Кожна публікація, яка, за оцінкою принаймні одного рецензента, може вплинути на Стратегічний звіт GINA, обговорюється під час засідання Наукового комітету (віртуально або очно). Цей процес складається з трьох частин:

1. Якість і релевантність оригінальних досліджень та систематичних оглядів

Перш за все, Комітет розглядає релевантність публікації для Звіту GINA Strategy, якість дослідження, надійність отриманих результатів і інтерпретацію висновків, ґрунтуючись на відгуках рецензентів та обговоренні членів Комітету. Для систематичних оглядів враховуються оцінки за методологією GRADE, якщо вони доступні. Однак для будь-якого систематичного огляду члени GINA також незалежно оцінюють клінічну значущість поставленого в огляді питання, а також наукову та клінічну обґрунтованість включених популяцій і дизайну дослідження. У разі мережевих мета-аналізів рецензенти також розглядають доречність порівнянь (наприклад, чи враховано відмінності у вихідному ризику загострень або дозах ІКС, а також узагальнюваність отриманих результатів. Під час обговорення член комітету, який є автором дослідження (або був залучений до нього), може бути запрошений для надання уточнень або відповідей на

запитання, однак він не бере участі у голосуванні чи дискусії щодо якості та релевантності публікації.

2. Рішення про включення доказів

На цьому етапі Комітет вирішує, чи повинні результати дослідження впливати на рекомендації або твердження GINA. Рішення ухвалюються консенсусом між членами Комітету, які не мають конфлікту інтересів. Якщо член Комітету є автором або має конфлікт, він утримується від участі у відповідних рішеннях.

3. Обговорення можливих змін у Стратегічному звіті GINA

Якщо Комітет вирішує включити публікацію або її висновки до звіту, автор або неупереджений член готує текст пропонованих змін. Наступні обговорення та рішення щодо оновлень можуть відбуватися негайно або у процесі регулярного перегляду звіту в міру появи нових даних. Підхід до врегулювання конфліктів інтересів, як зазначено вище, також застосовується до членів Ради GINA, які відвідують засідання Наукового комітету. Як і у всіх попередніх стратегічних звітах GINA, рівні доказів присвоюються рекомендаціям щодо лікування, коли це доречно. Поточні критерії (таблиця А) базуються на тих, що були спочатку розроблені Національним інститутом серця, легень і крові США. Починаючи з 2019 року, GINA включає в рівень А також потужні спостережні дані, що демонструють стабільну закономірність результатів у популяції, для якої надається рекомендація, і описує цінності та переваги, враховані при формуванні основних рекомендацій. Таблицю було оновлено у 2021 році, щоб уникнути двозначності щодо позиціювання спостережних даних та систематичних оглядів.

Таблиця. Опис рівнів доказів, використаних у цьому звіті

Рівень доказів	Джерела доказів	Визначення
A	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), систематичні огляди, спостережні дослідження. Велика доказова база.	Докази отримано з кінцевих точок добре спроєктованих РКД, систематичних оглядів відповідних досліджень або спостережень, які показують послідовну закономірність результатів у популяції, для якої робиться рекомендація. Категорія А передбачає наявність великої кількості досліджень із значною кількістю учасників.
B	РКД та систематичні огляди. Обмежена доказова база.	Докази отримано з інтервенційних досліджень, які включають лише невелику кількість пацієнтів, пост-хок або субгруповий аналіз РКД чи систематичні огляди таких РКД. Категорія В застосовується, коли кількість РКД невелика, вибірка мала, або дослідження проводились у популяції, яка відрізняється

Рівень доказів	Джерела доказів	Визначення
		від цільової для рекомендації, або результати дещо суперечливі.
C	Нерандомізовані дослідження або спостереження.	Докази отримано з нерандомізованих досліджень або спостережень без послідовних результатів.
D	Експертна (панельна) оцінка.	Ця категорія використовується лише тоді, коли певні рекомендації вважалися цінними, але клінічних доказів було недостатньо для віднесення до інших категорій. Висновки базуються на клінічному досвіді або знаннях, що не відповідають зазначеним вище критеріям.

Нові терапії та показання

Стратегічний звіт GINA є глобальним документом. Оскільки регуляторні схвалення відрізняються між країнами, виробники не завжди подають реєстраційні документи у всіх державах, тому деякі рекомендації GINA можуть застосовуватись поза межами офіційного показання («off-label»). Це особливо стосується педіатрії, де для деяких захворювань рекомендації щодо лікування дітей дошкільного віку або 6–11 років часто виходять за рамки схвалених показань.

Для нових терапій

Метою GINA є забезпечити лікарів доказовими рекомендаціями щодо нових методів лікування і їхнього місця у стратегії терапії астми якомога швидше після схвалення. Інакше розрив між регуляторним схваленням і включенням у національні клінічні настанови часто заповнюється лише рекламою виробників. Для нових терапій, щодо яких GINA вважає докази безпеки й ефективності достатніми, рекомендації можуть бути видані після схвалення принаймні одним великим регуляторним органом (наприклад, EMA або FDA). Проте GINA не робить рекомендацій щодо застосування лікарських засобів чи їх використання в окремих популяціях без достатньої кількості рецензованих наукових доказів, отриманих не від регуляторів, а з наукової літератури.

Для існуючих терапій із новими схемами або для інших популяцій

Якщо з’являються нові докази, що підтверджують ефективність або безпечність застосування існуючих терапій у нових режимах або для інших груп пацієнтів, Комітет розглядає ці дані та, якщо вони задовільні, оновлює рекомендації. Оскільки звіт GINA має глобальний характер, він не визначає використання як «поза показаннями» («off-label»). Однак лікарям радять у кожному випадку оцінювати клінічні дані самостійно відповідно до місцевих професійних стандартів.

Зовнішнє рецензування

Перед публікацією кожного року Стратегічний звіт GINA проходить широке зовнішнє рецензування з боку пацієнтських адвокатів та експертів з астми первинної і спеціалізованої медичної допомоги у кількох країнах. Також здійснюється безперервне зовнішнє рецензування протягом року через зворотний зв'язок від кінцевих користувачів та зацікавлених сторін через форму контактів на вебсайті GINA.

Огляд літератури для оновлення GINA 2025

Стратегічний звіт GINA було оновлено у 2025 році після чергового дворічного перегляду літератури Науковим комітетом GINA. Пошук літератури охоплював клінічні випробування (див. вище), систематичні огляди та клінічні настанови. Було виявлено 4373 публікації, з яких 3231 становили дублікати, дослідження на тваринах, неастматичні, пілотні дослідження або протоколи – їх видалили. Загалом 317 публікацій пройшли первинний відбір за назвою та рефератом принаймні двома рецензентами, після чого 239 було відсіяно через невідповідність або низьку якість. 78 публікацій отримали повний текстовий перегляд щонайменше двома членами Наукового комітету, і 59 публікацій були детально обговорені на засіданнях комітету.

Перелік основних змін у GINA 2025 наведено нижче, а копія документа з відстеженими змінами зберігається в архіві на вебсайті GINA: www.ginasthma.org/archived-reports

Що нового у GINA 2025?

Стратегічний звіт GINA оновлено у 2025 році після чергового дворічного кумулятивного перегляду літератури Науковим комітетом GINA та широкого обговорення питань, важливих для клінічної практики й досліджень. Копія з відстеженням змін порівняно зі звітом GINA 2024 розміщена на сайті GINA.

Основні зміни

- ***Біомаркери запалення типу 2:*** Інформацію про роль біомаркерів типу 2 запалення (зокрема еозинофілів у крові та фракційної концентрації оксиду азоту, що видихається (FeNO)) у діагностиці, оцінці та лікуванні астми було зібрано з кількох розділів звіту GINA, розширено та представлено як новий ресурс у кінці звіту (додаток A). Посилання на цей ресурс також додані в різні розділи звіту. Додатково внесено інформацію про фактори, що впливають на варіабельність рівнів еозинофілів у крові та FeNO, включно з вираженою, але протилежною за напрямом, циркадною варіабельністю обох показників. Ця інформація може бути особливо корисною для клініцистів при оцінці придатності пацієнта до біологічної терапії, спрямованої на тип 2 запалення, у клінічній практиці. Водночас зазначено, що потрібна обережність під час порівняння результатів біомаркерів пацієнтів із фіксованими пороговими значеннями у клінічних умовах.
- ***Фактори ризику тяжких загострень у дорослих і підлітків:*** GINA вітає публікацію дослідження ORACLE2[14], яке підтверджує давню рекомендацію GINA про те, що при оцінці ризику майбутніх загострень у пацієнтів слід

враховувати кілька факторів, включаючи біомаркери типу 2 запалення (див. вставку 2-2B). Автори навели мета-аналіз на рівні окремих пацієнтів, у якому були оцінені фактори ризику тяжких загострень на основі даних із плацебо-груп багатьох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, включно з тими, на яких ґрунтується список факторів ризику GINA. Не вдалося оцінити ризики, пов'язані з надмірним використанням БАКД, оскільки, як виявилось, лише небагато досліджень містили дані про використання БАКД. З огляду на це, а також на високу вибірковість популяцій РКД, потрібні подібні аналізи у «реальних» популяціях пацієнтів, а також дослідження ефективності цілеспрямованих стратегій зниження ризику на основі визначених факторів. Суттєве зменшення кількості загострень астми та госпіталізацій, зафіксоване під час локдаунів COVID-19, а також під час покращення якості повітря в період проведення літніх Олімпійських ігор, є нагадуванням про те, що зовнішні та екологічні фактори також мають істотний вплив на ризик загострень астми.

- ***Вплив екстремальної погоди:*** Додано новий розділ про вплив зміни клімату та екстремальних погодних умов на людей з астмою. Зокрема, наголошено, що як спекотна, так і надзвичайно холодна погода збільшують ризик загострень астми і водночас навантажують систему охорони здоров'я.
- ***Діагностика астми у дітей віком до 5 років:*** Розділ 10 було ретельно переглянуто і оновлено педіатричними членами Наукового комітету GINA.

Найважливішою зміною є підтвердження можливості встановлення діагнозу астми у цій віковій групі, а також надання чітких рекомендацій, як це можна зробити. Подано практичний підхід до діагностики (вставка 10-1; вставка 10-2), який ґрунтується на трьох клінічних критеріях, що можна узагальнити так:

1) Рецидивні гострі епізоди свистячого дихання (з симптомами, подібними до астми, або без них між епізодами).

2) Оцінка того, що альтернативний діагноз малоймовірний як причина симптомів або ознак.

3) Швидка відповідь на лікування астми, включно з помітним покращенням симптомів через кілька хвилин після введення БАКД – у медичному закладі або вдома – чи під час діагностичної терапії протягом 2–3 місяців із застосуванням щоденного ІКС у поєднанні з БАКД за потреби.

- ***Лікування астми у дітей віком до 5 років:*** Розділ 11 було переглянуто, щоб зосередити увагу на дітях із діагнозом астми. Схему лікування оновлено відповідно до доказів ефективності, результативності та безпеки. Наразі існує небагато варіантів лікування для дітей, які мають симптоми астми ≤2 днів на тиждень і не мають історії тяжких епізодів свистячого дихання. Однак тривають кілька досліджень щодо протизапальної терапії для зняття симптомів із застосуванням низьких доз ІКС-формотеролу у дітей, зокрема й у дітей віком до 5 років і молодших.
- ***Загострення астми у дітей до 5 років:*** Розділ 12 також було переглянуто. До нього включено оновлення щодо використання сульфату магнію – додано нові докази ефективності внутрішньовенного введення магнію при помірних або тяжких загостреннях, але небулайзерний магній більше не

рекомендується. Також оновлено дозування інгаляційних лікарських засобів під час надання невідкладної допомоги. Цільовий рівень насичення киснем для дітей також було змінено з 94–98% до ≥94%, із нагадуванням (також для інших вікових груп) враховувати вплив кольору шкіри та корекцію на висоту над рівнем моря, якщо це має значення.

- ***Діагностика астми у дорослих і підлітків:*** Діагностичну схему (вставка 1-1) оновлено для більшої ясності.Варіабельність симптомів і варіабельність експіраторного повітряного потоку є двома ключовими характеристиками астми, тому оцінка функції легень залишається першим кроком для підтвердження діагнозу. Детальніша інформація про роль біомаркерів у діагностиці астми, раніше наведена у виносках і тексті, тепер додана безпосередньо до діагностичної схеми для кращої наочності. Додаткові деталі про роль біомаркерів у діагностиці наведено у новому додатку (додаток).
- ***Критерії діагностики астми:*** Ми з'ясували, що термін «варіабельне обмеження потоку видиху» (*variable expiratory airflow limitation*) у попередніх діагностичних критеріях (вставка 1-2) спричиняв певну плутанину, тому його замінено на «варіабельний потік видиху» (*variable expiratory airflow*). У пацієнтів із (нелікованою) астмою функція легень зазвичай є варіабельною, тому обмеження повітряного потоку може спостерігатися в одні моменти, але бути відсутнім в інші. GINA ніколи не мала на увазі, що обмеження повітряного потоку обов'язково має бути присутнім під час діагностичного обстеження. Роль біомаркерів у діагностиці, раніше зазначена у виносках і тексті, тепер додана до вставок 1-2 і 1-4, а також додано посилання на калькулятор варіабельності пікової швидкості видиху (ПШВ).
- ***Персоналізований підхід до лікування: Оцінка – Корекція – Перегляд:*** Цикл ведення астми («Assess–Adjust–Review», рис. 3-4), який ілюструє підхід GINA до персоналізованого менеджменту астми з 2014 року, був оновлений із новим акцентом на біомаркери. До розділу «Оцінка відповіді на лікування» додано нагадування про важливість перевірки біомаркерів, зокрема FeNO. Дослідження показали, що підвищений FeNO часто вказує на погану прихильність до терапії з ІКС. Тому GINA рекомендує перевіряти ці показники після ІКС-терапії та враховувати звичайні проблеми з технікою інгаляції.
- ***Рішення на рівні популяцій і окремих пацієнтів:*** Концепція персоналізованого менеджменту астми залишається основоположною з 2014 року. Рекомендації на рівні популяцій базуються на даних високої якості, а на рівні окремих пацієнтів – враховують фенотип, наявність коморбідностей, біомаркери та практичні аспекти. Таблицю, яка демонструє ці фактори, перетворено на оновлену схему для більшої наочності (вставка 3-4).
- ***Рекомендації щодо лікування дорослих і підлітків:***
  - Схема лікування за двома Шляхами (вставка 4-6) збережена, враховуючи обмежений доступ до комбінації ІКС-формотерол у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Шлях 1 із протизапальним лікарським засобом ІКС-формотерол залишається переважним методом лікування (якщо доступний), оскільки він значно знижує ризик тяжких загострень, системного застосування

кортикостероїдів і потреби в невідкладній допомозі, порівняно зі схемами на основі БАКД. Крім того, це простіша схема, де використовується один комбінований інгалятор (ІКС + формотерол, β_2-агоніст тривалої дії (БАТД)) для полегшення симптомів і зменшення ризику на всіх етапах лікування (1–4). Використання одного інгалятора зменшує ризик помилок у техніці інгаляції і уникає вибіркової або випадкової відмови від лікарських засобів підтримувальної терапії, які потрібні при використанні схеми Шляху 2.

- У Шляху 2, крок 4 дозу ІКС-БАТД змінено з середньої-високої на середню, що відображає довготривалу позицію Звіту щодо мінімізації впливу високих доз ІКС. Якщо потрібна висока доза ІКС-БАТД, її застосування слід обмежити 3–6 місяцями, якщо можливо.
- У вставці 4-2 добові дози флутиказону фуроату перекласифіковано як низько-середні (100 мкг) та середньо-високі (200 мкг). Це пов'язано з труднощами у порівнянні доз цього ІКС із старішими молекулами та для уникнення неясностей щодо доз ІКС-БАТД, які можна використовувати у Шляху 2, кроці 4 схеми лікування для дорослих і підлітків.
- «Інші варіанти лікування» (вставка 4-7): ефективність та/або безпечність яких мають менше доказів, ніж стандартні методи лікування, представлені у Шляхах 1 і 2, раніше були показані у сірих блоках під кожним етапом лікування. Вони відображали альтернативи до стандартного лікування на відповідному етапі (наприклад, додавання антагоніста мускаринових рецепторів тривалої дії (МХТД) на кроці 4 означало додавання МХТД до низької дози ІКС-БАТД). Однак це часто неправильно розуміли, і важливо наголосити, що направлення пацієнтів із астмою, яку тяжко лікувати, до фахівця не слід відкладати через спроби використання численних різних додаткових методів лікування. Відповідно, окремі таблиці було замінено текстом, який коротко узагальнює нефармакологічні стратегії, алерген-імунотерапію та інші варіанти контролюючої терапії, що описані в основному тексті.
- Фенотерол було додано до списку не рекомендованих бронходилататорів через підвищений ризик серцево-судинних побічних ефектів і смертності від астми.

- ***Спільне прийняття рішень щодо вибору інгалятора*:** вставка 5-1 («квіткова» схема) було оновлено, щоб уточнити послідовність урахування факторів і етап, на якому медичний працівник та пацієнт можуть розглянути відносний екологічний вплив різних типів інгаляторів. Першим кроком є вибір лікарського засобу, який найбільше підходить пацієнту. Екологічний вплив стає актуальним на індивідуальному рівні лише тоді, коли цей лікарський засіб доступний у кількох типах інгаляторів, і пацієнт уміє правильно користуватися кожним із них.
- ***Плани дій:*** Попередню таблицю з варіантами змін лікування в межах планів дій (вставка 9-2) було реорганізовано відповідно до лікувальних треків, оскільки існують суттєві відмінності у підходах до планів дій залежно від типу лікарського засобу для полегшення симптомів. Для пацієнтів, які використовують традиційне лікування на основі БАКД (Шлях 2), дозу БАКД

збільшують для зняття симптомів, проте існують лише обмежені докази того, що подвоєння або вчетверення дози підтримувального ІКС зменшує ризик розвитку тяжких загострень, про що свідчить необхідність у ОКС. Для пацієнтів, які використовують протизапальний лікарський засіб ІКС-формотерол (Шлях 1), рекомендується продовжувати звичайну підтримувальну дозу, але поступово збільшувати дозу за потреби, щоб досягти контролю над запаленням і бронхоконстрикцією. У цьому випадку існують надійні докази значного зниження ризику тяжких загострень, потреби в ОКС і необхідності термінової медичної допомоги. Попередню таблицю з варіантами зміни терапії у планах дій (вставка 9-2) реорганізовано відповідно до лікувальних треків. Для пацієнтів, які використовують традиційну схему на основі БАКД (Шлях 2), збільшення дози БАКД при симптомах є єдиним можливим варіантом. Якщо ж необхідність у системних кортикостероїдах вказує на прогресування до загострення, слід подвоїти або почетверити дозу базового контролюючого лікарського засобу. Для пацієнтів, які отримують лікування ІКС-формотеролом (Шлях 1), вони продовжують звичайну терапію, поступово збільшуючи дозу лише за потреби. Підкреслено, що така схема значно знижує ризик запалення, необхідності у системних стероїдах і госпіталізації.

- ***Лікування тяжких загострень у дорослих, підлітків і дітей 6–11 років:*** Уточнені дози БАКД у первинній допомозі та відділеннях невідкладної допомоги для запобігання надмірному використанню. Інгаляційний небулізований магній тепер більше не рекомендований.
- ***Дерево прийняття рішень при тяжкій астмі:*** Цей розділ було переглянуто та оновлено (вставки 8-2 – 8-5), включаючи реорганізацію та спрощення обстежень, що проводяться спеціалістами. Враховуючи, що під час спеціалізованих обстежень іноді виявляють, що пацієнт не має астми або що його симптоми та загострення спричинені лікувальною коморбідністю, підтвердження діагнозу тяжкої астми було перенесено на етап 5 – після первинної оцінки спеціаліста (вставка 8-3). Розділ дерева рішень, що стосується оцінки біомаркерів запалення типу 2, також уточнено – з рекомендацією повторно оцінювати низькі рівні еозинофілів у крові та/або FeNO, якщо клінічний контекст змінюється (вставка 8-3). Довгострокова ефективність і безпека біологічних терапій відтепер будуть оцінюватися протягом до 5 років, але не довше.

1. Визначення, опис і діагностика астми у дорослих, підлітків та дітей віком 6–11 років

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Що таке астма?

Астма – це гетерогенне (неоднорідне) захворювання, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Астму визначають за наявністю респіраторних симптомів в анамнезі, таких як свистячі хрипи, задишка, відчуття стискання в грудній клітці й кашель, що варіюються з плином часу та за інтенсивністю, у поєднанні з варіабельністю потоку повітря на видиху. Згодом обмеження потоку повітря може ставати стійким.

Астма зазвичай пов’язана з гіперреактивністю та запаленням дихальних шляхів, однак ці критерії не є обов’язковими або достатніми для встановлення діагнозу.

Впізнавані кластери демографічних і клінічних характеристик астми називають «клінічними фенотипами астми». Загалом клінічні фенотипи не мають сильного кореляційного зв’язку зі специфічними патологічними процесами або відповіддю на лікування. Натомість корисними є біомаркери запалення дихальних шляхів 2 типу, зокрема для оцінювання перебігу та лікування астми, яка складно піддається лікуванню, і тяжкої астми.

Як діагностують астму?

Діагноз астми ґрунтується на наявності в анамнезі типових симптомів та отриманих даних про варіабельність потоку повітря на видиху. Це має бути задокументовано за допомогою тесту на відповідь на бронхолітики («зворотність бронхіальної обструкції») або інших досліджень функції легень. Для підтвердження діагнозу астми або виключення альтернативних причин респіраторних симптомів можуть знадобитися додаткові дослідження.

Багато надавачів послуг у сфері охорони здоров’я не мають доступу до спірометрії. У такому випадку необхідно провести вимірювання ПШВ, а не покладатися лише на симптоми.

Дослідження проводять до початку лікування, якщо це можливо: рекомендовано підтвердити діагноз астми до початку лікування ІКС, оскільки після поліпшення контролю астми підтвердження діагнозу часто ускладнюється.

Для підтвердження діагнозу астми в певних групах населення, включаючи пацієнтів, які вже отримують лікування ІКС, людей старшого віку, пацієнтів, у яких кашель є єдиним симптомом (зокрема, людей із кашльовим варіантом астми), а також пацієнтів в умовах із обмеженими ресурсами, може знадобитися застосування додаткових або альтернативних стратегій. У пацієнтів із типовими симптомами астми, якщо дослідження функції легень недоступне або його результати перебувають у межах норми, діагноз астми 2 типу можна підтвердити на основі підвищення FeNO або підвищення рівня еозинофілів у крові. Однак рівні таких біомаркерів можуть також бути

підвищеними у людей з іншими захворюваннями, а нижчі рівні таких біомаркерів не виключають астму.

ВИЗНАЧЕННЯ АСТМИ

Астма – це гетерогенне (неоднорідне) захворювання, яке зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Астму визначають за наявністю респіраторних симптомів в анамнезі, таких як свистячі хрипи, задишка, відчуття стискання в грудній клітці й кашель, що варіюються з плином часу та за інтенсивністю, у поєднанні з варіабельністю потоку повітря на видиху.

Консенсусу щодо цього визначення було досягнуто на основі врахування характеристик, які є типовими для астми до початку лікування ІКС і які вирізняють її поміж інших респіраторних захворювань. Утім, обмеження потоку повітря може ставати стійким на пізніших стадіях захворювання.

ОПИС АСТМИ

Астма – це поширене хронічне респіраторне захворювання, яке вражає 1–29% населення в різних країнах[15, 16]. Астма характеризується варіабельними симптомами, що можуть включати свистячі хрипи, задишку, відчуття стискання в грудній клітці та/або кашель, а також варіабельним потоком повітря на видиху. Характерною ознакою астми є те, що як симптоми, так і потік повітря на видиху змінюються з плином часу та варіюються за інтенсивністю. Ця варіабельність часто спричинена такими чинниками, як фізичні навантаження, вплив алергенів або подразників, зміна погоди або вірусні респіраторні інфекції.

Симптоми й обмеження потоку повітря можуть минати спонтанно або у відповідь на медикаментозне лікування, а іноді можуть не спостерігатися впродовж тижнів чи місяців. І навпаки, у пацієнтів можуть траплятися епізодичні загострення (напади) астми, що можуть становити загрозу для життя та бути значним тягарем для самих пацієнтів і громади загалом. Більшість смертей від астми припадає на країни з низьким і середнім рівнями доходу[2]. Астма зазвичай пов’язана з гіперреактивністю дихальних шляхів на прямі чи непрямі подразники, а також із хронічним запаленням дихальних шляхів. Ці ознаки зазвичай зберігаються навіть за відсутності симптомів або нормальних результатів дослідження функції легень, але можуть нормалізуватися на тлі лікування.

Клінічні фенотипи астми

Астма – це гетерогенне (неоднорідне) захворювання, в основі перебігу якого можуть лежати різні патологічні процеси. Впізнавані кластери демографічних, клінічних та/або патофізіологічних характеристик часто називають «фенотипами астми»[17-20]. За винятком пацієнтів із тяжкою формою астми, не було доведено, що фенотипи мають сильну кореляцію з клінічними проявами захворювання або відповіддю на лікування. Для пацієнтів із тяжчими формами астми доступні певні методи лікування, орієнтовані на специфічний фенотип. Для розуміння

клінічної цінності класифікації астми за фенотипами потрібні додаткові дослідження.

Було ідентифіковано багато клінічних фенотипів астми[17-19]. Нижче наведено низку найпоширеніших фенотипів:

- *Алергічна астма*. Це фенотип астми, який найпростіше розпізнати та який часто маніфестує в дитинстві і пов'язаний з алергічними захворюваннями, такими як екзема, алергічний риніт, харчова алергія чи алергія на лікарські засоби в особистому та/або сімейному анамнезі. У ході дослідження індукованого мокротиння таких пацієнтів до початку лікування часто виявляють еозинофільне запалення дихальних шляхів. Алергічна астма зазвичай добре реагує на лікування ІКС.
- *Неалергічна астма*. У частини пацієнтів астма не пов'язана з алергією. Клітинний профіль мокротиння цих пацієнтів може бути нейтрофільним, еозинофільним або містити лише невелику кількість клітин осередку запалення (малогранулоцитарний профіль). У пацієнтів із неалергічною астмою часто реєструється менш виражена короткострокова відповідь на ІКС.
- *Кашльовий варіант астми й астма з переважанням кашлю*[21]. У деяких дітей і дорослих кашель може бути єдиним симптомом астми, а ознаки обмеження потоку повітря можуть не виявлятися, крім як під час проведення бронхопровокаційних тестів. У деяких пацієнтів згодом з'являються свистячі хрипи та формується відповідь на бронхолітики. У таких пацієнтів схеми лікування, що включають ІКС, є ефективними. Докладнішу інформацію див. нижче.
- *Астма, що розвивається в дорослому віці (астма з пізнім початком)*. У деяких дорослих, особливо в жінок, астма маніфестує в дорослому віці. Астма, що розвивається в дорослому віці, зазвичай є неалергічною та часто потребує застосування вищих доз ІКС або є порівняно рефрактерною до лікування кортикостероїдами. У пацієнтів, в яких астма маніфестувала в дорослому віці, необхідно виключити професійну астму (тобто астму, спричинену впливом шкідливих факторів на роботі).
- *Астма зі стійким обмеженням потоку повітря*. У деяких пацієнтів із тривалим перебігом астми розвивається обмеження потоку повітря, яке є стійким або характеризується неповною відповіддю на лікування (є частково зворотним). Вважається, що це пов'язано з ремоделюванням стінок дихальних шляхів. Докладнішу інформацію про пацієнтів з ознаками як астми, так і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) див. у розділі 5.
- *Астма у людей з ожирінням*. Деякі пацієнти з ожирінням та астмою мають виражені респіраторні симптоми й особливий характер запалення дихальних шляхів, із незначними ознаками еозинофільної запальної інфільтрації[22].

Доказових даних щодо природного перебігу астми після встановлення діагнозу бракує, але в одному лонгітюдному дослідженні було виявлено, що приблизно в 16% дорослих із нещодавно діагностованою астмою може спостерігатися клінічна ремісія (відсутність симптомів і необхідності

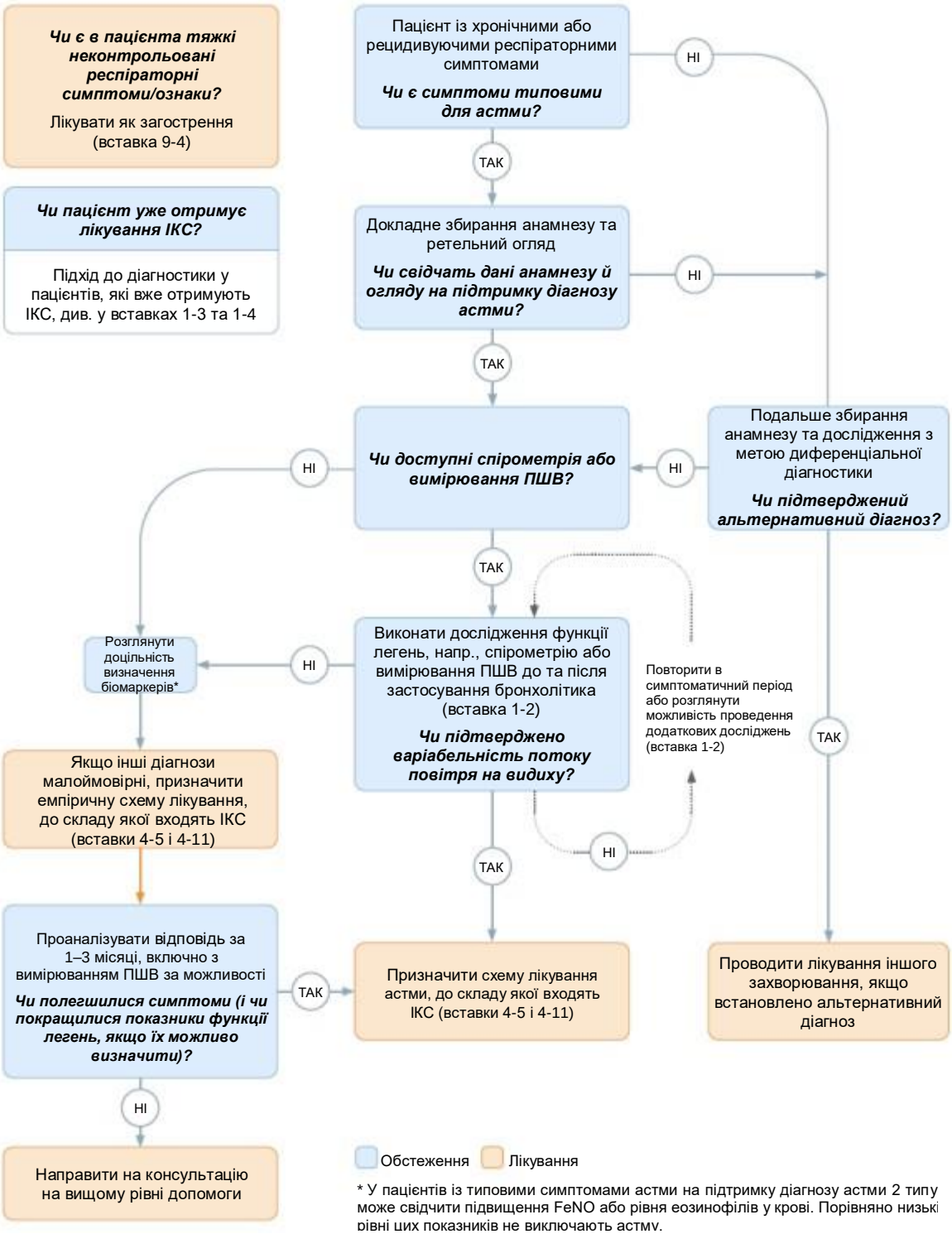
застосування лікарських засобів для лікування астми впродовж щонайменше 1 року) протягом 5 років[23]. Докладнішу інформацію щодо ремісії див. нижче.

ВСТАНОВЛЕННЯ ПЕРВИННОГО ДІАГНОЗУ

Встановлення діагнозу астми до початку лікування (вставка 1-1 і вставка 1-2) ґрунтується на виявленні характерних респіраторних симптомів, таких як свистячі хрипи, задишка, відчуття стискання в грудній клітці або кашель, а також варіабельності потоку повітря на видиху[24]. Патерн симптомів дуже важливий, оскільки респіраторні симптоми можуть бути зумовлені іншими гострими або хронічними захворюваннями, окрім астми (див. вставку 1-3). За можливості докази, що підтверджують діагноз астми (вставка 1-2), мають бути задокументовані під час першого звернення пацієнта, оскільки ознаки, типові для астми, можуть минати спонтанно або на тлі лікування. Після того, як пацієнт розпочав лікування ІКС, підтвердження діагнозу часто ускладнюється, оскільки таке лікування зменшує варіабельність як симптомів, так і показників функції легень. З огляду на те, що багато надавачів послуг у сфері охорони здоров’я не мають доступу (або вільного доступу) до спірометрії[25], GINA також рекомендує використання вимірювання ПШВ для діагностики астми.

Вставка 1-1. Схема діагностики астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років у клінічній практиці

Ця схема стосується пацієнтів із хронічними або рецидивуючими респіраторними симптомами в клінічній практиці. Інформація про пацієнтів із загостреннями наведена у вставці 9-4 і вставці 9-6.



ІКС – інгаляційний кортикостероїд; ПШВ – пікова швидкість видиху.

Вимірювання ПШВ є менш надійним методом, ніж спірометрія, але кращим, ніж непроведення об’єктивного вимірювання функції легень. ПШВ у конкретного пацієнта потрібно вимірювати

щоразу за допомогою того самого приладу, оскільки варіабельність результатів між приладами може сягати 20%; використовуйте лише найвищий із трьох виміряних показників. Докладнішу інформацію щодо діагностики див. у тексті та вставці 1-2.

Вставка 1-2. Критерії початкової діагностики астми в дорослих, підлітків та дітей віком 6–11 років

1. АНАМНЕЗ ТИПОВИХ ВАРІАБЕЛЬНИХ РЕСПІРАТОРНИХ СИМПТОМІВ	
Ознака	*Симптоми чи особливості, що підтверджують діагноз астми*
Хрипи, задишка, відчуття стиснення в грудях та/або кашель (описи можуть відрізнятися залежно від культури та віку)	• Симптоми виникають по-різному з часом і відрізняються інтенсивністю. • Симптоми часто посилюються вночі або під час пробудження. • Симптоми часто провокуються фізичними вправами, сміхом, алергенами, холодним повітрям. • Симптоми часто погіршуються після фізичних навантажень. • Симптоми часто з'являються або погіршуються під час вірусних інфекцій.
2. ПІДТВЕРДЖЕНА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ОБМЕЖЕННЯ ПОВІТРЯНОГО ПОТОКУ НА ВИДИХУ	
Ознака	*Міркування, визначення, критерії*
Надмірна варіабельність функції легень на видиху (одне або кілька з наступного):	Чим більше варіацій або чим більше випадків надмірної варіації спостерігається, тим достовірніша діагностика астми. Якщо спочатку результат негативний, тести можна повторити під час симптомів або рано-вранці. Якщо спірометрія не можлива, можна використовувати ПШВ†, але це менш надійний метод.
Позитивний тест на чутливість до бронходилататора (БД) (оборотність бронхообструкції) зі спірометрією (або ПШВ†)	Виміряйте зміну через 10-15 хвилин після 200-400 мкг сальбутамолу (альбутеролу) або еквівалента порівняно з показниками до застосування БД. Позитивний результат тесту вірогідніший, якщо застосування БД відкладалося до тесту: БАКД ≥4 години, бронходилататори тривалої дії 24-48 годин (див. нижче). *Дорослі:* збільшення від вихідного рівня об’єму форсованого видиху за 1 секунду ($ОФВ_1$) або форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) ≥12% і ≥200 мл, з більшою впевненістю, якщо збільшення становить ≥15% і ≥400 мл; або збільшення ПШВ† ≥20%, якщо спірометрія не можлива.

	Діти: збільшення від вихідного рівня $ОФВ_1$ на ≥12% від прогнозованого (або ПШВ† на ≥15%).
Надмірна варіабельність ПШВ двічі на день протягом 2 тижнів*	*Дорослі:* середня добова варіабельність ПШВ >10%*. *Діти:* середня добова варіабельність ПШВ >13%*.
Збільшення функції легень після 4 тижнів лікування	*Дорослі:* збільшення від вихідного рівня $ОФВ_1$ на ≥12% та ≥200 мл (або ПШВ† на ≥20%) після 4 тижнів щоденного лікування, що включає ІКС. *Діти:* збільшення від вихідного рівня $ОФВ_1$ на ≥12% від прогнозованого (або ПШВ† на ≥15%).
Позитивний результат бронхопровокаційного тесту	*Дорослі*: падіння від вихідного рівня $ОФВ_1$ ≥20% при стандартних дозах метахоліну або ≥15% при стандартизованій гіпервентиляції, гіпертонічному фізіологічному розчині або провокації манітолом або >10% та >200 мл при стандартизованому провокаційному фізичному навантаженні. *Діти:* падіння від вихідного рівня $ОФВ_1$ >12% від прогнозованого (або падіння ПШВ† >15%) при стандартизованому провокаційному фізичному навантаженні. Якщо $ОФВ_1$ знижується під час провокаційного тесту, перевірте, що співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ також знизилося, оскільки неповний вдих, наприклад через індуковану обструкцію гортані або недостатнє зусилля, може призвести до помилкового зниження $ОФВ_1$.
Надмірна зміна функції легень між візитами (висока специфічність, але низька чутливість)	*Дорослі:* зміна $ОФВ_1$ ≥12% та >200 мл (або ПШВ† ≥20%) між візитами. *Діти:* зміна $ОФВ_1$ >12% в ФЖЄЛ (або ≥15% у ПШВ†) між візитами.
РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ ТИПУ 2 У ДІАГНОСТИЦІ АСТМИ У пацієнтів із типовими симптомами астми, якщо спірометрія або ПШВ недоступні чи дають негативний результат, підвищені рівні FeNO (для дорослих/підлітків – понад 50 ppb, для дітей – понад 35 ppb) або підвищений рівень еозинофілів у крові понад національні/регіональні референтні межі можуть підтверджувати діагноз астми типу 2, хоча можуть також спостерігатися при інших неастматичних станах. Низькі рівні FeNO або еозинофілів не виключають астму. Рівні FeNO та еозинофілів у крові суттєво варіюють залежно від статі, віку, а також (для FeNO) від типу пристрою та місця вимірювання. Еозинофіли у крові зазвичай вищі рано вранці ніж опівдні,	

тоді як рівень FeNO нижчий уранці. Див. додаток А для отримання додаткової інформації.
Див. вставку 1-3 для підтвердження діагнозу у пацієнтів, які вже застосовують лікування, що включає ІКС. Тест на чутливість до бронходилататора, застосовуйте або БАКД, або швидкої дії ІКС-БАТД. Періоди утримання від прийому лікарських засобів: БАКД: >4 годин; формотерол, сальметерол: 24 години; індакатерол, вілантерол: 36 годин; тіотропій, умеклідиній, аклідиній, глікопіроній: 36-48 годин. † Для кожного вимірювання ПШВ використовуйте найвищий результат із трьох спроб. Використовуйте той самий прилад для пікфлоуметрії щоразу, оскільки показники можуть відрізнятися до 20% між різними пристроями. * Добова варіабельність ПШВ розраховується на основі дворазового вимірювання протягом дня за формулою: *(найвищий показник дня – найнижчий показник дня) / середнє значення найвищого та найнижчого показників дня*, усереднене за два тижні. Існує калькулятор для розрахунку варіабельності ПШВ[26]. Чутливість (зворотність) у відповідь на БД може тимчасово знижуватись під час тяжких загострень або вірусних інфекцій дихальних шляхів[27], а обмеження повітряного потоку з часом може стати постійним. Якщо чутливість не виявляється під час первинного огляду, подальші дії залежать від наявності інших тестів і терміновості лікування. У випадках клінічної невідкладності лікування астми можна розпочати одразу, а діагностичне тестування провести протягом наступних кількох тижнів (див. вставку 1-4). Однак інші захворювання, які можуть імітувати астму (див. вставку 1-3), слід також розглянути, а діагноз – підтвердити якомога швидше.

Коментар робочої групи: *на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб метахолін в Україні не зареєстрований.*

Патерни респіраторних симптомів, типові для астми

Зазначені далі ознаки є типовими для астми і, за наявності, підвищують імовірність того, що у пацієнта астма[24].

Респіраторні симптоми, такі як свистячі хрипи, задишка, кашель та/або відчуття стискання в грудній клітці:

- Симптоми часто посилюються вночі або рано вранці.
- Симптоми змінюються з плином часу та варіюються за інтенсивністю.
- Симптоми провокують вірусні інфекції (застуди), фізичні навантаження, контакт з алергенами, зміна погоди, сміх або подразники, такі як вихлопні гази автомобілів, дим або сильні запахи.

Ознаки, які знижують імовірність того, що респіраторні симптоми спричинені астмою:

- Хронічне утворення мокротиння.
- Задишка, пов’язана із запамороченням, «туманом» у голові або відчуттям поколювання в периферичних частинах тіла (парестезією).
- Біль у грудній клітці.
- Задишка, спричинена фізичним навантаженням, яка супроводжується шумним вдихом.

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Перелік захворювань для диференціальної діагностики в пацієнта з підозрою на астму залежить від його віку (вставка 1-3). Будь-який із цих альтернативних діагнозів також може виявлятися в пацієнтів з астмою. Інформацію про ведення випадків поліморбідності див. у розділі 6.

Вставка 1-3. Диференціальна діагностика астми в дорослих, підлітків та дітей віком 6–11 років

Вік	Якщо є симптоми або ознаки, зазначені нижче, розгляньте…	Стан
6–11 років	Чхання, свербіж, закладеність носа, прочищення горла	Хронічний кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів
	Раптова поява симптомів, однобічне хрипке дихання	Вдихання чужорідного тіла
	Рецидивні інфекції, продуктивний кашель	Бронхоектази
	Рецидивні інфекції, продуктивний кашель, синусит	Первинна циліарна дискінезія
	Серцеві шуми	Вроджена вада серця
	Передчасні пологи, симптоми від народження	Бронхолегенева дисплазія
	Надмірний кашель та виділення слизу, шлунково-кишкові симптоми	Муковісцидоз
12–39 років	Чхання, свербіж, закладеність носа, прочищення горла	Хронічний кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів
	Задишка, хрипи на вдиху (стридор)	Індукована обструкція гортані
	Запаморочення, парестезія, зітхання	Гіпервентиляція, дисфункціональне дихання
	Продуктивний кашель, рецидивні інфекції	Бронхоектази
	Надмірний кашель і виділення слизу	Муковісцидоз
	Серцеві шуми	Вроджена вада серця

	Задишка, сімейний анамнез ранньої емфіземи	Дефіцит альфа-1-антитрипсину
	Раптова поява симптомів	Вдихання чужорідного тіла
Вік 40+ років	Задишка, хрипи на вдиху (стридор)	Індукована обструкція гортані
	Запаморочення, парестезія, зітхання	Гіпервентиляція, дисфункціональне дихання
	Кашель, мокротиння, задишка при навантаженні, курінні або вплив шкідливих речовин	ХОЗЛ*
	Продуктивний кашель, рецидивні інфекції	Бронхоектази
	Задишка при навантаженні, нічні симптоми, набряк кісточок	Серцева недостатність
	Лікування за допомогою інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)	Кашель, пов'язаний із застосуванням лікарських засобів
	Задишка при навантаженні, непродуктивний кашель, потовщення пальців	Паренхіматозне захворювання легень
	Раптовий початок задишки, біль у грудях	Тромбоемболія легеневої артерії
	Задишка, що не піддається лікуванню бронходилататорами	Центральна обструкція дихальних шляхів
Усі вікові категорії	Хронічний кашель, кровохаркання, задишка та/або підвищена втомлюваність, лихоманка, (нічне) потовиділення, анорексія, втрата ваги	Туберкульоз
	Тривалі напади кашлю, іноді стридор	Коклюш

*Див. розділ 7. Будь-який із вищезазначених станів також може сприяти виникненню респіраторних симптомів у пацієнтів із підтвердженою астмою.

ПІДТВЕРДЖЕННЯ ДІАГНОЗУ АСТМИ

Чому важливо підтвердити діагноз астми?

Це важливо зробити, щоб уникнути непотрібного або надмірного лікування, а також щоб не пропустити інші важливі діагнози. У вибірці дорослих із діагнозом астми, встановленим протягом останніх 5 років, у третини не вдалося підтвердити діагноз астми після повторного обстеження протягом 12 місяців із поетапним припиненням лікування, що включає ІКС. Діагноз астми з меншою ймовірністю підтверджувався в пацієнтів, які не проходили дослідження функції легень під час первинної діагностики. Деякі пацієнти (2%) мали серйозні кардіореспіраторні порушення, які були помилково діагностовані як астма[28].

Важливо підтверджувати діагноз астми в людей із респіраторними симптомами, які є підставою підозрювати астму; у дослідженні, проведеному в Канаді, було виявлено, що пацієнти з недіагностованою астмою мали гіршу якість життя, пов'язану зі здоров'ям, і більше незапланованих візитів до закладів охорони здоров'я, ніж пацієнти без астми; при цьому ці показники у пацієнтів із недіагностованою астмою і у пацієнтів зі встановленим діагнозом астми були подібними[29].

Особистий і сімейний анамнез

Маніфестація респіраторних симптомів у дитинстві, наявність в анамнезі алергічного риніту або екземи, а також астма або алергія в сімейному анамнезі підвищує ймовірність того, що респіраторні симптоми зумовлені астмою. Однак ці ознаки не є специфічними для астми та спостерігаються не при всіх фенотипах астми. Пацієнтів з алергічним ринітом або атопічним дерматитом потрібно прицільно запитувати про респіраторні симптоми.

Фізикальний огляд

Результати фізикального огляду в людей з астмою часто не виявляють відхилень від норми. Найчастішим відхиленням від норми є експіраторні свистячі хрипи при аускультації, але вони можуть не спостерігатися або бути помітними лише при форсованому видиху. Свистячі хрипи також можуть не спостерігатися під час тяжких загострень астми через сильне зменшення потоку повітря (так званий феномен «німої легені»), але в такі періоди зазвичай виявляються інші фізикальні ознаки дихальної недостатності. Крім астми, свистячі хрипи можуть спостерігатися при аускультації в разі індукованої обструкції гортані, ХОЗЛ, респіраторних інфекцій, трахеомаляції або аспірації сторонніх предметів (у такому випадку свистячі хрипи можуть бути односторонніми). Хрипи (крепітації) та інспіраторні свистячі хрипи не є ознаками астми. Обстеження носа може виявити ознаки алергічного риніту або назальних поліпів.

Дослідження функції легень для документування варіабельності потоку повітря на видиху

Астма характеризується варіабельним потоком повітря на видиху, тобто експіраторна функція легень змінюється з плином часу та варіюється за інтенсивністю більшою мірою, ніж у здорових людей. При астмі функція легень може варіюватися з плином часу від абсолютно нормальних показників до тяжкої обструкції в одного пацієнта. Погано контрольована астма пов'язана з більшою варіабельністю функції легень, ніж добре контрольована астма[27].

Функцію легень найнадійніше можна оцінити за допомогою спірометрії з визначенням $ОФВ_1$ та співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ. Спірометрію має виконувати оператор, який має відповідну підготовку, з використанням обладнання, яке проходить належне технічне обслуговування та регулярне калібрування[30] й оснащене вбудованим фільтром для захисту від поширення інфекцій[31]. Однак багато лікарів у всьому світі не мають вільного (або взагалі ніякого) доступу до спірометрії. У цьому контексті оцінювання ПШВ, попри меншу надійність, є кращим варіантом, ніж невиконання об'єктивного

вимірювання функції легень. У разі вимірювання ПШВ необхідно щоразу використовувати найкращий із 3 виміряних показників, а в разі повторного вимірювання – той самий прилад, оскільки варіабельність результатів, отриманих із використанням різних приладів, може сягати 20%[32].

Зниження $ОФВ_1$ або ПШВ може спостерігатися при багатьох інших захворюваннях легень або через неналежну техніку виконання дослідження, коли об'єм вдихуваного повітря недостатній. Причинами цього можуть бути недостатні зусилля пацієнта або індукована обструкція гортані. Зниження співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ (порівняно з вихідним рівнем або нижньою межею норми) вказує на обмеження потоку повітря на видиху. У програмне забезпечення багатьох спірометрів внесено прогнозовані значення нижньої межі норми для різних вікових категорій[33].

У клінічній практиці варіабельність потоку повітря на видиху зазвичай оцінюється за варіабельністю $ОФВ_1$ або ПШВ. «Варіабельність» означає періодичне полегшення та/або посилення симптомів захворювання і покращення та/або погіршення функції легень. Надмірна варіабельність може бути виявлена протягом одного дня (добова варіабельність), у різні дні, під час різних візитів, у різні пори року або при проведенні дослідження відповіді на бронхолітики.

Відповідь на бронхолітики (стара назва – «зворотність бронхіальної обструкції»)[30] зазвичай означає швидке поліпшення $ОФВ_1$ (або ПШВ), виміряне протягом декількох хвилин після інгаляції бронхолітика швидкої дії, наприклад, сальбутамолу в дозі 200–400 мкг, або більш стійке поліпшення протягом декількох днів або тижнів після початку лікування ІКС[34].

У пацієнта з типовими для астми респіраторними симптомами або симптомами, що можуть свідчити про астму, отримання доказів надмірної варіабельності експіраторної функції легень є важливим компонентом діагностики астми.

Конкретні приклади надмірної варіабельності потоку повітря на видиху наведені нижче.

- Поліпшення показників функції легень за 10–15 хвилин після введення бронхолітика або після пробного лікування, що включає ІКС; функція легень може покращуватися поступово, тому її варто оцінювати щонайменше через 4 тижні.
- Погіршення показників функції легень після фізичного навантаження (спонтанного або стандартизованого) або під час бронхопровокаційного тесту.
- Варіабельність показників функції легень з виходом за межі нормального діапазону, якщо такі показники виявляються повторно в динаміці, як під час окремих візитів, так і в процесі домашнього моніторингу показників двічі на добу протягом щонайменше 1–2 тижнів.

Специфічні критерії для демонстрації надмірної варіабельності експіраторної функції легень наведені у вставці 1-2. Зниження $ОФВ_1$ або ПШВ під час інфекцій дихальних шляхів, хоча й зазвичай спостерігається в пацієнтів з

астмою, не обов'язково свідчить про наявність астми, оскільки таке зниження також може спостерігатися у здорових людей чи людей із ХОЗЛ.

Якщо під час провокаційного тесту спостерігається значне зниження $ОФВ_1$, перевірте, чи зменшилося також співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ, оскільки неповний вдих (напр., через індуковану обструкцію гортані або недостатні зусилля пацієнта) може зумовити хибне зниження $ОФВ_1$.

Який ступінь варіабельності потоку повітря на видиху свідчить про наявність астми?

Відповідь на бронхолітики. Відповідь на бронхолітики корелює з варіабельністю інших показників від нормальних до патологічних значень[35]. Чим більша варіабельність функції легень або чим частіше спостерігається її надмірна варіабельність у пацієнта з респіраторними симптомами, тим більшою є ймовірність наявності в нього астми (вставка 1-2). Зазвичай у дорослих із респіраторними симптомами, типовими для астми, збільшення або зменшення $ОФВ_1$ на ≥ 12% і ≥ 200 мл від вихідного рівня, або (якщо спірометрія недоступна) зміна ПШВ щонайменше на 20% вважаються такими, що свідчать про наявність астми. Комітет із технічних стандартів рекомендував змінити критерій позитивного результату тесту на відповідь на бронхолітики із чинного формулювання «підвищення $ОФВ_1$ або ФЖЄЛ на ≥ 12% і ≥ 200 мл від вихідного рівня» на «підвищення на > 10% порівняно з прогнозованим значенням для конкретного пацієнта»[36]. Ця рекомендація ґрунтувалася на даних щодо виживаності, тож Комітет із технічних стандартів не надав рекомендацій щодо використання цього критерію для ухвалення діагностичних рішень у клінічній практиці. Ця тема повторно розглядатиметься GINA, коли буде доступно більше даних, включно з порівнянням з іншими тестами для діагностики астми.

Якщо показник $ОФВ_1$ не виходить за межі прогнозованого діапазону норми, коли в пацієнта наявні симптоми, це знижує ймовірність того, що симптоми зумовлені астмою. Однак пацієнти, у яких вихідний показник $ОФВ_1$ становить > 80% від прогнозованого, можуть мати клінічно значуще поліпшення функції легень завдяки лікуванню бронхолітиками або ІКС. Прогнозовані діапазони норми (особливо для ПШВ) мають обмеження, тому «нормальним» значенням рекомендовано вважати найкращий показник пацієнта.

Добова варіабельність ПШВ розраховується на основі результатів вимірювання ПШВ двічі на добу як середнє значення добової амплітуди у відсотках за такою формулою:

([Найвище значення за добу – найнижче значення за добу] / середнє значення між найвищим і найнижчим значеннями за добу) × 100). Середнє значення розраховують щодоби протягом 1–2 тижнів. Розрахунок можна здійснювати за допомогою онлайн-калькулятора[26]. Верхня межа 95% довірчого інтервалу добової варіабельності (середнє значення амплітуди у відсотках) за результатами вимірювання двічі на добу становить 9% у здорових дорослих[37] і 12,3% у здорових дітей[38], тож добова варіабельність > 10% для дорослих і > 13 % для дітей загалом вважається надмірною.

Вставка 1-4. Кроки для підтвердження діагнозу астми в пацієнта, який вже приймає терапію, що включає ІКС

Поточний статус	Кроки для підтвердження діагнозу астми
Типові та варіабельні респіраторні симптоми та варіабельне обмеження повітряного потоку видиху	**Діагноз астми підтверджено.** Оцініть рівень контролю астми (вставка 2-2A та вставка 2-2B) та перегляньте лікування, що включає ІКС (вставка 4-6; вставка 4-12).
Типові та варіабельні респіраторні симптоми, але немає варіабельного обмеження повітряного потоку видиху	**Розгляньте можливість повторної спірометрії** (або ПШВ*) після утримання від застосування бронходилататора (4 години для БАКД, 24–48 годин для бронходилататорів тривалої дії або під час симптомів. Перевірте варіабельність $ОФВ_1$ між візитами та чутливість дихальних шляхів у відповідь на бронходилататор (*зворотність бронхообструкції)*. Якщо всі ці показники в нормі, розгляньте інші діагнози (вставка 1-3). • *Якщо $ОФВ_1$ (або ПШВ*) >70% від прогнозованого:* розгляньте можливість зниження інтенсивності лікування, що включає ІКС (див. вставка 1-5); і повторіть оцінку через 2-4 тижні, потім розгляньте проведення бронхопровокаційного тесту або повторний тест на чутливість дихальних шляхів у відповідь на бронходилататор. • *Якщо $ОФВ_1$ (або ПШВ*) <70% від прогнозованого:* розгляньте можливість початку або збільшення інтенсивності підтримуючої терапії, що включає ІКС, протягом 3 місяців (див. вставка 4-6), потім повторно оцініть симптоми та функцію легень. Якщо немає відповіді на лікування, поверніться до попередньої дози ІКС і скеруйте пацієнта на діагностику та обстеження. **Розгляньте біомаркери:** у пацієнтів із типовими симптомами астми підвищений рівень FeNO (для дорослих/підлітків – понад 50 ppb, для дітей – понад 35 ppb) або рівень еозинофілів у крові, що перевищує національні/регіональні референтні значення, може підтверджувати діагноз астми типу 2, хоча такі показники можуть також спостерігатися при інших, неастматичних станах. Низькі рівні FeNO або еозинофілів у крові не виключають астму. Рівні FeNO та еозинофілів у крові

	варіюють залежно від статі, віку, часу доби, а також (для FeNO) від типу пристрою та місця вимірювання. Детальніше див. додаток А.
Симптоми не типові для астми, немає варіабельного обмеження повітряного потоку видиху	**Дослідити** щодо альтернативного діагнозу або супутньої патології, яка може викликати симптоми та/або загострення (вставка 1-3).
Незначні (але типові) респіраторні симптоми, нормальна функція легень та відсутність варіабельного обмеження повітряного потоку видиху	**Розгляньте можливість повторного тесту** на чутливість дихальних шляхів у відповідь на бронходилататор знову (після утримання від застосування бронходилататора, як зазначено вище), або під час симптомів. Якщо показники в нормі, розгляньте можливість обстеження щодо альтернативних діагнозів (вставка 1-3). **Розгляньте можливість зниження інтенсивності лікування**, що включає ІКС: • *Якщо симптоми з'являються та функція легень падає: астму підтверджено.* Поверніть лікування, яке включає ІКС, до попередньої мінімальної ефективної дози. • *Якщо немає жодних змін у симптомах або функції легень при найнижчому кроці базисної терапії*: розгляньте припинення підтримуючої терапії, що включає ІКС, або перехід на ІКС-формотерол лише за потреби, й уважно спостерігайте за пацієнтом протягом як мінімум 12 місяців (вставка 4-13). **Розгляньте біомаркери,** див. вище.
Постійна задишка та стійке обмеження повітряного потоку	**Розгляньте можливість збільшення інтенсивності лікування, що включає ІКС, протягом 3 місяців**, потім повторно оцініть симптоми та функцію легень. Якщо немає відповіді на лікування, відновіть попередню дозу ІКС і скеруйте пацієнта на подальше обстеження та лікування **або ведіть так само,** як пацієнтів з ознаками як астми, так і ХОЗЛ. **Розгляньте біомаркери,** див. вище.

Період утримання від прийому бронходилататорів тривалої дії: 24 години для формотеролу, сальметеролу; 36 годин для індакатеролу, вілантеролу; 36–48 годин для тіотропію, умеклідинію, аклідинію, глікопіронію. * Якщо проведення спірометрії неможливе, можна використовувати ПШВ, але цей метод є менш надійним. Використовуйте один і той самий прилад для вимірювання ПШВ кожного разу, оскільки показники можуть відрізнятися до 20% між різними пристроями. Для кожного вимірювання обирайте найвищий результат із трьох спроб.

Коли документують варіабельність потоку повітря на видиху?

За можливості докази варіабельності потоку повітря на видиху необхідно задокументувати до початку лікування. Це пояснюється тим, що варіабельність зазвичай зменшується під час лікування ІКС, оскільки функція легень завдяки лікуванню покращується. Крім того, будь-яке поліпшення функції легень після початку лікування ІКС може бути допоміжним критерієм для підтвердження діагнозу астми. Відповідь на бронхолітики може не виявлятися в безсимптомні періоди, під час вірусних інфекцій або в разі застосування бета$_2$-агоніста протягом кількох годин до проведення тесту; крім того, у деяких пацієнтів з астмою обмеження потоку повітря може ставати стійким або переставати відповідати на бронхолітики з плином часу.

Якщо ані спірометрію, ані вимірювання ПШВ провести неможливо, або варіабельність потоку повітря на видиху не була задокументована, рішення про те, чи проводити подальше обстеження або ж негайно розпочинати лікування ІКС, залежить від клінічної нагальності та доступності інших досліджень[25]. Підвищений рівень FeNO або еозинофілів крові може підтверджувати діагноз астми 2 типу (астми, що характеризується еозинофільним та/або алергічним запаленням), але нижчий рівень цих показників не є підставою для виключення астми. У вставці 1-4 описано, як підтверджувати діагноз астми в пацієнтів, які вже отримують лікування за схемою, що включає ІКС.

Інші дослідження, які можна використовувати для діагностики астми

Бронхопровокаційні тести

Одним із варіантів документування варіабельності потоку повітря на видиху є направлення пацієнта на проведення бронхопровокаційних тестів для оцінювання гіперреактивності дихальних шляхів. До провокаційних чинників належать інгаляція метахоліну[39], гістамін, фізичне навантаження[40], довільна гіпервентиляція з підтриманням нормокапнії або інгаляція манітолу. Ці тести характеризуються помірною чутливістю для діагностики астми, але мають обмежену специфічність[39, 40]. Наприклад, гіперреактивність дихальних шляхів у відповідь на інгаляцію метахоліну була описана в пацієнтів з алергічним ринітом[41], муковісцидозом[42], бронхолегеневою дисплазією[43] та ХОЗЛ[44]. Це означає, що негативний результат тесту в пацієнта, який не отримує ІКС, може допомогти виключити астму, але позитивний результат не завжди свідчить про наявність астми в пацієнта – варто враховувати також патерн симптомів (вставка 1-2) та інші клінічні ознаки (вставка 1-3).

Алергопроби

Наявність атопії підвищує ймовірність наявності в пацієнта з респіраторними симптомами алергічної форми астми, але атопія не є специфічною для астми ознакою і характерна не для всіх фенотипів астми. Статус атопії можна визначити за допомогою ін'єкційних шкірних проб (прик-тестів) або вимірювання рівня специфічного імуноглобуліну (Ig) E в сироватці крові. Прик-тести з використанням поширених алергенів у довкіллі є простими та швидкими у виконанні і, у разі їх проведення досвідченими фахівцями з використанням стандартизованих екстрактів, мають низьку вартість і високу

чутливість. Вимірювання рівня специфічного IgE не є надійнішим за шкірні прик-тести та має вищу вартість, але може бути пріоритетним варіантом для пацієнтів, яким складно виконувати інструкції, у яких виявлено генералізоване ураження шкіри або в анамнезі яких є ознаки, що вказують на ризик анафілаксії[45]. Проте позитивний результат шкірного тесту або вимірювання рівня специфічного IgE не означає, що відповідний алерген є причиною симптомів; релевантність контакту з алергеном і його зв'язок із симптомами мають бути підтверджені анамнестичними даними пацієнта.

Візуалізаційні дослідження

Візуалізаційні дослідження не використовуються для діагностики астми на рутинних засадах, але вони можуть бути корисними для виявлення супутніх захворювань або встановлення альтернативних діагнозів у дорослих пацієнтів з астмою, яка складно піддається лікуванню. Візуалізаційні дослідження також можна використовувати для виявлення вроджених аномалій у немовлят із симптомами, подібними до симптомів астми, і встановлення альтернативних діагнозів у дітей з астмою, яка складно піддається лікуванню. Комп'ютерна томографія (КТ) легень із високою роздільною здатністю дає змогу виявити такі стани, як бронхоектази, емфізема, вузлики в легенях, потовщення стінок дихальних шляхів і гіперінфляція (розтягнення) легень, а також допомагає оцінити здатність дихальних шляхів розтягуватися. Наявність виявленої за допомогою рентгенологічного дослідження емфіземи враховується для розрізнення астми та ХОЗЛ (вставка 7-4), але загальноприйнятого порогового значення, яке могло би слугувати критерієм розмежування цих станів, немає; ці стани також можуть співіснувати. Крім того, ефект «повітряної пастки» (який може виявлятися в пацієнтів з астмою, а також є ознакою старіння) іноді буває складно відрізнити від емфіземи. На сучасному етапі візуалізаційні дослідження грудної клітки не рекомендовані для прогнозування результатів лікування або зниження функції легень, а також для оцінювання відповіді на лікування.

За допомогою КТ навколоносових пазух можна виявити зміни, які свідчать про хронічний риносинусит із назальними поліпами або без них, що в пацієнтів із тяжкою астмою може допомогти у виборі біологічної терапії (див. вставку 8-4).

Фракція оксиду азоту у повітрі, що видихається

FeNO певною мірою пов'язана з рівнем еозинофілів у мокротинні та крові[46]. Рівень FeNO є вищим при астмі, що характеризується запаленням дихальних шляхів 2 типу з підвищенням рівнів інтерлейкінів (IL)-4 та IL-13[47], але він також є підвищеним у людей з іншими станами/захворюваннями, окрім астми (напр., еозинофільним бронхітом, атопією, алергічним ринітом, атопічним дерматитом) та не підвищується при деяких фенотипах астми (напр., нейтрофільній астмі, астмі з ожирінням)[22, 4820]. У пацієнтів із типовими симптомами астми рівень FeNO >50 ч/млрд у дорослих/підлітків або >35 ч/млрд у дітей може підтверджувати діагноз астми 2 типу, але нижчі рівні цього показника не є підставою для виключення астми[49]. Крім того, рівень FeNO залежить від багатьох факторів, включно зі статтю, віком, часом доби (у другій половині дня він вищий, ніж уранці), використовуваним приладом для вимірювання FeNO та

закладом, у якому проводиться вимірювання, що унеможливлює встановлення референтних значень[50]. Рівень FeNO також є нижчим у курців, під час бронхоконстрикції[51] і на ранніх стадіях алергічної реакції[52], а також може підвищуватися або знижуватися під час вірусних респіраторних інфекцій[51]. Докладнішу інформацію про роль FeNO в лікуванні астми див. у розділі 4 і короткому огляді біомаркерів у додатку А.

Рівень еозинофілів у крові

У пацієнтів із типовими симптомами астми на підтримку діагнозу астми 2 типу може свідчити підвищення рівня еозинофілів у крові вище за національний/регіональний діапазон нормальних значень, але нижчий їх рівень не є підставою для виключення астми. Рівень еозинофілів у крові також підвищується при інших станах/захворюваннях, окрім астми, включно з паразитарними інфекціями, атопічним дерматитом, алергічним ринітом, хронічним риносинуситом із назальними поліпами, гіпереозинофільним синдромом та еозинофільним гранулематозом із поліангіїтом. Рівень еозинофілів у крові суттєво варіюється залежно від віку, статі, часу доби (у другій половині дня він є нижчим, ніж уранці), географічного регіону, ожиріння та контакту з алергенами в сенсибілізованих пацієнтів[53, 54], тому важливо орієнтуватися на національні/регіональні діапазони нормальних значень. Рівень еозинофілів у крові може знижуватися внаслідок застосування назальних, інгаляційних або пероральних кортикостероїдів (див. додаток А).

ПІДТВЕРДЖЕННЯ ДІАГНОЗУ АСТМИ В ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ВЖЕ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ ЗА СХЕМОЮ, ЩО ВКЛЮЧАЄ ІКС

Якщо підстави встановлення діагнозу астми раніше не були задокументовані, потрібно підтверджувати його за допомогою об’єктивних методів дослідження. На рівні первинної медичної допомоги наявність астми не може бути підтверджена в багатьох пацієнтів (25–35%), яким цей діагноз був установлений раніше[28, 55–58].

Процес підтвердження діагнозу в пацієнтів, які вже отримують лікування за схемою, що включає ІКС, залежить від симптомів та функції легень (вставка 1-4). Він може передбачати пробне призначення нижчої або вищої дози ІКС (вставка 1-5). Якщо діагноз астми не вдається підтвердити, пацієнта необхідно направити на обстеження та діагностику експертного рівня.

Вставка 1-5. Як зменшувати (крок вниз) терапію, що містить ІКС для підтвердження діагнозу астми

1. ОЦІНКА
• Задокументуйте поточний стан пацієнта, включаючи контроль симптомів астми, фактори ризику (вставка 2-2) та функцію легень. Якщо пацієнт має фактори ризику загострення астми (вставка 2-2B), знижуйте інтенсивність лікування тільки під суворим наглядом. • Виберіть відповідний час (наприклад, відсутність респіраторної інфекції, відпустки, вагітності).

- Надайте письмовий план дій при астмі (вставка 9-2), щоб пацієнт/опікун знав, як розпізнати та відреагувати у разі погіршення симптомів. Переконайтеся, що він матиме достатньо лікарських засобів, щоб відновити застосування попередньої дози, якщо астма погіршиться після зниження інтенсивності лікування.

2. КОРИГУВАННЯ ЛІКУВАННЯ

- Знизьте дозу ІКС на 25–50% або припиніть застосування інших підтримуючих лікарських засобів (наприклад, БАТД), якщо вони використовуються. Опції щодо кроку вниз див. вставка 4-13. Заплануйте контрольний візит через 2-4 тижні.

3. АНАЛІЗ ВІДПОВІДІ

- Повторіть оцінку контролю астми та дослідження функції легень через 2-4 тижні (вставка 1-2).
- Якщо симптоми посилюються та підтверджується варіабельне обмеження повітряного потоку на видиху після зниження інтенсивності лікування, діагноз астми підтверджено. Пацієнта слід повернути до найнижчого попереднього ефективного лікування.
- Якщо після зниження інтенсивності лікування до низької дози ІКС симптоми не погіршуються та, як і раніше, немає доказів варіабельного обмеження повітряного потоку на видиху для підтвердження діагнозу астми, розгляньте можливість припинення терапії, що включає ІКС, та проведіть повторну оцінку контролю астми та досліджень функції легень через 2–3 тижні, але далі спостерігайте за пацієнтом протягом як мінімум 12 місяців[28].

ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ АСТМИ В РІЗНИХ КОНТЕКСТАХ

Пацієнти з постійним кашлем як єдиним респіраторним симптомом

До поширених причин ізольованого непродуктивного кашлю належать кашльовий варіант астми, хронічний кашльовий синдром верхніх дихальних шляхів (який часто називають синдромом постназального затікання), кашель, спричинений застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, шлунково-стравохідний рефлюкс, хронічний синусит, постінфекційний кашель[59], індукована обструкція гортані[60, 61] та еозинофільний бронхіт.

У разі кашльового варіанту астми постійний кашель є єдиним симптомом або, у разі астми з переважанням кашлю, найвиразнішим симптомом[20, 21, 62]. Кашель може посилюватися вночі або під час фізичного навантаження, а в деяких пацієнтів він є продуктивним. Результати спірометрії зазвичай у нормі, а єдиним відхиленням функції легень може бути гіперреактивність дихальних шляхів під час бронхопровокаційного тесту (вставка 1-2). У деяких пацієнтів із кашльовим варіантом астми згодом можуть з’явитися свистячі хрипи та суттєва відповідь на бронхолітики під час проведення спірометрії[63]. У більшості пацієнтів із кашльовим варіантом астми виявляють еозинофілію мокротиння; у них також може підвищуватися рівень FeNO[20]. Кашльовий варіант астми

необхідно розрізняти з еозинофільним бронхітом, при якому в пацієнтів спостерігається кашель та еозинофілія мокротиння, але при цьому вони мають нормальні результати спірометрії та нормальну реактивність дихальних шляхів[64]. Кашльовий варіант астми лікують згідно з типовими рекомендаціями щодо лікування астми.

Професійна астма та астма, що загострюється на робочому місці

Астму, набуту на робочому місці, часто не пов'язують із професійним середовищем. Астма може бути спровокована або (частіше) обтяжена контактом з алергенами або іншими сенсибілізаційними чинниками на роботі, а іноді й одноразовим масивним впливом таких чинників.

Професійний риніт може передувати розвитку астми з інтервалом між їх виникненням до одного року, тож рання діагностика має важливе значення, оскільки тривалий контакт із сенсибілізаційними чинниками пов'язаний із погіршенням результатів[65, 66].

За оцінками, 5–20% нових випадків астми у дорослих можуть бути пов'язані з професійним впливом[65]. Для ведення пацієнтів, астма в яких маніфестувала в дорослому віці, необхідно систематично збирати інформацію про трудову діяльність і професійні впливи, а також про впливи, пов'язані з хобі. Важливе питання пацієнтові на етапі скринінгу – чи зменшуються його симптоми, коли він не працює (у вихідні або під час відпустки)[67]. Діагноз професійної астми обов'язково підтверджують об'єктивними методами дослідження, оскільки внаслідок його встановлення пацієнт може змінити професію, що потенційно матиме юридичні та соціально-економічні наслідки. Зазвичай пацієнта потрібно направляти до спеціаліста; для підтвердження діагнозу часто використовується моніторинг ПШВ на робочому місці та поза ним. Докладнішу інформацію щодо професійної астми див. у розділі 6 та в присвячених цьому питанню настановах[65, 6858].

Спортсмени

Діагноз астми в спортсменів потрібно підтверджувати за допомогою досліджень функції легень, зазвичай – бронхопровокаційних тестів[69]. Необхідно виключати стани/захворювання, які можуть імітувати астму або супроводжувати її, такі як риніт, захворювання гортані (напр., індуковану обструкцію гортані)[61], порушення патерну дихання, хвороби серця та перетренованість[70].

Вагітні жінки

Вагітних жінок і жінок, які планують вагітність, варто запитувати, чи немає в них астми, з метою проведення відповідної консультації щодо контролю астми та застосування лікарських засобів[71]. Якщо клінічний анамнез вказує на астму, а інші потенційні діагнози видаються малоймовірними (вставка 1-3), але діагноз астми не підтверджується під час первинного тесту на відповідь на бронхолітики (вставка 1-2), пацієнтку необхідно вести як пацієнтку з астмою, застосовуючи схеми лікування, що включають ІКС, а інші діагностичні обстеження відкласти на час після пологів. Під час вагітності протипоказані бронхопровокаційні тести; також не рекомендовано опускатися на крок нижче в лікуванні за схемою, що включає ІКС.

Люди старшого віку

У людей старшого віку астма часто залишається недіагностованою[72] через неналежне сприйняття такими пацієнтами обмеження потоку повітря, сприйняття задишки як нормального явища в старшому віці, недостатню фізичну підготовку та зниження фізичної активності. Наявність поліморбідності в цій популяції пацієнтів також ускладнює діагностику. У великому популяційному дослідженні за участю пацієнтів з астмою віком понад 65 років фактори, пов'язані з госпіталізацією у зв'язку з астмою в анамнезі, включали такі супутні діагнози, як ХОЗЛ, ішемічна хвороба серця, депресія та цукровий діабет, а також труднощі з доступом до медикаментозного лікування або клінічної допомоги через їхню вартість[73]. Такі симптоми, як свистячі хрипи, задишка та кашель, які посилюються під час фізичного навантаження або вночі, також можуть бути спричинені серцево-судинними захворюваннями або лівошлуночковою недостатністю, що є поширеними в цій віковій групі. У встановленні діагнозу допомагають ретельні збирання анамнезу та фізикальний огляд у поєднанні з електрокардіографією та рентгенографією органів грудної клітки[74]. Вимірювання рівня мозкового натрійуретичного поліпептиду в плазмі крові й оцінювання функції серця за допомогою ехокардіографії також можуть бути кориснимиⁱ[75]. У людей старшого віку, які курять або мають вплив диму від згорання біомаси в анамнезі, варто розглядати діагноз ХОЗЛ або поєднання астми з ХОЗЛ (розділ 7).

Курці та колишні курці

У клінічній практиці може бути складно розрізняти астму та ХОЗЛ, особливо в пацієнтів старшого віку, курців і колишніх курців; крім того, ці захворювання можуть існувати одночасно («астма + ХОЗЛ»; це поєднання раніше називалося перехрестом астми та ХОЗЛ). Глобальна стратегія діагностики, профілактики та надання допомоги при ХОЗЛ [Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD] 2025 р.[76] містить визначення ХОЗЛ на основі хронічних респіраторних симптомів, впливу факторів довкілля, таких як куріння або вдихання токсичних часток чи газів, та підтвердження за співвідношенням $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ < 0,7 після застосування бронхолітика. У пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ часто виявляють клінічно значущу відповідь на бронхолітики (≥ 12% і ≥ 200 мл)[77]. Низька дифузійна здатність легень частіше реєструється в людей із ХОЗЛ, ніж у людей з астмою. У людей, які курять, рівень FeNO нижчий, а кількість еозинофілів у крові вища (див. додаток А).

Анамнез, патерн симптомів і попередні медичні висновки можуть допомогти відрізнити пацієнтів із ХОЗЛ від пацієнтів із тривалим перебігом астми, у яких розвинулося стійке обмеження потоку повітря. Неможливість установити точний діагноз має спонукати до раннього направлення пацієнтів для спеціалізованого обстеження та надання рекомендацій щодо лікування, оскільки пацієнти з поєднанням астма + ХОЗЛ мають гірші результати, ніж пацієнти з ізольованим перебігом астми або ХОЗЛ (див. розділ 7)[78].

Пацієнти з ожирінням

Хоча астма частіше виникає у людей з ожирінням, ніж у людей без ожиріння[79], респіраторні симптоми, пов'язані з ожирінням, можуть імітувати астму. У пацієнтів з ожирінням і задишкою під час фізичного навантаження важливо підтверджувати діагноз астми за допомогою об'єктивного вимірювання варіабельності потоку повітря на видиху. В одному з досліджень було продемонстровано, що в пацієнтів без ожиріння так само часто реєструється гіпердіагностика астми, як і в пацієнтів з ожирінням (близько 30% у кожній групі)[55]. В іншому дослідженні було зафіксовано як гіпер-, так і гіподіагностику астми в пацієнтів з ожирінням[80].

Країни з низьким і середнім рівнями доходу

Діагностика астми в умовах з обмеженими ресурсами, зокрема в країнах із низьким і середнім рівнями доходу (КНСРД), створює значні виклики для клінічної практики[25]. Доступ до дослідження функції легень, зокрема спірометрії, часто є дуже обмеженим. Навіть у разі його доступності, дослідження функції легень може недостатньо використовуватися (напр., бути недоступним фінансово для пацієнта або системи охорони здоров'я[81] чи потребувати багато часу в умовах завантаженої клініки). Одного дослідження функції легень може бути недостатньо для підтвердження діагнозу астми або виявлення альтернативної причини, тому може знадобитися більше ніж один візит пацієнта (з відповідними витратами часу та транспортними витратами)[25]. Диференціальна діагностика астми в КНСРД часто може охоплювати інші ендемічні респіраторні захворювання (напр., туберкульоз, ВІЛ/СНІД-асоційовані захворювання легень, а також паразитарні чи грибкові захворювання легень).

Унаслідок цих проблем лікарі часто використовують синдромальний підхід до діагностики та початкового ведення, що ґрунтується на анамнезі та клінічних даних[82]. У низці країн було розроблено та впроваджено практичні доказові ресурси[83, 84]. Цей підхід знижує точність діагностики, але спирається на припущення (справедливе для більшості КНСРД), що гіподіагностика та недостатнє лікування астми є ймовірнішими[85], ніж гіпердіагностика та надмірне лікування, які часто спостерігаються в країнах із високим рівнем доходу[28, 86].

GINA не рекомендує встановлювати діагноз астми, спираючись виключно на синдромальний підхід, і пропонує проводити дослідження функції легень за допомогою вимірювання ПШВ, якщо спірометрія недоступна[25]. У пропонованому ВООЗ Пакеті основних втручань щодо неінфекційних захворювань на рівні первинної медичної допомоги [WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care][87] вимірювання ПШВ назване важливим інструментом у веденні пацієнтів із хронічними респіраторними захворюваннями.

Якщо спірометрія недоступна, наявність варіабельності потоку повітря на видиху (включно з відповіддю на бронхолітики) можна підтверджувати за допомогою вимірювання ПШВ, як зазначено у вставці 1-2.

Наприклад, підтвердити діагноз астми (або ініціювати обстеження для виявлення альтернативних діагнозів) перед початком довгострокового лікування за схемою, що включає ІКС, можуть допомогти такі результати обстежень:

- поліпшення ПШВ на ≥ 20% за 15 хвилин після 2 доз (натискань інгалятора) сальбутамолу (альбутеролу)[87];
- полегшення симптомів і поліпшення ПШВ після 4-тижневого пробного лікування за схемою, що включає ІКС[25].

Будь-який із цих результатів збільшує ймовірність встановлення діагнозу астми порівняно з іншими діагнозами.

Структурований алгоритмічний підхід до ведення пацієнтів із респіраторними симптомами є частиною декількох стратегій, розроблених для вдосконалення ведення респіраторних захворювань у КНСРД[5]. Ці стратегії особливо корисні в країнах, де через високу поширеність туберкульозу велика кількість пацієнтів із респіраторними симптомами звертається до протитуберкульозних клінік для обстеження.

Існує нагальна потреба в суттєвому розширенні доступу до доступних за ціною діагностичних інструментів (пікфлоуметрії та спірометрії), а також навчання спеціалістів їхньому використанню в КНСРД[25].

2. Оцінювання перебігу астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6-11 років

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Контроль астми

- Контроль астми – це ступінь, до якого прояви астми зменшилися або минули в результаті лікування.
- Він оцінюється за двома сферами: ***контроль симптомів*** і ***ризик несприятливих результатів***. Недостатній контроль симптомів створює тягар для пацієнтів та підвищує ризик загострень, але навіть пацієнти з хорошим контролем симптомів не захищені від тяжких загострень.

Ступінь тяжкості астми

- Сучасне визначення тяжкості астми ґрунтується на ретроспективному оцінюванні після щонайменше 2–3 місяців лікування астми з урахуванням інтенсивності лікування, необхідного для контролю симптомів і загострень.
- Це визначення є клінічно корисним у випадку тяжкої астми, оскільки воно допомагає виявити пацієнтів, у яких астма є порівняно рефрактерною до високоінтенсивного лікування високими дозами ІКС і БАТД, і які можуть отримати користь від додаткового лікування, наприклад, біологічної терапії. Важливо розрізняти тяжку астму й астму, яка є неконтрольованою через фактори, що піддаються коригуванню, такі як неправильна техніка користування інгалятором та/або низька прихильність до лікування.
- Водночас ретроспективне визначення легкої астми як такої, що «легко піддається лікуванню», є менш корисним, оскільки в пацієнтів із мінімальними симптомами в інтервалах між нападами можуть виникати загострення, спровоковані зовнішніми факторами, такими як вірусні інфекції або вплив алергенів, а схема лікування, яка історично вважалася схемою мінімальної інтенсивності – ізольоване застосування БАКД – насправді *підвищує* ризик загострень порівняно з будь-якою схемою лікування, що включає ІКС.
- «Легка астма» є ретроспективним визначенням, тому його не можна використовувати для добору пацієнтів, які відповідають критеріям 1 або 2 кроку лікування.
- У клінічній практиці та серед загального населення термін «легка астма» часто використовується для позначення нечастих або легких симптомів, і часто вважається, що пацієнти з такою формою астми не належать до групи ризику і не потребують призначення схем лікування, що включають ІКС.
- З огляду на це GINA пропонує за можливості уникати терміна «легка астма» в клінічній практиці або, якщо він використовується, обов’язково зважати на те, що пацієнти з нечастими симптомами можуть мати тяжкі або летальні загострення і що такий ризик суттєво знижується в разі призначення схем лікування, що включають ІКС.

Оцінювання перебігу астми в пацієнта

- Оцінювати контроль симптомів необхідно за частотою денних і нічних симптомів астми, нічних пробуджень і обмеження активності, а також, у

випадку пацієнтів, які застосовують БАКД для полегшення симптомів, – за частотою застосування БАКД. Інші інструменти для оцінювання нещодавнього контролю симптомів включають Тест щодо контролю астми (Asthma Control Test, ACT) та Опитувальник щодо контролю астми (Asthma Control Questionnaire, ACQ). Валідовані інструменти для оцінювання контролю симптомів протягом тривалого періоду відсутні.

- Також окремо оцінюють фактори ризику загострень у пацієнта, навіть якщо симптоми його захворювання добре контрольовані. До факторів ризику загострень, що не залежать від контролю симптомів, належать: ≥ 1 загострення в анамнезі протягом попереднього року, лікування лише БАКД (без застосування ІКС), надмірне застосування БАКД, соціально-економічні проблеми, низька прихильність до лікування, неправильна техніка користування інгалятором, низький $ОФВ_1$, вплив шкідливих факторів, таких як куріння, а також підвищені рівні еозинофілів у крові або FeNO.
- Також потрібно оцінювати фактори ризику розвитку стійкого обмеження потоку повітря та побічних ефектів лікарських засобів (у тому числі ОКС), аспекти, пов'язані з лікуванням, такі як техніка користування інгалятором і прихильність до лікування, та супутні захворювання і запитувати пацієнта/піклувальника пацієнта про його цілі щодо астми та вподобання щодо лікування.
- Після встановлення діагнозу астми основна роль дослідження функції легень полягає в оцінюванні майбутнього ризику. Функцію легень необхідно документувати на момент встановлення діагнозу, через 3–6 місяців після початку лікування та періодично після цього.
- Необхідно проводити обстеження на предмет порушеного сприйняття бронхоконстрикції, якщо в пацієнта мало симптомів, але функція легень знижена, та на предмет альтернативних діагнозів, якщо симптоми виникають часто попри належну функцію легень.

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Довгостроковою ціллю лікування астми є досягнення найкращих можливих довгострокових результатів для пацієнта (вставка 3-2). Для кожного пацієнта оцінювання перебігу астми має охоплювати оцінювання контролю астми (як контролю симптомів, так і майбутнього ризику несприятливих результатів), аспектів, пов'язаних із лікуванням (зокрема, техніки користування інгалятором і прихильності до лікування), а також будь-яких супутніх захворювань, які можуть сприяти посиленню симптомів і погіршенню якості життя (вставка 2-1). Функція легень, зокрема $ОФВ_1$ у відсотках від прогнозованого значення, є важливим компонентом оцінювання майбутнього ризику.

Використання цифрових технологій, телемедицини та дистанційних послуг у сфері охорони здоров'я в моніторингу пацієнтів з астмою стрімко зростає; особливе зростання відбулося під час пандемії коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19). Однак типи взаємодії з пацієнтами дуже різноманітні, і для оцінювання їхньої корисності й ефективності потрібні високоякісні дослідження.

Вставка 2-1. Короткий виклад оцінки астми у дорослих, підлітків та дітей віком 6–11 років

1. Оцініть контроль астми, тобто контроль симптомів ТА майбутній ризик несприятливих наслідків
• Оцініть контроль симптомів протягом останніх 4 тижнів (вставка 2-2A) або довше. • Визначте будь-які інші фактори ризику загострення, стійкого обмеження повітряного потоку або побічних ефектів (вставка 2-2B). • Вимірюйте функцію легень при встановленні діагнозу/початку лікування, через 3-6 місяців після початку лікування, що включає ІКС, потім періодично, наприклад не рідше ніж один раз на 1-2 роки, але частіше у пацієнтів із групи ризику та пацієнтів з тяжкою астмою.
2. Оцініть проблеми лікування
• Задокументуйте поточний крок лікування пацієнта (вставка 4-6). • Оцініть техніку інгаляції (вставка 5-2), оцініть прихильність до лікування (вставка 5-3) та побічні ефекти. • Перевірте, чи є у пацієнта письмовий план дій при астмі. • Запитайте про ставлення та цілі пацієнта щодо астми та лікарських засобів.
3. Оцініть мультиморбідність
• Риніт, риносинусит, гастроезофагеальний рефлюкс, ожиріння, синдром обструктивного апное сну, депресія та тривожність можуть сприяти появі симптомів та низькій якості життя, а іноді і незадовільному контролю астми (див. розділ 6).

Що передбачає контроль астми?

Рівень контролю астми – це ступінь, до якого прояви астми зменшилися або минули в результаті лікування[37, 88]. Він визначається взаємодією між генетичним фоном пацієнта, наявними захворюваннями та патологічними процесами, застосовуваним лікуванням, факторами довкілля та психосоціальними факторами[88].

Контроль астми оцінюється за двома сферами: контроль симптомів і майбутній ризик несприятливих результатів (вставка 2-2). Завжди потрібно оцінювати обидві сфери. Функція легень є важливою частиною оцінювання ризику в майбутньому; її потрібно вимірювати на початку лікування, через 3–6 місяців лікування (для визначення особистого найкращого показника пацієнта), а також періодично після цього в межах постійного оцінювання ризику.

Вставка 2-2. Оцінка контролю астми за GINA під час клінічних візитів у дорослих, підлітків та дітей віком 6–11 років

А. Нещодавній контроль симптомів астми (але також запитайте пацієнта/опікуна про весь період з моменту останньої оцінки*)			
За останні 4 тижні у пацієнта було:	**Контрольована**	**Частково контрольована**	**Неконтрольована**
• Денні симптоми астми більше двох разів на тиждень? Так □ Ні □ • Будь-які нічні пробудження через астму? Так □ Ні □ • Застосування БАКД† для полегшення симптомів більше ніж два рази на тиждень? Так □ Ні □ • Будь-яке обмеження активності через астму? Так □ Ні □	Жоден із цих варіантів	1–2 із цього	3–4 із цього
В. Фактори ризику несприятливих результатів астми			
Оцінюйте фактори ризику при встановленні діагнозу та періодично, особливо для пацієнтів, які мають загострення. Вимірюйте $ОФВ_1$ на початку лікування,через 3-6 місяців лікування, що включає ІКС, щоб зафіксувати особисту найкращу функцію легень пацієнта, потім періодично для постійної оцінки ризику.			
і. Фактори ризику загострень			
Неконтрольовані симптоми астми: Наявність неконтрольованих симптомів є важливим фактором ризику загострень[89].			
Фактори, які збільшують ризик загострень, навіть якщо у пацієнта мало симптомів астми‡[14, 90, 91]. *Надмірне використання БАКД:* Високе використання БАКД (≥3 балони по 200 доз на рік пов'язано з підвищеним ризиком загострень, підвищеною смертністю, особливо якщо використовується ≥1 балон на місяць)[92-95].			
Неналежна терапія ІКС: не призначено ІКС, низька прихильність[96] до лікування або неправильна техніка інгаляції[97]			
Інші медичні стани: Ожиріння,[14, 91, 98, 99], хронічний риносинусит[14, 99], ГЕРХ[99], підтверджена харчова алергія[100], вагітність[101].			
Впливи: Куріння[91, 102], електронні сигарети[103], вплив алергенів при сенсибілізації[102, 104], забруднення повітря[105-108].			
Психосоціальні: Серйозні психологічні чи соціально-економічні проблеми[109, 110].			
Функція легень: Низький $ОФВ_1$ (особливо <60% від прогнозованого)[102, 111], висока чутливість дихальних шляхів до бронходилататора[99, 112, 113].			
Маркери запалення 2 типу: Високий рівень еозинофілів в крові[14, 99, 114, 115], висока FeNO (дорослі з алергічною астмою на ІКС)[14, 116].			
Анамнез загострень: Інтубація коли-небудь або перебування у відділенні інтенсивної терапії через астму[117]; ≥1 тяжке загострення за останній рік[118, 119].			
іі. Фактори ризику розвитку стійкого обмеження повітряного потоку			
Анамнез: Передчасні пологи, низька маса тіла при народженні і більший приріст ваги немовляти[120], хронічна гіперсекреція слизу[121, 122].			

Лікарські засоби: Відсутність лікування ІКС у пацієнта з анамнезом тяжкого загострення[123].
Впливи: Тютюновий ди[121], шкідливі хімічні речовини; професійні або побутові впливи[65].
Результати обстеження: Низький початковий $ОФВ_1$[122], еозинофілія мокротиння або крові[122].
iii. Фактори ризику побічних ефектів лікарських засобів
Системні: Часте застосування ОКС, застосування ІКС довгостроково, у високих дозах та/або потужних ІКС, застосування інгібіторів Р450§[124].
Місцеві: Застосування у високих дозах та/або потужних ІКС[124, 125] неправильна техніка інгаляції[126].

* На додаток до оцінки нещодавнього контролю симптомів астми, слід запитати пацієнта про контроль симптомів за весь період з моменту останнього клінічного огляду. На сьогодні не існує перевірених інструментів для оцінки **довгострокового контролю симптомів** (понад 4 тижні). † На основі БАКД (засоби для полегшення симптомів, що містять ІКС-формотерол, не враховуються); не включає лікарські засоби, прийняті **перед фізичним навантаженням** (див. «Оцінку контролю симптомів астми»). ‡ Незалежні фактори ризику після корекції на рівень контролю симптомів. Деякі дослідження оцінили кілька із зазначених вище **факторів ризику загострень**[14,90,91]. § Інгібітори цитохрому **Р450**, такі як ритонавір, кетоконазол, ітраконазол, можуть **підвищувати системну експозицію** певних типів **ІКС+** і деяких **БАТД;** див. сайти взаємодій лікарських засобів для деталей.

Опис контролю астми в пацієнта

Контроль астми потрібно описувати з погляду як контролю симптомів, так і майбутнього ризику. Наприклад:

У пацієнтки Х спостерігається хороший контроль симптомів астми, але її ризик загострень у майбутньому підвищений, оскільки протягом останнього року в неї було тяжке загострення. У пацієнта У спостерігається поганий контроль симптомів астми. Він також має кілька додаткових факторів ризику загострень у майбутньому, серед яких знижені показники функції легень, куріння на момент оцінювання та низька прихильність до медикаментозного лікування.

Що означає термін «контроль астми» для пацієнтів?

Багато досліджень описують розбіжності між оцінками рівня контролю симптомів астми пацієнтами та надавачами послуг у сфері охорони здоров'я. Це не обов'язково означає, що пацієнти переоцінюють рівень контролю свого захворювання або недооцінюють його тяжкість. Ці розбіжності скоріше вказують на те, що пацієнти розуміють і використовують слово «контроль» інакше, ніж надавачі медичної допомоги, напр., керуючись тим, наскільки швидко їхні симптоми минають після застосування лікарського засобу для полегшення симптомів[88, 127]. Тому в разі використання терміна «контроль астми» в спілкуванні з пацієнтами його значення завжди потрібно пояснювати.

ОЦІНЮВАННЯ РІВНЯ КОНТРОЛЮ СИМПТОМІВ АСТМИ

Симптоми астми, такі як свистячі хрипи, відчуття стискання в грудній клітці, задишка та кашель, зазвичай варіюються за частотою й інтенсивністю та посилюють тягар астми для пацієнта. Поганий контроль симптомів також має сильний зв'язок із підвищеним ризиком загострень астми[128–130].

Контроль симптомів астми необхідно оцінювати за кожної нагоди, включно з візитами пацієнтів для отримання рецептів на лікарські засоби або власне лікарських засобів. Важливо проводити прицільне опитування, оскільки частота або тяжкість симптомів, які пацієнти вважають неприйнятними або такими, що їх турбують, можуть відрізнятися від сучасних рекомендацій щодо цілей лікування астми та варіюватися між пацієнтами. Наприклад, попри знижену функцію легень, симптоми можуть не сильно турбувати людину, яка веде малорухливий спосіб життя, тому їй може здаватися, що вона має хороший контроль симптомів.

Для оцінювання нещодавнього контролю симптомів (вставка 2-2A) пацієнта потрібно запитувати про частоту симптомів астми (кількість днів із симптомами на тиждень), нічні пробудження через симптоми астми або обмеження активності та, у разі застосування БАКД для полегшення симптомів, частоту їх застосування з відповідною метою протягом останніх чотирьох тижнів. Загалом не варто враховувати застосування лікарських засобів для полегшення симптомів перед фізичним навантаженням, оскільки деякі люди роблять це регулярно, не знаючи, чи це справді потрібно.

Частота застосування лікарських засобів для полегшення симптомів

Історично частота застосування БАКД для полегшення симптомів (у < 2 або ≥ 2 дні на тиждень) входила до комплексного оцінювання контролю симптомів. Це розмежування було умовним і ґрунтувалося на припущенні, що якщо пацієнт застосовує БАКД у > 2 дні на тиждень, йому слід розпочати підтримувальну терапію ІКС або збільшити їхню дозу. Крім того, вищий середній показник використання БАКД протягом року пов’язують із вищим ризиком тяжких загострень[92, 93], а в короткостроковій перспективі збільшення використання БАКД за потреби пов’язане з підвищеною ймовірністю тяжкого загострення протягом найближчих днів або тижнів[131].

Однак у пацієнтів, яким був призначений протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів, наприклад, ІКС-формотерол у низьких дозах за потреби (Шлях GINA, вставка 4-6), його застосування частіше ніж у 2 дні на тиждень уже забезпечує додаткову терапію ІКС, тому подальше збільшення дози може не бути необхідним. Крім того, збільшення використання ІКС-формотеролу за потреби пов’язане зі значно нижчим ризиком тяжкого загострення в найближчі дні або тижні порівняно з підтримувальною терапією ІКС-формотеролом на додаток до БАКД для полегшення симптомів[132, 133] або порівняно з ізольованим застосуванням БАКД[134].

Із цих причин, хоча алгоритм оцінювання контролю симптомів, наведений у вставці 2-2A містить критерій щодо застосування БАКД для полегшення симптомів у ≤ 2 і > 2 дні на тиждень, вона не містить аналогічного критерію щодо протизапальних лікарських засобів для полегшення симптомів, таких як ІКС-формотерол, які застосовуються за потреби. Однак необхідно оцінювати середню частоту застосування пацієнтом ІКС-формотеролу за потреби протягом останніх 4 тижнів і враховувати її під час перегляду дози підтримувальної терапії

ІКС (або потреби в підтримувальній терапії ІКС-формотеролом). Це питання буде переглядатися в міру надходження нових даних.

Інструменти оцінювання контролю нещодавніх симптомів астми у дорослих і підлітків

Прості інструменти для скринінгу. Такі інструменти можна використовувати на рівні первинної медичної допомоги для швидкого виявлення пацієнтів, які потребують більш детального обстеження. Один із прикладів – заснований на консенсусі інструмент контролю симптомів GINA (частина А, вставка 2-2А). Ця класифікація корелює з оцінками, отриманими за допомогою вимірювання кількісних показників контролю астми[135, 136]. Її можна використовувати разом з оцінюванням ризику (вставка 2-2В) для ухвалення рішень щодо лікування (вставка 4-6). Іншими прикладами є Інструмент для скринінгу контролю астми на рівні первинної медичної допомоги (Primary Care Asthma Control Screening Tool)[137] і 30-секундний тест для пацієнтів з астмою (30-second Asthma Test), який також враховує відсутність пацієнта на роботі/навчанні[138].

Категорійні інструменти для оцінювання контролю симптомів. Серед прикладів – заснований на консенсусі інструмент «Три запитання Королівської колегії лікарів» (Royal College of Physicians (RCP) Three Questions)[139], який містить запитання про проблеми зі сном, денні симптоми та обмеження активності через астму протягом попереднього місяця. Інструмент «Активність, стійкі симптоми, тригери, лікарські засоби, відповідь на терапію» (Asthma Activities, Persistent, triGgers, Asthma medications, Response to therapy, APGAR) включає оцінювання пацієнтом контролю астми, що охоплює 5 сфер: обмеження активності, частота денних і нічних симптомів (на основі критеріїв частоти нічних пробуджень, прийнятих у США), тригери, прихильність до лікування та відповідь на лікування за оцінкою пацієнта. Це оцінювання взаємопов’язане з алгоритмом надання допомоги для виявлення проблем і коригування лікування (збільшення або зменшення дози). У дослідженні, проведеному в США, було виявлено, що впровадження інструментів APGAR для пацієнтів віком 5–45 років на рівні первинної медичної допомоги було пов’язане з поліпшенням показників контролю астми; зменшенням кількості випадків надання невідкладної допомоги у зв’язку з астмою та візитів до лікарні; а також підвищенням рівня дотримання настанов щодо надання допомоги при астмі лікарями[140].

Числові інструменти для оцінювання контролю астми. Такі інструменти дають змогу розрахувати бали та граничні значення для диференціювання різних рівнів контролю **симптомів**, що валідуються шляхом порівняння з результатами оцінювання надавачем медичної допомоги. Вони перекладені багатьма мовами. Такі бали можуть бути корисними для оцінювання прогресу пацієнта; вони широко використовуються в клінічних дослідженнях, але можуть підпадати під обмеження авторських прав. Числові інструменти для оцінювання контролю астми чутливіші до змін у контролі симптомів, ніж категорійні інструменти[135].

Приклади числових інструментів для оцінювання нещодавнього контролю симптомів астми:

- **Опитувальник щодо контролю астми (ACQ):**[141, 142] бали варіюються від 0 до 6 (чим вище, тим гірше) та розраховуються як середнє значення на основі відповідей на всі питання. Згідно з поясненнями авторів, ACQ ≤ 0,75 вказує на високу ймовірність того, що астма є добре контрольованою, бал 0,75–1,5 є «сірою зоною», а бал ≥ 1,5 вказує на високу ймовірність того, що астма є погано контрольованою на основі тогочасних уявлень про контроль астми. Пізніше автори визначили бал 1,0 як приблизну точку перетину між «добре контрольованою» та «погано контрольованою» астмою[143]. Опитувальник ACQ із 5 запитань (ACQ-5) складається з п'яти запитань щодо симптомів. Було опубліковано дві додаткові версії: ACQ-6, яка включає запитання про частоту застосування БАКД, і ACQ-7, яка також включає показник $ОФВ_1$ у відсотках від прогнозованого значення до застосування бронхолітика. Мінімальна клінічно значуща різниця для всіх трьох версій ACQ становить 0,5[143]. GINA рекомендує використовувати саме ACQ-5, а не ACQ-6 або ACQ-7, оскільки запитання щодо застосування лікарських засобів для полегшення симптомів в ACQ-6 і ACQ-7 передбачає регулярне застосування БАКД, а не застосування за потреби, і не включає проміжних варіантів між незастосуванням БАКД протягом тижня і застосуванням БАКД щодня. Крім того, ACQ не був валідований для випадків застосування ІКС-формотеролу або ІКС-БАКД для полегшення симптомів. Крім того, якщо бал за ACQ-7 буде використовуватися для коригування лікування, включення $ОФВ_1$ до загального бала може призвести до неодноразового підвищення дозування ІКС у пацієнтів зі стійким обмеженням потоку повітря. Із цих причин дані, отримані за допомогою ACQ-5, ACQ-6 і ACQ-7, не можуть бути об'єднані для мета-аналізу.
- **Тест щодо контролю астми (ACT):**[136, 144, 145] бали варіюються від 5 до 25 (чим вище, тим краще). Бали 20–25 класифікуються як «добре контрольована», 16–19 – як «недостатньо контрольована», а 5–15 – як «дуже погано контрольована» астма. Опитувальник ACT складається з чотирьох запитань щодо симптомів/застосування лікарських засобів для їх полегшення, а також контролю астми за оцінкою пацієнта. Мінімальна клінічно значуща різниця становить 3 бали[145]. Тест не був валідований для випадків застосування ІКС-формотеролу або ІКС-БАКД для полегшення симптомів.

Пацієнти з хорошим контролем симптомів усе одно можуть мати ризик тяжких загострень у майбутньому або смерті від астми. Налічують багато факторів ризику загострень, що піддаються коригуванню, які не залежать від контролю симптомів (вставка 2-2B), тому GINA не рекомендує застосовувати інструменти оцінювання, в яких контроль симптомів поєднується з анамнезом загострень.

Коли для оцінювання контролю симптомів астми використовуються різні інструменти, отримані результати широко корелюють один з одним, але не є ідентичними. Респіраторні симптоми можуть бути неспецифічними, тому під час оцінювання змін у контролі симптомів важливо з'ясовувати, чи зумовлені симптоми астмою.

Нещодавній контроль симптомів можна оцінювати з урахуванням періоду попередніх 1–4 тижнів, використовуючи такі інструменти, як наведений у вставці 2-2A, або опитувальники ACQ-5 чи ACT. Валідовані інструменти для оцінювання контролю симптомів астми протягом довшого періоду (напр., 12 місяців) відсутні. У клінічній практиці лікарі можуть ставити пацієнтам прості питання про контроль астми протягом попередніх місяців, але в такому випадку ймовірна значна похибка, пов'язана з пригадуванням подій, особливо для легких симптомів.

ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКУ ЗАГОСТРЕНЬ У МАЙБУТНЬОМУ, ЗНИЖЕННЯ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ ТА ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ

Другий компонент контролю астми, який необхідно оцінювати (вставка 2-2B), – наявність у пацієнта ризику несприятливих результатів лікування астми, зокрема загострень, стійкого обмеження потоку повітря та побічних ефектів лікарських засобів (вставка 2-2B).

Симптоми астми є сильним предиктором ризику загострень у майбутньому, але ізольованого оцінювання симптомів недостатньо з кількох причин:

- Контроль симптомів астми може забезпечуватися навіть у разі застосування плацебо[156, 157] або нераціонального застосування лише БАКД або БАТД[158], але лікування запалення дихальних шляхів у такому випадку не проводиться.
- Респіраторні симптоми можуть бути спричинені іншими станами, такими як недостатня фізична підготовка, або супутніми захворюваннями, наприклад, індукованою обструкцією гортані[61].
- Тривожність або депресія можуть сприяти частішому повідомленню про симптоми.
- Деякі пацієнти мають порушене сприйняття бронхоконстрикції, тому повідомляють про незначну кількість симптомів попри зниження функції легень[159].
- У пацієнтів із хорошим контролем симптомів загострення можуть бути спровоковані впливом факторів довкілля, наприклад, вірусними інфекціями, контактом з алергенами та низькою якістю повітря.

Не варто просто додавати числові оцінки контролю симптомів астми та ризику загострення, оскільки поганий контроль симптомів і загострення можуть мати різні причини й потребувати різних підходів до лікування.

Фактори ризику загострення

Поганий контроль симптомів астми сам собою суттєво підвищує ризик загострень[128–130]. Однак було виявлено кілька додаткових незалежних факторів ризику, тобто факторів, наявність яких підвищує ризик загострень у пацієнта, навіть якщо симптоми нечисленні. До таких факторів ризику (вставка 2-2B) належать: ≥ 1 загострення в анамнезі протягом попереднього року, низька прихильність до лікування, неправильна техніка користування інгалятором, зниження функції легень, хронічний синусит, куріння, підвищення рівнів FeNO та еозинофілів у крові, які можна оцінити на рівні первинної медичної

допомоги[14, 90, 91]. Результати аналізу груп учасників РКД, які отримували плацебо (переважно пацієнтів із помірною або тяжкою астмою), підтвердили, що багато факторів, наведених у вставці 2-2В були незалежно один від одного пов'язані з підвищеною частотою тяжких загострень[14].

Ризик тяжких загострень і смертності поступово зростає з підвищенням частоти застосування БАКД, незалежно від кроку лікування[93]. Призначення трьох або більше 200-дозових інгаляторів БАКД протягом року, що відповідає більш ніж щоденному використанню, пов'язане з підвищенням ризику тяжких загострень[92, 93] і підвищенням смертності[93, 95]. Фактори ризику та супутні захворювання, які можна (або потенційно можливо) відкоригувати/вилікувати, часто називають «ознаками, що піддаються коригуванню»[160].

Вплив факторів довкілля, таких як респіраторні віруси, аероалергени, забруднення повітря та зміна погоди, також може суттєво підвищувати ризик загострення, проте часто залишається незадокументованим у клінічних випробуваннях. Значне зменшення кількості випадків госпіталізації у зв'язку з астмою під час пандемії COVID-19, яке спостерігалося в багатьох країнах, продемонструвало, що зменшення впливу респіраторних вірусів може значно знижувати ризик загострень у пацієнтів з астмою[161, 162].

У дітей ризик загострень значно підвищується, якщо в анамнезі вже були загострення; він також зростає в разі поганого контролю симптомів, застосування неоптимальної схеми лікування, супутніх алергічних захворювань і проживання дитини в умовах бідності[119].

Фактори ризику розвитку стійкого обмеження потоку повітря

Середня швидкість зниження $ОФВ_1$ у здорових дорослих, які не курять, становить 15–20 мл/рік[163]. У людей з астмою може прискорено знижуватися функція легень та розвиватися обмеження потоку повітря, яке не повністю коригується бронхолітиками.

Це часто супроводжується більш стійкою задишкою. До ідентифікованих незалежних факторів ризику розвитку стійкого обмеження потоку повітря належать вплив сигаретного диму або шкідливих речовин, частий продуктивний кашель і загострення астми в пацієнтів, які не застосовують ІКС[123] (див. вставку 2-2В). Діти з персистуючою астмою можуть мати знижений приріст показників функції легень, а деякі з них мають ризик прискореного зниження функції легень в ранньому дорослому віці[164]. Немає чітких доказів того, що лікування ІКС запобігає прискореному зниженню функції легень після застосування бронхолітиків, тобто розвитку стійкого обмеження потоку повітря.

Фактори ризику виникнення побічних ефектів лікарських засобів

Вибір будь-якого лікарського засобу зумовлений співвідношенням його користі та ризику. Більшість людей, які застосовують протиастматичні лікарські засоби, не мають жодних побічних ефектів. Ризик побічних ефектів зростає з підвищенням дози лікарських засобів, але його потребує незначна частка пацієнтів. Системні побічні ефекти, які можуть спостерігатися в разі тривалого застосування високих доз ІКС, включають легке утворення синців, підвищення ризику остеопорозу та остеопоротичних переломів понад типові вікові

показники ризику, катаракту, глаукому та пригнічення функції надниркових залоз. До місцевих побічних ефектів ІКС належать кандидоз ротової порожнини (молочниця) та дисфонія. Пацієнти мають вищий ризик побічних ефектів ІКС у разі застосування вищих доз або лікарських форм із вищою активністю[124, 125] та (для місцевих побічних ефектів) у разі неправильної техніки користування інгалятором[126]. Зведену інформацію щодо протиастматичних лікарських засобів додано в кінці цього звіту як додаток.

Взаємодії протиастматичних лікарських засобів з іншими лікарськими засобами: супутнє лікування інгібіторами цитохрому Р450, такими як кетоконазол, ритонавір, ітраконазол, еритроміцин і кларитроміцин, може підвищувати ризик побічних ефектів ІКС, таких як пригнічення функції надниркових залоз, а в разі короткочасного застосування – підвищувати ризик серцево-судинних побічних ефектів таких БАТД, як сальметерол і вілантерол (окремо або в поєднанні з ІКС). Одночасне застосування цих лікарських засобів не рекомендоване[165].

Коментар робочої групи: *на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб вілантерол зареєстрований в Україні лише у складі комбінованих лікарських засобів.*

РОЛЬ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІЇ ЛЕГЕНЬ В ОЦІНЮВАННІ КОНТРОЛЮ АСТМИ

Чи пов’язана функція легень з іншими показниками контролю астми?

Функція легень не виявляє сильної кореляції з симптомами астми у дорослих[166] або дітей[167]. Деякі інструменти оцінювання контролю астми передбачають усереднення показників функції легень чи їх поєднання з оцінками симптомів[141, 168], але такий підхід не рекомендований, оскільки, якщо інструмент включає кілька пунктів щодо симптомів, вони можуть переважати клінічно значущі відмінності в функції легень[169]. Крім того, низький показник $ОФВ_1$ є сильним незалежним предиктором ризику загострень, навіть після поправки на частоту симптомів.

Функцію легень необхідно оцінювати на момент встановлення діагнозу або початку лікування, через 3–6 місяців лікування за схемою, що включає ІКС, для оцінювання особистого найкращого показника $ОФВ_1$ пацієнта, а також періодично після цього. Наприклад, функцію легень потрібно документувати принаймні один раз на 1–2 роки в більшості дорослих пацієнтів, частіше – у пацієнтів із високим ризиком, включно з пацієнтами із загостреннями і ризиком зниження функції легень (див. вставку 2-2В). Функцію легень також необхідно частіше документувати в дітей залежно від тяжкості астми та клінічного перебігу (рівень доказів D).

Після підтвердження діагнозу астми зазвичай не потрібно просити пацієнтів відмовитися від застосування лікарських засобів, які вони застосовують регулярно або за потреби, перед візитами[37], але бажано, щоб усі візити здійснювалися в однакових умовах.

Інтерпретація результатів дослідження функції легень в пацієнтів з астмою

Низькі значення ОФВ$_1$ у відсотках від прогнозованого:

- Дають змогу виявити пацієнтів із ризиком загострення астми, незалежно від рівня симптомів, особливо якщо ОФВ$_1$ < 60% від прогнозованого[102, 111, 170, 171].
- Є фактором ризику зниження функції легень незалежно від рівня симптомів[122].
- Якщо симптоми нечисленні, можна припустити обмеження активного способу життя або неналежне сприйняття обмеження потоку повітря[172], що може бути пов'язане з нелікованим запаленням дихальних шляхів[159].

ОФВ$_1$ у нормі: ОФВ$_1$ у нормі або близький до норми ОФВ$_1$ у пацієнта із частими респіраторними симптомами (особливо в пацієнтів із симптоматичним перебігом) спонукає розглянути альтернативні причини симптомів (напр., хвороби серця або кашель, спричинений синдромом постназального затікання чи гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ); вставка 1-3).

Стійка відповідь на бронхолітики: Суттєва відповідь на бронхолітики (збільшення ОФВ$_1$ на ≥ 12% та ≥ 200 мл від вихідного рівня)[34] у пацієнта, який отримує лікування за схемою, що включає ІКС, або застосовував БАКД протягом 4 годин чи БАТД протягом 12 годин до обстеження (або протягом 24 годин для БАТД, які застосовуються один раз на добу), свідчить про неконтрольовану астму, зокрема про низьку прихильність до лікування та/або неправильну техніку інгаляції.

У дітей неможливо отримати надійні дані спірометрії до 5 років або навіть довше, тому у дітей це дослідження є менш корисним, ніж у дорослих. Багато дітей із неконтрольованою астмою мають нормальну функцію легень у періоди між загостреннями.

Інтерпретація змін показників функції легень в клінічній практиці

За регулярного лікування ІКС ОФВ$_1$ починає покращуватися протягом декількох днів і досягає плато приблизно через 2 місяці[173]. Найвищий показник ОФВ$_1$ пацієнта необхідно документувати, оскільки він дає змогу проводити корисніше порівняння для клінічної практики, ніж ОФВ$_1$ у відсотках від прогнозованого. У разі використання прогнозованих значень у дітей необхідно вимірювати їхній зріст під час кожного візиту.

У деяких пацієнтів може відбуватися швидше зниження функції легень, ніж у середньому у відповідній популяції пацієнтів, та розвиватися стійке обмеження потоку повітря (що характеризується неповною відповіддю на бронхолітики). Хоча короткострокове (наприклад, 3 місяці) пробне застосування вищих доз ІКС або ІКС-БАТД може бути доцільним для визначення того, чи можливе поліпшення ОФВ$_1$, не варто надалі застосовувати високі дози, якщо відповідь на лікування відсутня.

Варіабельність ОФВ$_1$ між візитами (до 12% від тижня до тижня або 15% від року до року в здорових людей)[34] обмежує використання цього показника для коригування лікування астми або виявлення прискореного зниження функції легень в клінічній практиці. Повідомляється, що мінімальна значуща різниця між

поліпшенням і погіршенням $ОФВ_1$, що базується на сприйнятті пацієнтом змін, становить близько 10%[174, 175].

Роль короткострокового та довгострокового моніторингу функції легень

Після встановлення діагнозу астми короткостроковий моніторинг ПШВ можна використовувати для оцінювання відповіді на лікування, оцінювання тригерів (у тому числі на робочому місці), що призводять до посилення симптомів, або для встановлення вихідного рівня для складання планів дій. Після початку застосування ІКС найкращий особистий показник ПШВ (за результатами дворазового щоденного вимірювання) досягається в середньому протягом 2 тижнів[176]. Упродовж приблизно 3 місяців середній показник ПШВ продовжує зростати, а добова варіабельність ПШВ – зменшуватися[166, 176]. Надмірна варіабельність ПШВ свідчить про неоптимальний контроль астми та підвищує ризик загострень[177].

Довгостроковий моніторинг ПШВ зараз зазвичай рекомендований лише у пацієнтів із тяжкою формою астми або порушеним сприйняттям обмеження потоку повітря (напр., незначною кількістю симптомів попри низькі початкові показники функції легень)[159, 178–181]. У клінічній практиці відображення результатів ПШВ у формі стандартизованого графіка може підвищувати точність інтерпретації[182].

У деяких клінічних випробуваннях використовували моніторинг за допомогою спірометрії в домашніх умовах; у такому випадку ретельне навчання пацієнтів техніці проведення спірометрії є дуже важливим. Результати спірометрії, проведеної в клініці та в домашніх умовах, не є взаємозамінними.

ОЦІНЮВАННЯ ТЯЖКОСТІ АСТМИ

Сучасна концепція оцінювання тяжкості астми ґрунтується на «складності лікування»

Сучасна концепція тяжкості астми, рекомендована робочою групою ATS/ERS Task Force[37, 88] і цитована в більшості настанов щодо астми, полягає в тому, що тяжкість астми потрібно оцінювати ретроспективно, виходячи з того, наскільки складно лікувати астму у відповідного пацієнта. Це відображається у рівні лікування, необхідного для контролю симптомів і загострень, який можна визначити після щонайменше кількох місяців лікування[37, 88, 183]. Це визначення переважно стосується тяжкої астми та є корисним для її лікування.

Згідно з цим визначенням:

- Тяжка астма – це астма, яка залишається неконтрольованою попри оптимізоване лікування високими дозами ІКС-БАТД або потребує застосування високих доз ІКС-БАТД для запобігання її неконтрольованому перебігу. Тяжку астму, тобто астму, яка є порівняно рефрактерною до лікування кортикостероїдами, необхідно розрізняти з астмою, яка складно піддається лікуванню через недостатнє або невідповідне лікування, проблеми з прихильністю до лікування або супутні захворювання, такі як хронічний риносинусит або ожиріння, оскільки лікування таких супутніх захворювань або

усунення факторів ризику («ознак, що піддаються коригуванню») може значно покращити контроль астми[183]. Інформацію про те, як розрізняти астму, що складно піддається лікуванню, і тяжку астму, див. у вставці 2-4, а докладнішу інформацію про оцінювання, направлення до фахівців і лікування цієї популяції пацієнтів див. у розділі 8.

- Астма помірної тяжкості – це астма, яка добре контролюється за допомогою лікування 3 або 4 кроку, наприклад, низькими або середніми дозами ІКС-БАТД, незалежно від маршруту лікування.
- Легка астма – це астма, яка добре контролюється за допомогою низькоінтенсивного лікування, тобто застосування ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби або ІКС у низьких дозах та БАКД за потреби.

Однак корисність такого ретроспективного визначення тяжкості астми обмежена тим, що її неможливо оцінити без досягнення хорошого контролю астми та переведення лікування на нижчий крок для виявлення мінімальної ефективної дози, за якої астма залишається добре контрольованою (вставка 4-13), або встановлення факту, що астма залишається неконтрольованою попри принаймні кілька місяців оптимізованої максимальної терапії.

Терміни «тяжка» і «легка» астма часто використовуються в іншому значенні, ніж описано вище

На рівні громади та первинної медичної допомоги використання термінів «тяжка» або «легка» астма частіше ґрунтується на частоті або тяжкості симптомів чи загострень, незалежно від лікування. Наприклад, астму зазвичай називають «тяжкою», якщо пацієнти мають часті симптоми астми або такі симптоми турбують пацієнта, незалежно від лікування, а термін «легка» астма зазвичай використовують, якщо пацієнти не мають щоденних симптомів або якщо симптоми можна швидко полегшити.

В епідеміологічних дослідженнях і клінічних випробуваннях астму часто класифікують як «легку», «помірної тяжкості» або «тяжку» лише на основі призначеного лікування за GINA або кроки за класифікацією Британського торакального товариства, незалежно від рівня контролю астми в пацієнтів. Такий підхід базується на припущенні, що призначене лікування відповідає потребам пацієнта, але астму часто лікують недостатньо або надмірно.

У більшість *клінічних випробувань біологічної терапії* включають пацієнтів із неконтрольованою попри застосування середніх або високих доз ІКС-БАТД астмою, але такі чинники, як неправильна техніка користування інгалятором, низька прихильність до лікування або супутні захворювання, що погіршують контроль, рідко оцінюють і лікують до того, як розглядається відповідність пацієнта критеріям участі в дослідженні[184, 185]. Тож деякі учасники клінічних випробувань можуть мати астму, що складно піддається лікуванню, а не тяжку астму.

У деяких *настановах*[186, 187] також наводиться інша, старіша класифікація тяжкості астми, в основі якої лежать частота симптомів і застосування БАКД, нічні пробудження, функція легень і загострення до початку лікування за схемою, що включає ІКС[37, 88]. Ця класифікація також передбачає розрізнення

«інтермітуючої» та «легкої персистуючої» астми, але історично розрізнення цих категорій було довільним – вони ґрунтувалися не на доказах, а на неперевіреному припущенні, що пацієнти, які мають симптоми в ≤ 2 дні на тиждень, не належать до групи ризику та не отримають користі від ІКС, тому їм можна призначати лише БАКД. Однак зараз відомо, що пацієнти з так званою «інтермітуючою» астмою можуть мати тяжкі або летальні загострення[188, 189], ризик яких суттєво знижується в разі призначення лікування за схемою, що включає ІКС, порівняно з лікуванням лише БАКД[190–192]. Хоча ця класифікація на основі симптомів застосовна до пацієнтів, які не отримують лікування за схемами, що включають ІКС[186, 187], її часто використовують для пацієнтів, які отримують лікарські засоби цієї групи. Це може спричинити плутанину, оскільки астма може бути класифікована по-різному, і пацієнту може бути призначене різне лікування, залежно від того, яке визначення використовує лікар або прийняте системою охорони здоров'я.

Для *країн із низьким рівнем забезпеченості ресурсами*, що не мають доступу до ефективних лікарських засобів, таких як ІКС, визначення тяжкої астми ВООЗ[193] включає категорію «нелікована тяжка астма». Ця категорія відповідає неконтрольованій астмі в пацієнтів, які не отримують лікування за схемою, що включає ІКС.

Тяжкість астми з погляду пацієнтів

Пацієнти можуть сприймати перебіг астми як тяжкий, якщо вони мають інтенсивні або часті симптоми, але це не обов'язково свідчить про тяжке захворювання, оскільки симптоми та функція легень можуть швидко стати добре контрольованими з початком лікування ІКС, оптимізацією техніки користування інгалятором чи покращенням прихильності до лікування[37, 88]. Також пацієнти часто сприймають астму як легку, якщо вони мають симптоми, які просто усунути за допомогою БАКД або виникають нечасто[37, 88]. Занепокоєння викликає те, що пацієнти часто інтерпретують термін «легка астма» як такий, що свідчить про відсутність ризику тяжких загострень, тож вважають, що вони не потребують лікування ІКС. Це часто описують як «недооцінювання» пацієнтами тяжкості астми, але натомість це скоріше відображає різницю між тлумаченням термінів «тяжкість» і «легка» пацієнтами та їх академічним використанням[37, 88].

Наскільки корисним є поточне ретроспективне визначення ступеня тяжкості астми?

Ретроспективне визначення **тяжкої астми**, що ґрунтується на тому, наскільки складно її лікувати, широко прийняте в клінічних настановах і в спеціалізованій клінічній практиці. Воно має очевидну клінічну цінність, оскільки допомагає виявляти пацієнтів, які, з огляду на тягар захворювання та неповну відповідь на оптимізоване традиційне лікування на основі ІКС, можуть отримати користь від направлення до пульмонолога (за наявності) для подальшого обстеження, фенотипування та розгляду можливості додаткового лікування, наприклад, біологічної терапії (див. розділ 8). Доцільно класифікувати астму як таку, що складно піддається лікуванню, а не тяжку, у разі виявлення факторів, які можна відкоригувати, таких як неправильна техніка

користування інгалятором, низька прихильність до лікування або неліковані супутні захворювання, оскільки астма може стати добре контрольованою, якщо усунути такі фактори[37, 88, 183].

На противагу цьому, клінічна цінність ретроспективного визначення **легкої астми** набагато менш очевидна. Існують значні розбіжності в думках щодо конкретних критеріїв, які потрібно використовувати, наприклад, чи має значення $ОФВ_1$ становити $\geq 80\%$ від прогнозованого для того, щоб астма вважалася «легкою», і чи виникнення будь-якого загострення перешкоджає класифікації астми пацієнта як «легкої» протягом наступних 12 місяців[194]. Бракує досліджень патологічних процесів, що лежать в основі астми, щоб визначити, чи ізольовані загострення обов'язково означають вищий ступінь тяжкості, особливо враховуючи вплив зовнішніх тригерів, таких як вірусні інфекції або контакт з алергенами, на виникнення спорадичних загострень.

Крім того, за цим визначенням, астму можна класифікувати як легку тільки після кількох місяців лікування ІКС і тільки якщо астма є добре контрольованою при застосуванні низьких доз ІКС або ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби, тож це визначення явно не можна застосовувати до пацієнтів із неконтрольованими або частково контрольованими симптомами, які отримують БАКД.

Насамкінець, ретроспективна класифікація астми як легкої не має особливого значення для ухвалення рішень щодо подальшого лікування. Крім того, в дослідженнях щодо застосування ІКС-формотеролу за потреби вихідні характеристики пацієнтів, такі як щоденне застосування лікарських засобів для полегшення симптомів, зниження функції легень або наявність загострень в анамнезі (або навіть вихідний рівень еозинофілів у крові чи FeNO), не допомагали виявити пацієнтів, які натомість потребують щоденного застосування ІКС[195, 196]. Натомість рішення про поточне лікування мають ґрунтуватися на широкій доказовій базі щодо клінічної і практичної ефективності (результативності) застосування ІКС-формотеролу за потреби або щоденного застосування ІКС у поєднанні з результатами індивідуального оцінювання контролю симптомів, ризику загострення і предикторів відповіді на лікування та побажаннями пацієнта (див. вставку 3-3 та вставку 3-4).

Однак найбільш нагальна проблема використання терміна «легка астма», незалежно від визначення, – це те, що він є приводом для самозаспокоєння, оскільки пацієнти, лікарі та розробники політик у сфері охорони здоров'я часто вважають діагноз «легкої астми» категорією низького ризику, а пацієнта з легкою астмою – людиною, яка не потребує лікування ІКС. Утім, до 30% загострень астми та смертей від астми реєструються серед людей із нечастими симптомами, наприклад, які виникають рідше ніж один раз на тиждень або тільки при інтенсивному фізичному навантаженні[188, 189].

Тимчасові рекомендації щодо дескрипторів тяжкості перебігу астми

У клінічній практиці

GINA досі підтримує чинне визначення тяжкої астми як астми, яка залишається неконтрольованою попри оптимізоване лікування високими дозами

ІКС-БАТД або потребує застосування високих доз ІКС-БАТД чи біологічної терапії для запобігання її неконтрольованому перебігу. GINA також підтримує клінічно значущу відмінність між астмою, яка складно піддається лікуванню, та тяжкою астмою (вставка 2-4 і розділ 8). Для пацієнтів, які мають хорошу відповідь на біологічну терапію, точним описом у медичній документації буде, наприклад, «тяжка еозинофільна астма, яка добре контролюється (назва терапії)», щоб зазначити, що для поліпшення їхнього стану потрібна біологічна терапія.

Ми вважаємо, що в клінічній практиці за можливості краще уникати терміна «легка астма» через поширене, але помилкове припущення пацієнтів і лікарів, що це поняття прирівнюється до низького ризику, і що пацієнтам із легкою астмою не потрібне лікування ІКС. Натомість необхідно оцінювати контроль симптомів і факторів ризику в кожного пацієнта на тлі поточного лікування (вставка 2-1), а також враховувати поліморбідність і цілі та вподобання пацієнта. Також треба пояснювати пацієнтам, що люди з нечастими або легкими симптомами астми все одно можуть мати тяжкі або летальні загострення в разі лікування лише БАКД[188, 189], і що цей ризик знижується на половину або навіть на дві третини в разі застосування низьких доз ІКС або низьких доз ІКС-формотеролу за потреби[190, 191]. Щоб зменшити ризик тяжких загострень у пацієнта, потрібно призначати терапію на основі ІКС на рутинних засадах (вставка 4-3), а також коригувати фактори ризику та лікувати супутні захворювання, які можливо відкоригувати/вилікувати, використовуючи фармакологічні та нефармакологічні стратегії (див. вставку 3-5 і вставку 3-6).

Термін «легка астма» є застарілим кліше, тому його не можна використовувати для ухвалення рішення про те, яке лікування мають отримувати пацієнти. У розділі 4 наведено поради щодо того, яким пацієнтам можна призначати лікування низької інтенсивності (кроки 1 і 2).

Інформація для навчання надавачів медичної допомоги

Термін «очевидно легка астма» може бути корисним, щоби підкреслити невідповідність між симптомами та ризиком, тобто той факт, що пацієнти з нечастими або легкими симптомами, чия астма через це може вважатися легкою, все одно можуть мати тяжкі або летальні загострення. Однак існує ризик, що англійський термін «apparently mild asthma» (очевидно легка астма) буде перекладений деякими мовами як «obviously mild asthma» (явно легка астма), зміст якого протилежний оригінальному. Альтернативна фраза – «asthma that seems to be mild» (астма, яка видається легкою).

Незалежно від використовуваного терміна, пояснюйте пацієнтам, що інструменти для оцінювання контролю астми, такі як ACQ і ACT, дають змогу оцінити лише одну сферу контролю астми й лише протягом короткого періоду часу (див. «Оцінювання контролю симптомів астми») і що категорія пацієнтів із нечастими періодичними симптомами занадто часто потрапляє у фокус досліджень тяжких, майже летальних і летальних загострень астми[188, 189]. Завжди наголошуйте на необхідності та користі лікування ІКС для пацієнтів з астмою,

незалежно від частоти та тяжкості симптомів, навіть якщо вони не мають явних додаткових факторів ризику.

Інформація для реєстрації в епідеміологічних дослідженнях

Якщо клінічна інформація недоступна, замість використання терміна «легка астма» опишіть призначене (або отримуване) лікування, не оцінюючи ступінь тяжкості, наприклад, «пацієнтам призначено БАКД, але не призначено ІКС». Оскільки доступні варіанти лікування змінюються з часом і можуть відрізнятися в різних настановах, указуйте фактичне лікування за класами лікарських засобів, а не кроку лікування (наприклад, «підтримувальна терапія, яка одночасно є терапією для полегшення симптомів (MART), низькими дозами ІКС-формотеролу», а не «лікування 3 кроку»).

Інформація для реєстрації в клінічних випробуваннях

Описуйте популяцію пацієнтів за рівнем контролю та лікуванням астми, наприклад, «пацієнти з неконтрольованою астмою попри отримання середніх доз ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби», замість використання терміна «астма помірної тяжкості».

Безперечна необхідність подальшого обговорення

Враховуючи важливість проблеми з використанням терміна «легка астма» та розбіжності між її сучасним академічним визначенням і різними способами використання цього терміна в клінічній практиці, GINA не припиняє обговорення дотичних питань із широким колом зацікавлених сторін. Метою є досягнення консенсусу між пацієнтами, надавачами медичної допомоги, дослідниками, представниками галузі та регуляторними органами щодо значення сучасних знань щодо патофізіології й лікування астми для клінічної практики та клінічних досліджень[37, 88], а також щодо того, чи варто використовувати термін «легка астма» в майбутньому та як саме. До завершення цієї дискусії термін «легка астма» в інших частинах цього Стратегічного звіту GINA залишено без змін.

РОЗРІЗНЕННЯ НЕКОНТРОЛЬОВАНОЇ ТА ТЯЖКОЇ АСТМИ

Хоча хорошого контролю симптомів і мінімізації загострень зазвичай можна досягти за допомогою лікування ІКС, деякі пацієнти не досягають однієї або жодної з цих цілей навіть у разі тривалого застосування високих доз лікарських засобів[168, 183]. У деяких пацієнтів це пов’язано з істинно тяжкою астмою, рефрактерною до лікування, а у багатьох інших – з неправильною технікою користування інгалятором, низькою прихильністю до лікування, надмірним застосуванням БАКД, супутніми захворюваннями, постійним впливом факторів довкілля або психосоціальних факторів.

Важливо диференціювати тяжку та неконтрольовану астму, оскільки відсутність контролю астми є набагато поширенішою причиною стійких симптомів і загострень, яку простіше усунути. У вставці 2-4 продемонстровано початкові заходи, яких можна вжити на рівні первинної медичної допомоги для виявлення поширених причин неконтрольованої астми. Докладнішу інформацію про обстеження й надання допомоги при астмі, яка складно піддається

лікуванню, та тяжкій астмі, включно з направленням до пульмонолога або клініки для пацієнтів із тяжкою астмою за можливості, і призначення додаткового лікування, у тому числі біологічної терапії, див. у розділі 8.

Найпоширеніші проблеми, які необхідно виключити перед встановленням діагнозу тяжкої астми:

- Неправильна техніка користування інгалятором (до 80% пацієнтів, які отримують лікування на рівні громади)[97] (вставка 5-2)
- Низька прихильність до медикаментозного лікування[197, 198] (вставка 5-3)
- Помилковий діагноз астми за наявності симптомів, зумовлених альтернативними станами/захворюваннями, такими як індукована обструкція гортані, серцева недостатність або недостатня фізична підготовка (вставка 1-3)
- Поліморбідність із наявністю таких захворювань, як риносинусит, ГЕРХ, ожиріння й обструктивне апное сну[99, 199] (розділ 6)
- Постійний вплив факторів домашнього або робочого середовища, які можуть призводити до сенсибілізації або подразнення дихальних шляхів, у тому числі тютюнового диму.

Вставка 2-4. Дослідження причин поганого контролю симптомів та/або загострень попри лікування ІКС

Спостереження за тим, як пацієнт використовує інгалятор **Обговорення прихильності до лікування та бар'єрів для застосування лікарських засобів**	Спостерігайте за тим, як пацієнт використовує інгалятор(-и), звіряйте дії пацієнта з контрольним списком щодо використання інгаляторів. Продемонструйте правильну техніку та перевірте техніку пацієнта повторно, до 3 разів. Перевіряйте техніку на кожному візиті. Проведіть бесіду для виявлення низької прихильності до підтримувальної терапії, виявляючи емпатію до пацієнта та використовуючи, наприклад, такі фрази: *«Багато пацієнтів не дотримуються призначеного режиму застосування інгалятора. Скільки днів на тиждень ви користувалися інгалятором протягом останніх 4тижнів?» (0 днів, 1, 2, 3 дні тощо)* та/або: *«Коли Вам простіше згадати про необхідність застосування інгалятора – вранці чи ввечері?»* Дізнайтеся в пацієнта про його переконання, витрати на лікарські засоби та частоту поновлення запасів лікарських засобів.
Підтвердження діагнозу астми	За відсутності задокументованих даних спірометрії або інших досліджень щодо варіабельності потоку повітря на видиху (*вставка 1-2*) розгляньте можливість зменшення дози ІКС удвічі та повторного дослідження функції легень через 2–3 тижні (*вставки 1-4, 1-5*): упевніться, що пацієнт має план дій. Розгляньте доцільність визначення біомаркерів астми 2 типу (*вставка 1-2*).
Усунення потенційних факторів ризику за можливості **Оцінювання супутніх захворювань і надання відповідної допомоги**	У дорослих/підлітків за можливості перейдіть до маршруту 1 за GINA, щоб зменшити кількість загострень і спростити схему лікування *(вставки 4-3, 4-6).* Перевірте наявність факторів ризику або факторів, що індукують астму, таких як куріння, застосування бета-блокаторів або НПЗП, вплив професійних або побутових алергенів (*вставка 2-2*), і, за можливості, усуньте їх (*вставка 3-5*). Перевірте наявність захворювань (напр., риніту, ожиріння, ГЕРХ, обструктивного апное сну, депресії/тривожності), які можуть сприяти виникненню симптомів або загострень, і надайте відповідну допомогу.
Розгляд доцільності короткострокового переходу на вищий крок лікування	Розгляньте можливість короткострокового (упродовж 3–6 місяців) переходу на вищий крок лікування або альтернативний варіант на поточному рівні (*вставки 4-6, 4-12*). Використовуйте стратегію спільного ухвалення рішень та зважуйте потенційні користь і ризики.
Направлення на консультацію до фахівця	Якщо астма залишається неконтрольованою після 3–6 місяців застосування високих доз ІКС-БАТД, або якщо фактори ризику зберігаються, направляйте пацієнта на консультацію до фахівця. Якщо астма в пацієнта є дуже тяжкою чи складно піддається лікуванню, за наявності сумнівів щодо діагнозу чи підозри на професійну астму направляйте пацієнта на консультацію раніше, ніж через 6 місяців.

БАТД – бета$_2$-агоніст тривалої дії; ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; ІКС – інгаляційний кортикостероїд; НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат.

Докладніше про оцінювання та ведення випадків астми, яка складно піддається лікуванню, і тяжкої астми див. у розділі 8.

3. Принципи ведення астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6-11 років

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Партнерство між пацієнтом і надавачем медичної допомоги

Для ефективного ведення астми необхідно налагодити партнерство між пацієнтами з астмою (або їхніми батьками/піклувальниками) та надавачами медичної допомоги.

Навчання надавачів медичної допомоги навичкам комунікації може сприяти підвищенню рівня задоволеності пацієнтів, поліпшенню результатів для здоров'я та зменшенню використання ресурсів системи охорони здоров'я.

Надавачі медичної допомоги мають ураховувати здатність пацієнта сприймати, опрацьовувати та розуміти базову інформацію про здоров'я для ухвалення відповідних рішень, що стосуються здоров'я («грамотність у питаннях здоров'я»).

Цілі ведення астми

Згідно з рекомендаціями GINA, довгостроковою ціллю ведення астми є досягнення найкращих можливих довгострокових результатів для пацієнта. Такі результати можуть включати хороший довгостроковий контроль симптомів (зменшення/відсутність симптомів астми, відсутність порушень сну та обмеження фізичної активності через астму), а також мінімізацію довгострокового ризику смертності, пов'язаної з астмою, загострень, стійкого обмеження потоку повітря та побічних ефектів лікування. Також необхідно визначити власні цілі пацієнта.

Ремісія астми

Ремісія астми може спостерігатися як у дітей, так і у дорослих, як без лікування, так і на тлі лікування, та бути клінічною або повною. Визначення та критерії ремісії різняться.

Концепція клінічної ремісії в пацієнтів, які отримують лікування, відповідає довгостроковій цілі ведення пацієнтів з астмою, яку просуває GINA: досягнення найкращих можливих довгострокових результатів лікування астми для кожного пацієнта.

Дослідження за участю пацієнтів, які досягли (або не досягли) клінічної чи повної ремісії астми, як без лікування, так і в результаті лікування, створюють цінні можливості для розуміння глибинних механізмів розвитку астми та розроблення нових підходів до профілактики й ведення астми. Використання стандартизованих критеріїв та інструментів оцінювання сприятиме проведенню таких досліджень.

У бесідах із пацієнтами або їхніми батьками/піклувальниками використовуйте термін «ремісія» з обережністю, оскільки вони можуть подумати, що він означає повне одужання, або пов'язати його з раком чи лейкозом. Поясніть, що ви маєте на увазі, а також те, що навіть якщо симптоми астми «вщухли» на деякий час, вони можуть з'являтися повторно.

Ухвалення рішень щодо лікування астми

Лікування астми коригують у рамках безперервного циклу оцінювання, лікування й аналізу відповіді пацієнта на лікування як у розрізі контролю симптомів, так і в розрізі майбутніх ризиків (загострень і побічних ефектів), з урахуванням уподобань пацієнта.

Для ухвалення рішень щодо застосування протиастматичних лікарських засобів **на популяційному рівні**, наприклад, на рівні національних настанов, страхових фондів, організацій медичного забезпечення або державних реєстрів лікарських засобів, «пріоритетні» схеми лікування на кроках 1–4 мають відображати найкращі методи лікування для більшості пацієнтів, визначені на основі даних рандомізованих контрольованих досліджень, мета-аналізів і спостережних досліджень безпечності, клінічної і практичної ефективності (результативності), з особливим акцентом на тягар симптомів і ризик загострення. Рекомендації на популяційному рівні щодо кроків 1–5 диференційовані за віковими групами (дорослі/підлітки, діти віком 6–11 років, діти віком ≤ 5 років). На кроці 5 також надаються різні рекомендації щодо пріоритетного лікування на популяційному рівні залежно від фенотипу запалення.

На індивідуальному рівні, при спільному ухваленні рішень щодо лікування окремих пацієнтів, потрібно також враховувати характеристики пацієнта (наприклад, фенотип астми), вплив факторів довкілля, що є предикторами ризику загострень або інших несприятливих результатів, або ймовірну відповідь на лікування, а також цілі і занепокоєння пацієнта та актуальні для нього практичні аспекти (техніку користування інгалятором, прихильність до лікування, доступ до лікарських засобів і їхню вартість для пацієнта).

Важливо оптимізувати ведення астми, включно з інгаляційною терапією та нефармакологічними стратегіями лікування, щоб зменшити потребу в ОКС та їхні численні побічні ефекти.

ПАРТНЕРСТВО МІЖ ПАЦІЄНТОМ І НАДАВАЧЕМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Для ефективного ведення астми необхідно налагодити партнерські відносини між пацієнтом з астмою (або його батьками/піклувальниками) та надавачами медичної допомоги[200]. Такі відносини мають допомогти людині з астмою отримати необхідні знання, впевненість і навички для того, щоб узяти на себе головну роль у контролі астми. Навчання самоконтролю знижує пов’язану з астмою захворюваність як у дорослих[201] (рівень доказів А), так і в дітей[202] (рівень доказів А).

Застосування підходу спільного ухвалення рішень пов’язане з поліпшенням результатів[203, 204]. Пацієнтів та їхніх піклувальників варто заохочувати до участі в ухваленні рішень щодо лікування та надавати їм можливість висловлювати свої очікування й занепокоєння. Формат партнерства має бути індивідуальним для кожного пацієнта. Готовність і здатність людини до самоконтролю астми можуть

відрізнятися залежно від таких факторів, як етнічна приналежність, мовна грамотність, розуміння медичних понять (грамотність у питаннях здоров'я), математична грамотність, переконання щодо астми й медикаментозного лікування, прагнення до самостійності, а також факторів, пов'язаних із системою охорони здоров'я. Підхід до спільного ухвалення рішень також може відрізнятися залежно від культури у сфері системи охорони здоров'я та ставлення лікарів.

Ефективна комунікація

Ефективна комунікація надавачів медичної допомоги з пацієнтами є необхідною основою хороших результатів лікування (рівень доказів B)[205–207]. Навчання надавачів медичної допомоги навичкам комунікації (вставка 3-1) може сприяти підвищенню рівня задоволеності пацієнтів, поліпшенню результатів для здоров'я та зменшенню використання ресурсів системи охорони здоров'я[205–207] без збільшення часу консультацій[208]. Воно також може сприяти покращенню прихильності пацієнтів до лікування[208]. Навчання пацієнтів чіткому наданню інформації, пошуку потрібної інформації та перевірці власного розуміння інформації також пов'язане з поліпшенням дотримання рекомендацій щодо лікування[208].

Вставка 3-1. Стратегії комунікації для надавачів медичних послуг

Ключові стратегії для сприяння належній комунікації[206, 207]
• Доброзичлива поведінка (дружелюбність, гумор та уважність). • Дозволяйте пацієнтові висловлювати свої цілі, висловлювати ставлення та побоювання. • Емпатія, заспокоєння та швидке вирішення будь-яких проблем. • Заохочення та похвала. • Надання відповідної (персоналізованої) інформації. • Надання зворотного зв'язку та аналізу.
Як зменшити вплив низької медичної грамотності[209]
• Розповідайте інформацію від найменш важливої до найважливішої. • Говоріть повільно і використовуйте прості слова (уникайте медичної мови, якщо це можливо). • Спрощуйте числові поняття (наприклад, використовуйте числа замість відсотків). • Ефективно формулюйте інструкції (використовуйте ілюстративні анекдоти, зображення, фотографії, таблиці чи графіки). • Підтверджуйте розуміння, використовуючи метод навчання зі зворотним зв'язком (просіть пацієнтів повторити інструкції). • Попросіть другу людину (наприклад, медсестру, члена сім'ї) повторити основну інформацію. • Зверніть увагу на невербальне спілкування пацієнта. • Зробіть так, щоб пацієнти могли комфортно ставити запитання.

Грамотність у питаннях здоров'я та астма

Зростає визнання впливу низького рівня грамотності в питаннях здоров'я на результати для здоров'я, у тому числі у пацієнтів з астмою[209, 210]. Грамотність у питаннях здоров'я означає набагато більше, ніж уміння читати: вона визначається як спроможність сприймати, опрацьовувати та розуміти базову інформацію про здоров'я та послуги у сфері охорони здоров'я для ухвалення відповідних рішень, що стосуються здоров'я[209]. Низький рівень грамотності в питаннях здоров'я пов'язаний із нижчим рівнем знань про астму та гіршим контролем астми[211]. В одному дослідженні низька математична грамотність батьків дітей з астмою була пов'язана з вищим ризиком загострень[210]. Здійснення втручань, адаптованих до культурних та етнічних особливостей, було пов'язане з підвищенням рівня знань та поліпшенням техніки користування інгалятором[212]. Пропоновані стратегії комунікації з пацієнтами з низьким рівнем грамотності в питаннях здоров'я наведені у вставці 3-1.

ДОВГОСТРОКОВА ЦІЛЬ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З АСТМОЮ

Довгостроковою ціллю ведення пацієнтів з астмою з клінічного погляду є досягнення найкращих можливих результатів для пацієнта, включно з довгостроковим контролем симптомів і довгостроковою мінімізацією ризику, пов'язаного з астмою (вставка 3-3). Це включає запобігання загостренням, прискореному зниженню функції легень та побічним ефектам лікарських засобів. На популяційному рівні цілі ведення пацієнтів з астмою також передбачають мінімізацію смертності від астми, користування послугами екстреної медичної допомоги та соціально-економічні наслідки неконтрольованої астми.

Також важливо з'ясовувати цілі пацієнта (або його батьків/піклувальників) щодо астми, оскільки вони можуть відрізнятися від цілей, поставлених медичними працівниками. Спільних цілей у веденні пацієнтів з астмою можна досягати різними способами, з огляду на відмінності в системах охорони здоров'я, доступності лікарських засобів, культурних та особистих уподобаннях.

Вставка 3-2. Довгострокова мета лікування астми

Мета лікування астми – досягнення найкращих можливих довгострокових результатів лікування астми для пацієнта:

- Довгостроковий контроль симптомів астми, який може включати:
  - Мало симптомів астми/їхню відсутність
  - Відсутність порушень сну через астму
  - Непорушена фізична активність
- Довгострокова мінімізація ризику астми, яка може включати:
  - Відсутність загострень
  - Поліпшення або стабілізація особистої найкращої функції легень
  - Відсутність необхідності підтримуючої терапії системними кортикостероїдами
  - Відсутність побічних ефектів лікарських засобів.

Цілі пацієнта щодо астми можуть відрізнятися від цих медичних цілей; запитайте пацієнта, чого він хоче від лікування астми.

При обговоренні найкращих можливих результатів лікування астми з пацієнтом враховуйте його цілі, його фенотип астми, клінічні особливості, мультиморбідність, фактори ризику (включаючи тяжкість обмеження повітряного потоку), практичні питання, включаючи доступність та вартість лікарських засобів, а також потенційні побічні ефекти лікування (вставка 3-4).

Оцінки контролю симптомів НЕ достатньо: фактори ризику пацієнта (вставка 2-2B), включаючи анамнез загострень, завжди повинні також оцінюватися.

Контроль симптомів та ризик можуть не збігатися: у пацієнтів з невеликою кількістю або відсутністю симптомів все одно можуть бути серйозні або летальні загострення, зокрема через зовнішні тригери, такі як вірусні інфекції, вплив алергенів (при сенсибілізації) або забруднення.

РЕМІСІЯ АСТМИ

Ремісія астми широко досліджувалася в минулому, але найчастіше це стосувалося дослідження ремісії астми у дітей без лікування. Визначення та критерії різняться, але зазвичай вони стосуються або *клінічної ремісії* (напр., відсутності симптомів чи загострень астми протягом певного періоду), або *повної (патофізіологічної) ремісії* (яка додатково включає нормальні показники функції легень, реактивності дихальних шляхів та/або маркерів запалення).

Цікавими є аспекти *ремісії без лікування* та *ремісії в пацієнтів, які отримують лікування*, наприклад, біологічну терапію тяжкої астми[213–215]. Концепція клінічної ремісії в пацієнтів, які отримують лікування, відповідає *довгостроковій цілі ведення пацієнтів з астмою*, яку просуває GINA: досягнення найкращих можливих довгострокових результатів лікування астми для пацієнта (див. вставку 3-2). Обговорюючи з пацієнтом найкращі можливі результати, враховуйте його власні цілі щодо астми, фенотип астми, клінічні особливості, поліморбідність, фактори ризику (включно зі ступенем обмеження потоку повітря), практичні аспекти, зокрема наявність і вартість лікарських засобів, а також потенційні побічні ефекти лікування (вставка 3-4).

Дослідження за участю пацієнтів, які досягли (або не досягли) клінічної чи повної ремісії астми, як без лікування, так і в результаті лікування, створюють цінні можливості для розуміння неоднорідних і взаємопов'язаних глибинних механізмів розвитку астми та розроблення нових підходів до профілактики й ведення астми. Використання стандартизованих критеріїв та інструментів сприяють таким дослідженням.

Ремісія астми у дітей

Зареєстрована частота *ремісії без лікування* за результатами досліджень за участю дітей зі свистячими хрипами або астмою варіюються залежно від груп населення, визначень астми та тривалості подальшого спостереження. Наприклад, в одному дослідженні 59% дітей зі свистячими хрипами в дошкільному віці не мали свистячих хрипів у 6 років[216], тоді як в іншому

дослідженні лише 15% дітей зі стійкими свистячими хрипами у віці 9 років і пізніше не мали свистячих хрипів у 26 років[217]. Клінічна ремісія спостерігається частіше, ніж патофізіологічна, у всіх вікових групах[218, 219].

Найважливішими предикторами ремісії астми в дітей шкільного віку є менша кількість, легший перебіг або зниження частоти симптоматичних епізодів астми[220–223], належна функція легень або поліпшення її показників і менша гіперреактивність дихальних шляхів[219]. Фактори ризику персистенції астми, що маніфестує в дитинстві, включають атопію, астму/алергію в батьків, пізніший початок симптомів, свистячі хрипи, не пов'язані із застудою, куріння матері або вплив тютюнового диму.

Ремісія не означає одужання: після ремісії в дитинстві або підлітковому віці астма часто рецидивує в подальшому житті. Діти, які досягли ремісії астми, мають підвищений ризик прискореного зниження функції легень у дорослому віці, незалежно від куріння тютюну, але синергетично з ним; у них також може розвиватися стійке обмеження потоку повітря, хоча це менш імовірно, ніж у дітей із персистуючою астмою[224]. Це свідчить про важливість моніторингу функції легень у людей, які досягли ремісії симптомів астми.

На сьогоднішній день немає доказів того, що втручання в дитячому віці збільшує ймовірність ремісії астми або зменшує ризик її рецидиву. Однак лікування астми в дитячому віці ІКС суттєво зменшує тягар астми для дитини та її сім'ї, частоту пропуску занять у школі та соціальних заходів, знижує ризик загострень і госпіталізації, дає змогу дитині займатися звичайною фізичною активністю.

Батьки/піклувальники часто запитують, чи переросте їхня дитина астму та чи не можна буде відмовитися від лікування в майбутньому. Рекомендації для подібних обговорень, що базуються на чинному консенсусі:

- Якщо дитина або її батьки/піклувальники не повідомляють про симптоми, перевіряйте наявність ознак захворювання на момент огляду (напр., свистячих хрипів; уникнення дитиною фізичної активності), а також функцію легень, якщо є можливість провести відповідні дослідження.
- Щоб уникнути непорозумінь, описуйте ситуацію простими словами на кшталт: «Симптоми астми наразі вщухли». Якщо ви використовуєте термін «ремісія» в розмові з батьками/піклувальниками дитини, пояснюйте його медичне значення, оскільки його часто трактують як остаточне одужання.
- Попереджайте батьків/піклувальників, що навіть якщо симптоми астми в дитини повністю зникнуть, астма може рецидивувати пізніше.
- Наголошуйте на поточній користі лікування лікарськими засобами для контролю астми для здоров'я дитини, ризику нападів астми та здатності дитини брати участь у шкільних і спортивних заходах, уникаючи тверджень про вплив терапії на захворювання на астму в майбутньому.

Потреби в дослідженнях: клінічні питання щодо ремісії без лікування в дітей зосереджені на факторах ризику персистенції та рецидивування астми (включно з клінічними, патоморфологічними та генетичними факторами), впливі стратегій зниження ризику на ймовірність ремісії, а також на тому, чи покращує

результати для здоров’я моніторинг після досягнення ремісії з метою раннього виявлення рецидиву астми та чи можна запобігти прогресуванню захворювання до стійкого обмеження потоку повітря. Клінічні питання щодо ремісії в людей, які отримують лікування (напр., у дітей із тяжкою формою астми, які отримують біологічну терапію), охоплюють дослідження можливості зниження дози інгаляційних протизапальних лікарських засобів.

Ремісія астми у дорослих

Клінічна або повна *ремісія без лікування* спостерігалася в деяких дорослих або спонтанно, або після припинення лікування лікарськими засобами для контролю астми. Наприклад, 15,9% пацієнтів з астмою, що маніфестувала в дорослому віці, досягли клінічної ремісії (відсутності симптомів астми без застосування протиастматичних лікарських засобів) протягом 5 років[23]. Ремісія іноді спостерігається в людей із професійною астмою після припинення впливу шкідливих факторів[225]. Клінічна ремісія астми в дорослому віці частіше спостерігається в людей, у яких астма маніфестувала в дитинстві, ніж у випадку маніфестації в дорослому віці. Однак у більшості дорослих із клінічною ремісією астми спостерігається персистенція гіперреактивності та/або запалення дихальних шляхів[218].

Останніми роками зростає інтерес до питання *ремісії астми в людей, які отримують лікування*, особливо біологічну терапію при тяжкій астмі. Пропонують різні визначення цього терміну. Для визначення клінічної ремісії часто використовують такі критерії, як відсутність симптомів астми, відсутність загострень, незастосування ОКС, стабільна функція легень або її поліпшення протягом певного тривалого періоду. Для визначення повної ремісії були запропоновані такі критерії, як нормалізація реактивності дихальних шляхів та/або рівнів маркерів запалення.

У пацієнтів із тяжкою астмою, які отримують біологічну терапію та середні або високі дози ІКС у поєднанні з БАТД, частота досягнення ремісії буде варіюватися залежно від вихідних характеристик досліджуваних груп населення, а також критеріїв і тривалості ремісії (включно з тим, як оцінюється «відсутність симптомів»)[213–215, 226, 218].

Предиктори *ремісії в людей, які отримують лікування* тяжкої астми з використанням різних засобів біологічної терапії, на вихідному рівні включають кращі оцінки короткострокового контролю симптомів астми (за ACT або ACQ), кращі показники функції легень, меншу кількість супутніх захворювань, більш ранній початок астми та незастосування або менше застосування ОКС як підтримувальної терапії на вихідному рівні[215, 227]. У одному з досліджень щодо клінічної *ремісії без лікування* у пацієнтів, у яких астма маніфестувала в дорослому віці, єдиними предикторами клінічної персистенції на вихідному рівні були гіперреактивність дихальних шляхів від помірного до тяжкого ступеня та назальні поліпи[23].

Хоча клінічна ремісія астми в людей, які отримують лікування, найбільш широко досліджена у дорослих із тяжкою астмою, які отримують біологічну терапію, ця концепція є актуальною для пацієнтів з астмою будь-якого ступеня

тяжкості, які отримують будь-яке лікування, включно з терапією, що включає ІКС, пероральною фармакотерапією, алергенспецифічною імунотерапією та нефармакологічними втручаннями (напр., втручаннями зі зміни способу життя).

В основних засобах масової інформації слово «ремісія» найчастіше звучить у зв'язку зі злоякісними новоутвореннями або лейкозом, тому в разі його використання в бесіді з пацієнтами варто пояснювати його значення в медичному контексті стосовно астми. Якщо в пацієнта спостерігається клінічна ремісія, поясніть, що це не означає остаточного одужання, і що він не має припиняти застосування протиастматичних лікарських засобів, окрім як за рекомендацією лікаря.

Потреби в дослідженнях щодо ремісії астми у дорослих, які отримують лікування, включають дослідження зв'язків між клінічними критеріями та біомаркерами, результатами візуалізаційних досліджень або досліджень патоморфологічних зразків (у тому числі аналізу з використанням «омікснх» технологій), які можуть відображати процеси, що лежать в основі захворювання, а також дослідження предикторів довгострокової ремісії або рецидиву. Система валідації запропонованих критеріїв ремісії в людей, які отримують лікування, залежатиме від їхнього цільового призначення, наприклад, використання як інструмента оцінювання в клінічній практиці, для прогнозування довгострокової стабільності або для визначення нових цілей терапії. Існує потреба в клінічних, зокрема якісних, дослідженнях із застосуванням різних методів лікування, щоб з'ясувати, чи покращить встановлення цілі досягнення ремісії довгострокові результати пацієнтів з астмою.

ПЕРСОНАЛІЗОВАНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З АСТМОЮ, ОРІЄНТОВАНЕ НА КОНТРОЛЬ

Контроль астми оцінюється за двома сферами: контроль симптомів і зменшення ризиків (див. вставку 2-2). У разі ведення пацієнтів з астмою, орієнтоване на її контроль, фармакологічне й нефармакологічне лікування коригується в рамках безперервного циклу, який передбачає оцінювання контролю симптомів і факторів ризику, лікування і аналіз відповіді на нього персоналом із відповідною підготовкою (вставка 3-3) для досягнення цілей лікування астми (розділ 3). Було доведено, що результати лікування астми покращуються після впровадження настанов, орієнтованих на контроль захворювання[228, 229], або практичних інструментів для реалізації стратегій ведення пацієнтів, орієнтованих на контроль захворювання[203, 230].

Концепція ведення пацієнтів, орієнтована на контроль захворювання, також підтримується дизайном більшості РКД лікарських засобів, у яких пацієнтів відбирають для зміни схеми лікування астми залежно від наявності ознак поганого контролю симптомів у поєднанні з іншими факторами ризику, таких як зниження показників функції легень чи наявність загострень в анамнезі, або без таких факторів. З 2014 р. стратегія GINA з ведення пацієнтів з астмою зосереджена не тільки на контролі симптомів астми, але й на персоналізованому управлінні факторами ризику загострень, які піддаються коригуванню, інших

несприятливих результатах і поліморбідності, а також на врахуванні особистих уподобань і цілей пацієнта. Фактори ризику, які неможливо відкоригувати, такі як наявність в анамнезі госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) у зв'язку з астмою, також мають бути задокументовані.

Для багатьох пацієнтів, які отримують лікування на рівні первинної медичної допомоги, досягнення хорошого контролю симптомів є важливим способом зниження ризику загострень[231]. Після впровадження ІКС у протоколи ведення пацієнтів з астмою спостерігалося значне поліпшення контролю симптомів і функції легень, а також зниження частоти загострень і смертності від астми.

Утім, **для пацієнтів із незначною кількістю симптомів або періодичним виникненням симптомів усе одно може існувати ризик тяжких загострень**[190] (вставка 2-2В). Крім того, у деяких пацієнтів загострення виникають попри хороший контроль симптомів, а у пацієнтів із постійними симптомами постійне збільшення дози ІКС може спричиняти побічні ефекти. Отже, ведення пацієнтів, орієнтоване на контроль симптомів, має здійснюватися з урахуванням обох сфер контролю астми (контролю симптомів і майбутнього ризику; вставка 2-2) при виборі стратегії лікування астми й аналізу відповіді на лікування[37, 88].

Вставка 3-3. Цикл ведення пацієнтів з астмою в разі надання допомоги за персоналізованою моделлю



Персоналізоване ведення пацієнтів з астмою передбачає безперервний цикл оцінювання, коригування лікування й аналізу, описаний нижче.

ОЦІНЮВАННЯ контролю симптомів та факторів ризику загострень, погіршення функції легень та побічних ефектів лікарських засобів (вставка 2-2) з приділенням особливої уваги техніці користування інгалятором і прихильності до лікування. Оцінювання супутніх захворювань, цілей і вподобань пацієнта та підтвердження діагнозу астми, якщо це не було зроблено раніше.

КОРИГУВАННЯ протоколу ведення пацієнта на основі результатів оцінювання. Це передбачає усунення факторів ризику, які піддаються коригуванню (вставка 3-5), і лікування супутніх захворювань (розділ 6), застосування відповідних стратегій нефармакологічного лікування (вставка 3-6), навчання і тренування навичок (розділ 5), а також коригування медикаментозного лікування за потреби (розділ 4). Для дорослих і підлітків найкращою схемою для контролю астми та полегшення симптомів на всіх кроках лікування є комбінація ІКС-формотерол, як показано в Шляху 1 GINA (вставка 4-6).

АНАЛІЗ перебігу астми в пацієнта відповідно до цілей лікування (вставка 3-2), повторне оцінювання факторів, що впливають на симптоми, ризику несприятливих результатів і рівня задоволеності пацієнта, розгляд доцільності тестування на біомаркери запалення 2 типу, якщо астма залишається неконтрольованою, призначення подальших обстежень та коригування лікування за необхідності.

Вибір між варіантами лікування астми

На кожному кроці лікування астми доступні різні варіанти медикаментозного лікування, які можуть бути альтернативними засобами контролю астми, хоча їхня клінічна ефективність не є ідентичною.

До рекомендацій або варіантів медикаментозного лікування для широких популяцій пацієнтів застосовуються інші міркування, ніж до рекомендацій для окремих пацієнтів (вставка 3-4).

- **Вибір медикаментозного лікування на популяційному рівні.** Вибір стратегії медикаментозного лікування для популяцій пацієнтів часто здійснюється на рівні державних реєстрів лікарських засобів або організацій медичного забезпечення. Метою рекомендацій для популяцій пацієнтів є представлення найкращого варіанту для більшості пацієнтів у конкретній популяції. На кожному кроці лікування рекомендовані «пріоритетні» схеми для контролю астми та полегшення симптомів забезпечують найкраще співвідношення користі та ризику як у контексті контролю симптомів, так і в

контексті зниження ризику. Вибір пріоритетного лікарського засобу для контролю астми та/або полегшення симптомів ґрунтується на даних досліджень клінічної ефективності (ретельно контрольованих досліджень у добре охарактеризованих популяціях) і досліджень практичної ефективності (результативності) (прагматично контрольованих досліджень, досліджень у ширших популяціях або даних спостережних досліджень високої якості)[232], з особливою увагою до симптомів і ризику загострення. Також враховуються безпечність і відносні витрати. Щодо **кроку 5** також надаються різні рекомендації на популяційному рівні залежно від фенотипу запалення.

Вставка 3-4. Порівняння рішень щодо лікування астми на популяційному рівні і на рівні окремих пацієнтів

Вибір між варіантами лікування на популяційному рівні

(напр., на рівні державних реєстрів лікарських засобів, організацій медичного забезпечення, національних настанов)

«Пріоритетний» лікарський засіб на кожному кроці – це найкращий варіант лікування для більшості пацієнтів, вибір якого ґрунтується на таких критеріях:

- **Клінічна ефективність**
- **Практична ефективність (результативність)**
- **Безпечність**

Оцінювання ґрунтується переважно на даних про симптоми та загострення (даних рандомізованих контрольованих досліджень, практичних досліджень, а також даних спостережних досліджень високої якості)

- **Доступність**

Доступність та витрати на популяційному рівні

Рекомендації на популяційному рівні диференційовані за віковими групами (дорослі/підлітки, діти 6–11 років, діти віком ≤ 5 років). Для пацієнтів із тяжкою астмою також надаються різні рекомендації щодо лікування на популяційному рівні залежно від фенотипу запалення.

Вибір між варіантами лікарських засобів для контролю астми в окремих пацієнтів

Застосовуйте підхід спільного ухвалення рішень із пацієнтом або його батьками/піклувальниками для обговорення таких питань:

Пріоритетний лікарський засіб

Який лікарський засіб найкраще підходить для контролю симптомів і зниження ризику (як зазначено вище)?

Характеристики пацієнта або фенотип астми

Чи має пацієнт фактори, які є предикторами відмінностей у ризику або відповіді на лікування порівняно з іншими пацієнтами (напр., куріння, надмірне застосування БАКД, загострення в анамнезі, високий рівень FeNO або еозинофілів, вплив факторів довкілля, супутні захворювання)?

Погляди пацієнта

Які цілі, переконання та занепокоєння щодо перебігу астми та її лікування має пацієнт?

Практичні питання

Які інгалятори серед пріоритетних лікарських засобів доступні для цього пацієнта?

Чи може пацієнт правильно користуватися інгалятором після навчання?

Чи є фінансово доступним цей лікарський засіб для пацієнта?

Прихильність до лікування: як часто пацієнт застосовує лікарський засіб?

Якщо пацієнту підходить більше ніж один інгалятор, який із них має найменший вплив на довкілля?

- На схемі з варіантами лікування для дорослих і підлітків (вставка 4-6) варіанти показані у формі двох «Шляхів». **Шлях 1**, що передбачає застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби, є пріоритетним підходом для більшості пацієнтів, що ґрунтується на даних про загалом нижчий ризик загострень і подібний контроль симптомів, а також простішу схему підвищення і зниження дози лікування за потреби порівняно з лікуванням за **Шляхом 2**, у якому лікарським засобом для полегшення симптомів є БАКД або, у деяких випадках, комбінація ІКС-БАКД (докладнішу інформацію див. у розділі 4).
- **Вибір медикаментозного лікування на рівні окремих пацієнтів.** Під час вибору лікування для окремих пацієнтів також необхідно враховувати будь-які індивідуальні характеристики пацієнта чи фенотип астми або вплив факторів довкілля, які можуть бути предикторами **ризику загострень чи інших несприятливих результатів**, або клінічно значущі відмінності у відповіді пацієнта на лікування порівняно з іншими пацієнтами, а також оцінювати поліморбідність, цілі та вподобання пацієнта й практичні аспекти, такі як витрати, здатність правильно застосовувати лікарський засіб та прихильність до лікування (див. вставку 3-3). Фактори, якими необхідно керуватися під час вибору інгалятора, див. у розділі 5.

Ступінь індивідуалізації лікування астми відповідно до характеристик пацієнта або фенотипу астми залежить від системи охорони здоров'я, клінічного контексту, величини потенційної різниці в результатах, витрат на лікування та наявних ресурсів.

Мінімізація побічних ефектів лікарських засобів

Зменшити потенційний ризик місцевих та/або системних побічних ефектів інгаляційних лікарських засобів можна шляхом:

- Вибору Шляху 1, якщо він доступний і підходить пацієнтові, тому що він передбачає менші дози ІКС;
- Навчання пацієнта правильній техніці інгаляції (вставка 5-2), включно з використанням спейсера з лікарським засобом, що містить ІКС, який застосовується за допомогою дозувального аерозольного інгалятора під тиском (ДАІ);
- Нагадування пацієнту про необхідність полоскання рота і спльовування після застосування ІКС;
- Після забезпечення хорошого контролю астми протягом 3 місяців – визначення мінімальної ефективної дози лікарського засобу, що містить ІКС, для кожного пацієнта (найнижчої дози, яка в поєднанні з планом дій забезпечує підтримання хорошого контролю симптомів та мінімізацію ризику загострень, вставка 4-13);
- Перевірки ризику взаємодії з іншими лікарськими засобами, особливо з інгібіторами цитохрому P450 (див. «Фактори ризику виникнення побічних ефектів лікарських засобів»).

Щоб зменшити потребу в застосуванні ОКС, які мають численні кумулятивні побічні ефекти[233, 234], оптимізуйте інгаляційну терапію, у тому числі шляхом переходу на лікування за Шляхом 1 із застосуванням протизапальних

лікарських засобів для полегшення симптомів (якщо вони доступні). Лікування тільки протизапальним лікарським засобом для полегшення симптомів – схема «лише ППЗС» – помітно знижує ризик тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, порівняно з лікуванням лише БАКД; водночас підтримувальна терапія, яка одночасно є терапією для полегшення симптомів (MART), наприклад, на основі ІКС-формотеролу, знижує ризик тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, порівняно з такою самою чи вищою дозою ІКС чи ІКС-БАТД або зі звичайною допомогою[235]. Усунення факторів ризику, що піддаються коригуванню (вставка 3-5), і лікування супутніх захворювань (розділ 6) також може зменшувати ризик загострень і необхідність застосування ОКС (вставка 9-3).

Управління іншими факторами ризику, які піддаються коригуванню

Навіть за максимальних доз підібраного лікування у деяких пацієнтів все одно спостерігаються загострення. Більше того, навіть одне загострення збільшує ризик іще одного загострення протягом наступних 12 місяців[118]. Зростає дослідницький інтерес до виявлення пацієнтів із групи ризику (вставка 2-2B) та вивчення нових стратегій для зниження ризику загострення в майбутньому.

У клінічній практиці ризик загострення можна зменшувати як за допомогою оптимізації медикаментозної терапії астми, так і за допомогою виявлення та усунення факторів ризику, які піддаються коригуванню (вставка 3-5). Не всі фактори ризику потребують підвищення кроку лікування для контролю астми або відповідають на таке підвищення.

Вставка 3-5. Лікування потенційно придатних до модифікації факторів ризику для зниження загострень та мінімізації використання ОКС

Фактор ризику	Стратегія лікування	Докази
Будь-який пацієнт з одним або декількома факторами ризику загострень (включаючи незадовільний контроль симптомів)	Переконайтеся, що пацієнту призначено лікування ІКС.	A
	Перейдіть на схему із протизапальним лікарським засобом для полегшення симптомів (ІКС-формотерол або ІКС-БАКД), якщо вона доступна, оскільки це знижує ризик тяжких загострень порівняно з тим, якщо лікарський засіб для полегшення симптомів – БАКД.	A
	Переконайтеся, що пацієнт має письмовий план дій при астмі, що відповідає його медичній грамотності.	A
	Оглядайте пацієнта частіше, ніж пацієнтів із низьким ризиком.	A
	Часто перевіряйте техніку інгаляції та прихильність до лікування; за потреби коригуйте.	A
	Виявляйте та лікуйте будь-які придатні до модифікації фактори ризику (вставка 2-2).	D

≥1 тяжке загострення за останній рік	Перейдіть на схему із протизапальним лікарським засобом для полегшення симптомів (ІКС-формотерол або ІКС-БАКД за потреби), якщо вона доступна, оскільки це знижує ризик тяжких загострень порівняно з тим, якщо лікарський засіб для полегшення симптомів – БАКД.	A
	Розгляньте можливість збільшення інтенсивності лікування, якщо немає придатних до модифікації факторів ризику.	A
	Виявляйте будь-які тригери загострень, яким можна запобігти.	C
Вплив тютюнового диму чи електронних сигарет	Заохочуйте відмову пацієнта/сім'ї від куріння; надайте поради та ресурси (див. вставку 3-6).	A
	Розгляньте більшу дозу ІКС, якщо астма незадовільно контролюється.	B
Низький $ОФВ_1$, особливо якщо <60% від прогнозованого	Вирішення проблем з прихильністю до терапії та технікою інгаляції.	A
	Розгляньте можливість пробного 3-місячного лікування високими дозами ІКС.	B
	Виключіть інші захворювання легень, наприклад ХОЗЛ.	D
	Скеруйте на консультацію до спеціаліста, якщо немає покращення.	D
Ожиріння	Надайте стратегії зниження ваги.	B
	Відрізняйте симптоми астми від симптомів, спричинених поганим фізичним станом, механічним обмеженням та/або синдром обструктивного апное сну.	D
Серйозні психологічні проблеми	Організуйте оцінку психічного здоров'я.	D
	Допоможіть пацієнтові відрізнити симптоми тривоги від симптомів астми; дайте рекомендації щодо лікування панічних атак.	D
Серйозна соціально-економічна проблема	Визначте найбільш економічно ефективну схему на основі ІКС із урахуванням місцевих цін.	D
	Оптимізуйте техніку інгаляції, щоб максимально використати переваги доступних лікарських засобів.	D
Підтверджена харчова алергія	Відповідне уникнення їжі; план дій при анафілаксії; ін'єкційний адреналін; скеруйте до спеціаліста.	A
Професійна або побутова дія подразників	Усуньте вплив якнайшвидше.	A
	Якнайшвидше скеруйте до спеціаліста.	D

Вплив алергенів при сенсибілізації	Розгляньте можливість використання простих стратегій уникнення, якщо є докази їхньої ефективності; враховуйте вартість.	C
	Розгляньте можливість збільшення інтенсивності лікування астми, якщо вплив неминучий.	D
	Розгляньте можливість додавання сублігвальної імунотерапії (СЛІТ) у чутливих до кліща домашнього пилу дорослих із симптомами або підлітків із частково контрольованою астмою, незважаючи на ІКС, за умови, що $ОФВ_1$ >70% від прогнозованого.	A
Високий рівень FeNO у пацієнтів, які приймають середні/високі дози ІКС	Перевірте та покращіть дотримання режиму лікування; у дослідженні пацієнтів з неконтрольованою астмою, незважаючи на призначення високих доз ІКС-БАТД, FeNO було пригнічено безпосередньо контрольованою кортикостероїдною терапією приблизно у двох третин цих пацієнтів, і це було пов'язано з попереднім поганим дотриманням режиму лікування та покращенням результатів, коли дотримання згодом покращилося[236].	A
Еозинофілія мокротиння, незважаючи на середню/високу дозу ІКС (кілька центрів)	Збільште дозу ІКС незалежно від рівня контролю симптомів.	A*

* На основі доказів щодо невеликих досліджень у вибраних групах населення. Також див. вставку 3-6 та Нефармакологічні стратегії.

Коментар робочої групи: *міжнародна непатентована назва лікарського засобу адреналін – епінефрин.*

СТРАТЕГІЇ НЕФАРМАКОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

На додаток до фармакологічного лікування, у відповідних випадках варто розглядати інші стратегії, які допоможуть покращити контроль симптомів та/або зменшити ризик у майбутньому. Рекомендації та рівень доказів підсумовано у вставці 3-6, а детальніша інформація про них наведена на наступних сторінках.

Вставка 3-6. Нефармокологічні втручання – резюме (подробиці див. у наступному тексті)

Втручання	Порада/рекомендація	Докази
Відмова від куріння, вплив тютюнового диму в навколишньому середовищі та вейпінг	• При кожному візиті рекомендуйте людям з астмою, які курять або вейплять, кинути курити. Надайте доступ до програм консультування та відмови від куріння (якщо такі є).	A
	• Рекомендуйте батькам/опікунам дітей з астмою не курити та не вейпити, а також не курити чи вейпити у приміщеннях чи автомобілях, якими користуються їхні діти.	A
	• Настійно рекомендуйте людям з астмою уникати впливу диму в навколишньому середовищі.	B
	• Оцініть курців/колишніх курців на наявність ХОЗЛ або ознак накладання астми та ХОЗЛ (астма+ХОЗЛ, розділ 7), оскільки можуть бути потрібні додаткові стратегії лікування.	D
Фізична активність	• Рекомендуйте людям із астмою займатися регулярною фізичною активністю для загального покращення здоров'я.	A
	• Дайте пораду про профілактику бронхоспазму, спричиненого фізичними навантаженнями, за допомогою низьких доз ІКС-формотеролу за потреби і перед фізичними вправами, або за допомогою регулярної щоденної терапії ІКС.	A/B
	• Дайте рекомендації щодо профілактики проривного бронхоспазму, спричиненого фізичними навантаженнями, за допомогою:	
	• розминки перед фізичними вправами	A
	• застосування БАКД (або ІКС-БАКД) перед фізичними вправами	A
	• низьких доз ІКС-формотеролу перед фізичними вправами (див. вставку 4-8).	B
	• Регулярна фізична активність покращує серцево-легеневу витривалість та може мати невелику перевагу для контролю астми та функції легень, зокрема при плаванні у молодих людей з астмою.	B
	• Фізичні втручання у дорослих з помірною/тяжкою астмою пов'язані з покращенням симптомів та якості життя.	A
	• Мало доказів, щоб рекомендувати одну форму фізичної активності замість іншої для людей із астмою.	D

Програми легеневої реабілітації	• Структуровані амбулаторні програми легеневої реабілітації можуть покращити функціональну здатність до фізичних вправ (6-хвилинне ходіння) та якість життя.	A
Уникнення професійного чи побутового впливу алергенів чи подразників	• Запитайте всіх пацієнтів з астмою з початком у дорослому віці про їхній професійний анамнез та інші впливи подразливих газів або твердих частинок, зокрема вдома.	D
	• При лікуванні професійної астми якнайшвидше визначте та усуньте професійні сенсибілізатори та виключіть пацієнтів з сенсибілізацією з будь-якого подальшого впливу цих агентів.	A
	• Пацієнтів з підозрюваною або підтвердженою професійною астмою слід негайно направляти на оцінку та консультацію спеціаліста, якщо такі є.	A
Уникнення лікарських засобів, які можуть погіршити перебіг астми	• Завжди запитуйте про астму перед призначенням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та порадьте пацієнтам припинити їх застосування, якщо астма погіршиться.	D
	• Завжди запитуйте людей із астмою про супутні лікарські засоби.	D
	• Аспірин і НПЗП зазвичай не протипоказані, за винятком випадків, коли в анамнезі є попередня реакція на ці лікарські засоби.	A
	• Приймайте рішення про призначення пероральних або офтальмологічних бета-блокаторів в кожному конкретному випадку. Починайте лікування під суворим медичним наглядом спеціаліста.	D
	• Якщо кардіоселективні бета-блокатори показані при гострих коронарних подіях, астма не є абсолютним протипоказанням, але слід враховувати відносні ризики/переваги.	D
Здорове харчування	• Заохочуйте пацієнтів з астмою вживати їжу з високим вмістом фруктів та овочів для загального покращення здоров'я.	A
Уникнення алергенів у приміщенні	• Уникнення алергенів не рекомендується як загальна стратегія при астмі.	A
	• Для сенсибілізованих пацієнтів існують обмежені докази клінічної користі при астмі в більшості випадків при застосуванні однієї стратегії уникнення алергенів у приміщенні.	A
	• Усунення вогкості чи плісняви в помешканні зменшує симптоми астми та використання лікарських засобів у дорослих.	A

	• Для пацієнтів, сенсибілізованих до кліщів домашнього пилу та/або тварин, є обмежені докази клінічної користі при астмі при стратегіях уникнення (тільки у дітей).	B
	• Стратегії уникнення алергенів часто складні та дорогі, і немає валідованих методів виявлення тих, хто, швидше за все, матиме користь.	D
Зниження ваги	• Включайте зниження ваги до плану лікування для пацієнтів з ожирінням та астмою.	B
	• Для дорослих з ожирінням та астмою програма зниження ваги плюс аеробні та силові вправи двічі на тиждень ефективніша для контролю симптомів, ніж просто зниження ваги.	B
	• Найбільше покращення результатів лікування астми при зниженні ваги спостерігається при баріатричній хірургії.	A
Дихальні вправи	• Дихальні вправи можуть бути корисним доповненням до фармакотерапії астми для симптомів та якості життя, але вони не знижують ризик загострення або не мають постійного впливу на функцію легень.	A
Запобігання забрудненню повітря в приміщеннях	• Заохочуйте людей з астмою використовувати екологічно чисті джерела опалення та приготування їжі, а також за можливості виводити джерела забруднюючих речовин за межі приміщення.	B
Уникнення алергенів на відкритому повітрі	• Для сенсибілізованих пацієнтів, коли кількість пилку та плісняви найвища, закриття вікон та дверей, перебування у приміщенні та використання кондиціонера можуть знизити вплив алергенів на відкритому повітрі.	D
Як впоратися з емоційним стресом	• Заохочуйте пацієнтів визначати цілі та стратегії боротьби з емоційним стресом, якщо він погіршує перебіг астми.	D
	• Недостатньо доказів на підтримку однієї стратегії зниження стресу порівняно з іншою, але стратегії релаксації та дихальні вправи можуть бути корисними.	B
	• Організуйте оцінку психічного здоров'я для пацієнтів із симптомами тривоги чи депресії.	D
Усунення соціального ризику	• У дослідженнях у США комплексні втручання щодо зниження соціального ризику були пов'язані зі скороченням відвідувань відділень невідкладної допомоги та госпіталізацій дітей. Необхідні дослідження в інших країнах та умовах.	A

Уникнення забруднювачів зовнішнього повітря/ погодних умов	• Під час несприятливих умов навколишнього середовища (дуже холодна погода або сильне забруднення повітря) може бути корисним, якщо це можливо, залишатися в приміщенні в контрольованому середовищі та уникати напруженої фізичної активності на відкритому повітрі; і уникати забрудненого середовища під час вірусних інфекцій, якщо це можливо.	D
Уникнення харчових продуктів та харчових хімікатів	• Уникнення харчових продуктів не слід рекомендувати, якщо алергія або чутливість до харчових хімікатів не були чітко продемонстровані, як правило, за допомогою ретельно контрольованих пероральних провокаційних тестів.	D
	• Пацієнтів із підтвердженою харчовою алергією слід направити на консультацію до спеціаліста, якщо є можливість.	D
	• Для пацієнтів із підтвердженою харчовою алергією за допомогою уникнення харчових алергенів можна знизити загострення астми.	D
	• Якщо підтверджено чутливість до харчових хімікатів, повне уникнення зазвичай не потрібне, і чутливість часто знижується, коли покращується контроль астми.	D

Спочатку показано втручання із найвищим рівнем доказовості.

Відмова від куріння та вейпінгу, а також уникання вторинного впливу тютюнового диму

Куріння сигарет має численні шкідливі наслідки для людей із встановленим діагнозом астми, на додаток до інших добре відомих наслідків, таких як підвищений ризик раку легень, ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань, а також, у разі куріння матері під час вагітності, підвищений ризик розвитку астми та інфекцій нижніх дихальних шляхів у дитини.

Вторинний вплив тютюнового диму підвищує ризик госпіталізації та погіршення контролю астми у людей з астмою (дітей і дорослих). Активне куріння пов’язане з підвищеним ризиком поганого контролю астми, госпіталізації та, за даними деяких досліджень, смерті від астми; збільшенням швидкості погіршення функції легень і можливим розвитком ХОЗЛ; та зниженням ефективності ІКС і ОКС[237]. Після відмови від куріння функція легень покращується, а запалення дихальних шляхів зменшується[238]. Зменшення вторинного впливу тютюнового диму покращує контроль астми та зменшує частоту госпіталізації у дорослих і дітей[239]. Куріння електронних сигарет (вейпінг) пов’язане з підвищеним ризиком виникнення симптомів астми або встановлення діагнозу астми, а також із підвищеним ризиком загострень астми[103, 240].

Поради

- Під час кожного візиту наполегливо заохочуйте людей з астмою, які курять, відмовитися від куріння. Забезпечуйте для таких людей доступ до консультування і, за наявності, до програм із відмови від куріння (рівень доказів А).
- Наполегливо заохочуйте людей з астмою, які курять електронні сигарети, відмовитися від вейпінгу.
- Наполегливо рекомендуйте людям з астмою уникати вторинного впливу тютюнового диму (рівень доказів В).
- Порадьте батькам/піклувальникам дітей з астмою відмовитися від куріння чи вейпінгу та не дозволяти іншим людям курити звичайні чи електронні сигарети в приміщеннях або автомобілях, якими користуються їхні діти (рівень доказів А).
- У пацієнтів з анамнезом куріння > 10 пачко-років необхідно проводити оцінювання на наявність ХОЗЛ або астми + ХОЗЛ, оскільки в такому разі може існувати потреба в застосуванні додаткових стратегій лікування (див. розділ 7).

Фізична активність

Для людей з астмою, як і для представників загальної популяції, регулярна фізична активність помірної інтенсивності має важливі переваги для здоров'я, включно зі зниженням серцево-судинного ризику та поліпшенням якості життя[241]. Наявні певні докази того, що аеробні тренування можуть мати невеликий позитивний вплив на контроль симптомів астми та функцію легень, хоча й не впливають на запалення дихальних шляхів[242]. У дорослих із астмою помірної тяжкості/тяжкою астмою, які не практикують фізичну активність, втручання, націлені на підвищення фізичної активності, були пов'язані з полегшенням симптомів і поліпшенням якості життя[243]. Для визначення оптимального режиму активності необхідні подальші дослідження. Поліпшення функціонального стану серцево-судинної системи і легень може зменшити ризик помилкового пояснення задишки, не пов'язаної з обмеженням потоку повітря, астмою. В одному з досліджень за участю пацієнтів з астмою без ожиріння високоінтенсивні інтервальні тренування у поєднанні з дієтою з високим вмістом білка та низьким глікемічним індексом покращували контроль симптомів астми, хоча жодного впливу на функцію легень виявлено не було[244]. Молоді люди з астмою добре переносять тренування з плавання, що сприяють поліпшенню функції легень та функціонального стану серцево-судинної системи і легень[245]; однак існують певні побоювання щодо впливу хлору та трихлораміну в критих басейнах[69].

Фізичне навантаження є важливою причиною симптомів астми у багатьох пацієнтів з астмою, але бронхоконстрикцію, пов'язану з фізичним навантаженням, зазвичай можна зменшити за допомогою підтримувальної терапії ІКС[69], або ІКС-формотеролу за необхідністю або під час фізичного навантаження. Симптоми, пов'язані з фізичним навантаженням, що зберігаються навіть на тлі лікування, можна контролювати за допомогою розминки перед

основним фізичним навантаженням[69] та/або застосування БАКД[69] чи низьких доз ІКС-формотеролу[246] до чи під час фізичного навантаження.

Поради

• Заохочуйте людей з астмою до регулярної фізичної активності, пояснюючи її загальну користь для здоров'я (рівень доказів А). Однак регулярна фізична активність як така не має специфічного впливу на функцію легень або симптоми астми, за винятком плавання в молодих людей з астмою (рівень доказів В). Доказів для надання рекомендації щодо якогось конкретного виду фізичної активності наразі недостатньо (рівень доказів D).

• Надавайте пацієнтам поради щодо профілактики та контролю бронхоконстрикції, пов'язаної з фізичним навантаженням, включно зі щоденним застосуванням ІКС (рівень доказів А) + БАКД за потреби та перед фізичним навантаженням (рівень доказів А) або ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби та перед фізичним навантаженням (рівень доказів В) та проведенням розминки перед фізичним навантаженням за необхідності (рівень доказів А). Дози ІКС-формотеролу див. у вставці 4-8. Пацієнти, яким призначено ІКС-БАКД за потреби, також можуть застосовувати призначений лікарський засіб перед фізичним навантаженням.

Легенева реабілітація

У рамках систематичного огляду й мета-аналізу було виявлено, що програми легеневої реабілітації тривалістю 4–12 тижнів, які включали аеробні тренування, консультації нутриціолога, психологічне консультування та навчання для дорослих з астмою, практично не впливали на контроль симптомів астми, але уможливлювали досягнення клінічно значущого короткострокового покращення функціональної переносимості фізичних навантажень і якості життя (помірна якість доказів). Утім, невідомо, чи зберігається така користь у довгостроковій перспективі після завершення програми[247].

Поради

• Направляйте пацієнтів з астмою, які мають обмежену переносимість фізичних навантажень або задишку через стійке обмеження потоку повітря, на легеневу реабілітацію, якщо такі програми доступні.

Уникання впливу алергенів на робочому місці і вдома

На вплив професійних алергенів або сенсибілізаторів припадає значна частка нових випадків астми, що маніфестує в дорослому віці[248]. Щойно в пацієнта сформувалася сенсибілізація до професійного алергену, рівень впливу, необхідний для виникнення симптомів, може бути надзвичайно низьким, а подальші загострення стають дедалі тяжчими. Спроби зменшити вплив професійних алергенів були успішними, особливо в умовах промислових підприємств[65]. Економічно ефективної мінімізації сенсибілізації до латексу можна досягти за допомогою використання неопудрених низькоалергенних рукавичок замість опудрених латексних рукавичок[65].

Поради

• Запитуйте всіх пацієнтів з астмою, яка маніфестувала в дорослому віці, про їхню трудову діяльність та інший вплив потенційних інгаляційних алергенів або подразників, у тому числі вдома (рівень доказів D).

• У випадках ведення пацієнтів із професійною астмою необхідно якомога швидше виявити й усунути професійні сенсибілізатори та порадити сенсибілізованим пацієнтам уникати подальшого впливу таких чинників (рівень доказів A).

• Пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим діагнозом професійної астми необхідно направляти для експертного оцінювання й консультування (за наявності відповідного фахівця) через економічні та юридичні наслідки такого діагнозу (рівень доказів A).

Уникання застосування лікарських засобів, які можуть погіршувати перебіг астми

Аспірин та інші НПЗП можуть спричиняти тяжкі загострення астми[249]. Бета-блокатори, включно з офтальмологічними засобами для місцевого застосування, можуть викликати бронхоспазм[250]; застосування бета-блокаторів було пов'язане з низкою летальних випадків серед пацієнтів з астмою. Однак бета-блокатори мають доведену користь у лікуванні серцево-судинних захворювань. Серед людей з астмою, які перенесли гостру коронарну подію й отримували бета-блокатори протягом 24 годин після госпіталізації, реєструвалися нижчі показники внутрішньолікарняної смертності, ніж у тих, хто не отримував бета-блокатори[251].

Поради

• Завжди запитуйте людей з астмою про інші лікарські засоби, які вони застосовують, включно з очними краплями (рівень доказів D).

• Перш ніж призначити будь-якому пацієнтові НПЗП, завжди запитуйте про астму та попередні реакції на лікарські засоби цього класу; порадьте пацієнту припинити їх застосування в разі посилення симптомів астми.

• Аспірин і НПЗП зазвичай не протипоказані пацієнтам з астмою, якщо в їхньому анамнезі немає попередніх реакцій на такі лікарські засоби (рівень доказів A) (див. «Респіраторні захворювання, загострення яких може спричинити аспірин»).

• Для людей з астмою, які можуть отримати користь від лікування пероральними бета-блокаторами або бета-блокаторами для офтальмологічного застосування, рішення про призначення таких лікарських засобів варто ухвалювати індивідуально, та лікування потрібно розпочинати лише під ретельним медичним наглядом спеціаліста (рівень доказів D).

• Астму не варто розглядати як абсолютне протипоказання до застосування кардіоселективних бета-блокаторів, якщо вони показані при гострих коронарних подіях, але в такому разі необхідно зважати на відносні ризики та користь (рівень доказів D). Лікар, який призначає лікування, і пацієнт мають бути обізнані про ризики та користь лікування[252].

Коментар робочої групи: *аспірин – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ацетилсаліцилова кислота.*

Уникання побутових алергенів

Оскільки багато пацієнтів з астмою реагують на численні фактори, які повсюдно виявляються в довкіллі, повне уникання таких факторів зазвичай є непрактичним і дуже обтяжливим для пацієнта. Інгаляційні лікарські засоби, що містять кортикостероїди, відіграють важливу роль у підтриманні хорошого контролю астми, оскільки пацієнти з добре контрольованою астмою менше піддаються впливу факторів довкілля.

Дані про те, чи є заходи зі зменшення впливу побутових алергенів ефективними для зменшення симптомів астми, суперечливі[253, 254]. Ізольоване здійснення більшості втручань не забезпечувало достатнього зниження алергенного навантаження для клінічного поліпшення перебігу астми[253, 255, 256]. Імовірно, жодне ізольоване втручання не забезпечуватиме достатньої користі, щоби бути економічно ефективним (вставка 3-7). В одному з досліджень було виявлено, що використання інсектицидної приманки в будинках допомагало позбутися тарганів упродовж року та значно зменшити симптоми, поліпшити функцію легень і зменшити кількість звернень за медичною допомогою в дітей із астмою помірної тяжкості та тяжкою астмою[257].

Пилові кліщі

Пилові кліщі живуть та активно розмножуються в багатьох місцях по всьому будинку, тому їх кількість складно зменшити, а популяцію загалом майже неможливо знищити. У рамках систематичного огляду багатокомпонентних втручань, спрямованих на зменшення впливу алергенів, включно з пиловими кліщами, не було виявлено жодної користі для лікування астми у дорослих; у дітей була виявлена незначна користь[258]. В одному дослідженні, що передбачало ретельне дотримання комплексного підходу до контролю пилових кліщів, було виявлене значуще зменшення симптомів і застосування лікарських засобів, а також поліпшення функції легень у дітей із сенсибілізацією до пилових кліщів та астмою[259]. Однак цей підхід є складним і дорогим та зазвичай не рекомендується. У дослідженні, до участі в якому залучали сенсибілізованих до пилових кліщів дітей після звернення до відділення екстреної медичної допомоги, було виявлено зменшення кількості звернень до відділень екстреної медичної допомоги, але не застосування ОКС, у разі використання наматрацників, наволочок і підковдри із захистом від кліщів[260].

Шерсть хатніх тварин

Повне уникання впливу алергенів домашніх тварин сенсибілізованими пацієнтами неможливе, оскільки ці алергени повсюдно поширені за межами дому[261] – у навчальних закладах[262], громадському транспорті та навіть у приміщеннях, де не тримають котів; імовірно, вони переносяться на одязі[262]. Хоча уникання утримання таких тварин удома в сенсибілізованого пацієнта рекомендоване[263], до зниження рівня алергену в приміщенні може минути багато

місяців[264], а клінічна ефективність цього та інших втручань залишається недоведеною[265].

Гризуни-шкідники

За наявності підозри щодо контакту пацієнта, який має симптоми астми, з гризунами-шкідниками в домашньому середовищі необхідно провести обстеження за допомогою шкірних прик-тестів або виявлення специфічного IgE, оскільки за відсутності явних ознак нашестя шкідників контакт може бути неочевидним[266]. Докази високої якості щодо ефективності виведення гризунів відсутні, оскільки більшість втручань із комплексної боротьби зі шкідниками також усувають інші джерела алергенів[266]; в одному дослідженні без плацебо-контролю було виявлене порівняння клінічне покращення перебігу астми при навчанні пацієнтів методам зменшення кількості шкідників та комплексній боротьбі зі шкідниками[267].

Вставка 3-7. Ефективність заходів щодо запобігання алергенам у приміщенні

Алерген та заходи щодо запобігання	**Ефективність (рівень доказовості)** Зниження рівня алергенів	Клінічна користь
Кліщі домашнього пилу • Покривайте постільну білизну непроникними чохлами	Деяке (A)	Дорослі – ні (A) Діти – деяка (A)
• Прати постільну білизну за високої температури (55–60°C)	Деяке (C)	Жодна (D)
• Замініть килими на тверде покриття для підлоги	Деяке (B)	Жодна (D)
• Акарициди та/або дубильна кислота	Незначне (C)	Жодна (D)
• Зведіть до мінімуму предмети, на яких накопичується пил	Жодне (D)	Жодна (D)
• Пилососи з вбудованим HEPA-фільтром та подвійними мішками	Незначне (C)	Жодна (D)
• Вилучте, виперіть в гарячій воді або заморозьте м'які іграшки	Жодне (D)	Жодна
Домашні тварини • Вилучте кішку/собаку з помешкання	Незначне (C)	Жодна (D)
• Не підпускайте домашніх тварин до основних житлових приміщень/спалень	Незначне (C)	Жодна (D)
• Очищувачі повітря з HEPA-фільтром	Деяке (B)	Жодна (A)
• Купайте домашніх тварин	Незначне (C)	Жодна (D)

• Замініть килими на тверде покриття для підлоги	Жодне (D)	Жодна (D)
• Пилососи з вбудованим HEPA-фільтром та подвійними мішками	Жодне (D)	Жодна (D)
Таргани • Приманка та професійне знищення тарганів	Мінімальне (D)	Жодна (D)
• Приманки, розміщені у будинках	Деяке (B)	Деяка (B)
Гризуни • Комплексні стратегії боротьби зі шкідниками	Деяке (B)	Деяка (B)
Гриби • Усунення вогкості чи плісняви у помешканні	A	A
• Повітряні фільтри, кондиціонери	Деяке (B)	Жодна (D)

Ця таблиця адаптована з Custovic та ін.[271]

Таргани

Заходи з боротьби з тарганами лише частково ефективні у видаленні залишкових алергенів[268], а доказів їх клінічної користі наразі бракує.

Грибки

Вплив грибкових алергенів пов'язаний із загостренням астми. Найефективніший спосіб зменшення кількості спор грибків – усунення або очищення предметів, уражених цвіллю[269]. Для зниження вологості до показників менше ніж 50% і для фільтрації великих спор грибків можна використовувати кондиціонери й осушувачі повітря. З іншого боку, кондиціонування повітря та герметизація вікон також пов'язані зі збільшенням кількості грибкових алергенів та алергенів пилових кліщів[270].

Поради

- Уникнення контакту з алергенами не рекомендується як загальна стратегія для людей з астмою (рівень доказів A).
- Хоча спроби уникання контакту з алергеном у побуті здаються логічним рішенням, доказів клінічної користі ізольованих стратегій уникання алергенів для сенсибілізованих пацієнтів мало (рівень доказів A); наявні лише обмежені докази користі застосування багатокомпонентних стратегій уникання алергенів (у дітей) (рівень доказів B).
- Хоча стратегії уникання алергенів можуть бути корисними для деяких сенсибілізованих пацієнтів (рівень доказів B), вони часто є складними в реалізації та дорогими, а валідовані методи визначення людей, які можуть отримати користь від них, відсутні (рівень доказів D).

Здорове харчування

У загальній популяції раціон із високим вмістом свіжих фруктів та овочів має багато переваг для здоров'я, включно з профілактикою багатьох хронічних захворювань і форм раку. Згідно з результатами багатьох епідеміологічних

досліджень, дотримання раціону з високим вмістом фруктів та овочів пов'язане з меншим ризиком розвитку астми та зниження функції легень. Наявні певні докази того, що збільшення споживання фруктів та овочів призводить до поліпшення контролю астми та зниження ризику загострень[272].

Поради

• Заохочуйте пацієнтів з астмою дотримуватися раціону з високим умістом фруктів та овочів, пояснюючи його загальну користь для здоров'я.

Зниження маси тіла для пацієнтів з ожирінням

У пацієнтів з ожирінням астма може складніше піддаватися контролю[273–275], вони можуть мати вищий ризик загострень[98, 99] і знижену відповідь на ІКС[276]. Докази щодо впливу зниження маси тіла на контроль астми обмежені. Теми проведених досліджень варіювалися від дієтичних обмежень до багатофакторних втручань із фізичними вправами та когнітивно-поведінковою терапією, але досліджувані популяції зазвичай були невеликими, а втручання та результати – неоднорідними[277]. У деяких дослідженнях зниження маси тіла сприяло покращенню контролю астми, функції легень та стану здоров'я, а також зменшувало потребу в медикаментозному лікуванні в пацієнтів з ожирінням та астмою[278, 279]. Найбільш значущі результати спостерігалися після баріатричної операції[280–282], але зниження маси тіла навіть на 5–10% за допомогою дієтичних втручань у поєднанні з фізичними вправами або без них може сприяти поліпшенню контролю астми та якості життя[283].

Поради

• Додавайте зниження маси тіла в план лікування пацієнтів з ожирінням та астмою (рівень доказів В). Ізольоване збільшення фізичних навантажень видається недостатнім (рівень доказів В).

Дихальні вправи

У рамках систематичного огляду досліджень щодо застосування дихальних вправ та/або вправ для релаксації у дорослих з астмою та/або порушенням патерну дихання, включно з диханням за методом Бутейка і методом Папворса, було виявлено полегшення симптомів, покращення якості життя та/або психологічних показників, але не було виявлено послідовного впливу на функцію легень та зниження ризику загострень[284].

Дослідження нефармакологічних стратегій, таких як дихальні вправи, можна вважати високоякісними лише тоді, коли контрольні групи належним чином підібрані за показником звернень до надавачів медичної допомоги і рівнем обізнаності щодо астми. У дослідженні щодо двох фізіологічно протилежних дихальних вправ, виконуваних пацієнтами з однаковим показником звернень до надавачів медичної допомоги, які пройшли однаковий інструктаж щодо використання інгаляторів як екстреної терапії, було виявлено подібні поліпшення показників використання засобів для полегшення симптомів і дози ІКС після її зниження в обох групах[285]. Отримані результати свідчать про те, що покращення стану після виконання дихальних вправ за оцінками пацієнтів може бути значною мірою зумовлене такими факторами, як розслаблення, добровільне

зменшення використання засобів екстреної терапії або участь пацієнта в наданні йому медичної допомоги.

Вартість деяких комерційних програм може бути потенційним обмеженням. Дихальні вправи, що використовувалися в деяких із цих досліджень, доступні за посиланнями: www.breathestudy.co.uk [286] і www.woolcock.org.au/resources/breathing-techniques-asthma [285].

Поради

• Дихальні вправи можна розглядати як доповнення до традиційних стратегій ведення пацієнтів з астмою, що полегшує симптоми та покращує якість життя, проте не покращує функцію легень та не зменшує ризик загострення (рівень доказів А).

Уникання забруднення повітря в приміщенні

Окрім пасивного й активного куріння, іншими основними забруднювачами повітря в приміщеннях, які мають доведений вплив на здоров'я органів дихання, є монооксид азоту, інші оксиди азоту, чадний газ, діоксид вуглецю, діоксид сірки, формальдегід і біологічні забрудники (ендотоксин)[287, 288]. Джерелами таких речовин є прилади для приготування їжі та обігріву, що працюють на газі і твердому паливі з біомаси, особливо за відсутності димової труби (вентиляції). Встановлення ефективніших систем опалення, що не забруднюють середовище (теплового насоса, пелетного котла (на деревних пелетах), системи опалення з виведенням димового газу) у будинках, де живуть діти з астмою, не забезпечує значущого поліпшення функції легень, але значно зменшує симптоми астми, кількість пропущених днів у школі, користування послугами у сфері охорони здоров'я та кількість візитів до аптек[289]. Повітряні фільтри можуть зменшити вплив дрібних частинок, але їх застосування не має стійкого впливу на результати лікування астми[290, 291].

Поради

• Заохочуйте людей з астмою користуватися системами опалення і приготування їжі, що не забруднюють середовище, та забезпечувати виведення забруднювачів назовні за можливості (рівень доказів В).

Стратегії подолання емоційного стресу

Емоційний стрес може призводити до загострення астми в дітей[292] і дорослих. Гіпервентиляція, пов'язана зі сміхом, плачем, гнівом або страхом, може спричиняти звуження дихальних шляхів[293, 294]. Панічні атаки мають схожий вплив[295, 296]. Однак важливо зазначити, що астма не належить до переважно психосоматичних розладів.

У стресові періоди прихильність до лікування також може знижуватися.

Поради

• Заохочуйте пацієнтів визначати цілі та стратегії подолання емоційного стресу, якщо він призводить до погіршення перебігу астми (рівень доказів D).

• Доказів на користь якої-небудь однієї стратегії недостатньо, але стратегії релаксації та дихальні вправи можуть бути корисними для зменшення симптомів астми (рівень доказів В).

• Організуйте оцінювання психічного здоров’я в пацієнтів із симптомами тривожності або депресії (рівень доказів D).

Втручання, спрямовані на соціальні ризики

У рамках систематичного огляду досліджень втручань, спрямованих на соціальні ризики, проведеного у США, було виявлено, що проведення втручань, спрямованих на подолання відповідних викликів, у тому числі пов’язаних зі здоров’ям і системою охорони здоров’я, районом проживання та побудованим середовищем, а також соціальним і громадським контекстом, було пов’язане з помітним зменшенням кількості звернень до дитячих відділень екстреної медичної допомоги та госпіталізацій у зв’язку з астмою[297]. Утім, необхідно отримати дані досліджень, проведених в інших країнах та інших соціально-економічних умовах.

Уникання зовнішніх алергенів

Для пацієнтів, сенсибілізованих до зовнішніх алергенів, таких як пилок рослин і цвілеві гриби, повне уникання таких алергенів може бути неможливим. Грози та інші погодні явища можуть підвищувати рівень респіраторних алергенів, таких як пилок трав, спори грибків або інших алергенів і провокувати епідемію загострень астми в громаді[298–302].

Поради

• Сенсибілізовані пацієнти можуть мінімізувати контакт з алергенами в період, коли кількість пилку та цвілевих грибів є найвищою, зачиняючи вікна та двері, залишаючись удома та використовуючи кондиціонер (рівень доказів D).

• Вплив надання інформації в медіа про рівні алергенів у повітрі складно оцінити.

Уникання забруднення зовнішнього повітря

У рамках мета-аналізу епідеміологічних досліджень було виявлено значущий зв’язок між забруднювачами повітря, такими як озон, оксиди азоту, кислі аерозолі та тверді частинки, і симптомами або загостреннями астми, включно з показниками звернення до відділень екстреної медичної допомоги та госпіталізації[106]. За допомогою цифрового моніторингу було виявлено інтервал у 0–3 дні між підвищенням рівнів багатьох забруднювачів і підвищенням рівня застосування протиастматичних лікарських засобів[108]. Близькість житлових будинків та навчальних закладів до магістральних доріг пов’язана з вищим рівнем захворюваності на астму[303]. Певні погодні та атмосферні умови, такі як грози[298, 299], можуть спричиняти загострення астми через різні механізми, у тому числі пил і забруднення, підвищення рівня респіраторних алергенів і зміни температури та/або вологості. Зменшення викидів забруднювачів зовнішнього повітря зазвичай вимагає змін державної або місцевої політики. Наприклад, короткострокові обмеження руху, введені в Пекіні під час Олімпійських ігор 2008 р., допомогли зменшити забруднення та були пов’язані зі значущим зменшенням кількості амбулаторних візитів пацієнтів з астмою[304].

Поради

• Загалом, якщо астма добре контрольована, пацієнтам не потрібно змінювати спосіб життя, щоб уникати несприятливих зовнішніх умов (забруднювачів повітря, погодних умов).

• За несприятливих умов довкілля (дуже холодна погода, низька вологість або сильне забруднення повітря) може бути корисно уникати інтенсивної фізичної активності надворі та залишатися в приміщеннях із керованим мікрокліматом, якщо це можливо, а також уникати забрудненого середовища під час вірусних інфекцій (рівень доказів D).

Уникання споживання певних харчових продуктів і харчових хімікатів

Харчова алергія як фактор загострення астми є рідкісним явищем, яке трапляється переважно в дітей молодшого віку. Утім, підтверджена харчова алергія є фактором ризику смертності від астми[100].

Харчові добавки – як природні, так і ті, що додаються в процесі оброблення – також можуть провокувати симптоми астми, особливо якщо захворювання погано контрольоване. Сульфіти (поширені консерванти для харчових продуктів і лікарських засобів, що містяться в таких продуктах, як оброблена картопля, креветки, сухофрукти, пиво та вино) часто спричиняють тяжкі загострення астми[305]. Проте ймовірність реакції залежить від природних властивостей продуктів, рівня та форми залишкового сульфіту, чутливості пацієнта та механізму реакції, спричиненої сульфітом[305]. Бракує доказів, які би підтверджували загальну роль інших речовин, які додаються до продуктів харчування, зокрема бензоату, жовтого барвника, тартразину та глутамату натрію, у загострення астми.

Поради

• Завжди запитуйте людей з астмою про наявність симптомів, пов’язаних із певними харчовими продуктами (рівень доказів D).

• Не варто рекомендувати пацієнтам уникати певних продуктів, якщо алергія або чутливість до харчових хімікатів не була чітко продемонстрована (рівень доказів D), зазвичай за допомогою ретельно контрольованих пероральних провокаційних тестів[100].

• Пацієнтів із підозрюваною або підтвердженою харчовою алергією необхідно направляти на консультацію до фахівців із питань астми та анафілаксії (рівень доказів D).

• За наявності підтвердженої харчової алергії уникання харчових алергенів може сприяти зменшенню частоти загострень астми (рівень доказів D).

• За наявності підтвердженої чутливості до харчових хімікатів повністю їх уникати зазвичай не потрібно; чутливість часто знижується з поліпшенням загального контролю астми (рівень доказів D)[247].

НАПРАВЛЕННЯ НА КОНСУЛЬТАЦІЮ ДО ФАХІВЦЯ

Ведення більшості пацієнтів з астмою зазвичай здійснюється на рівні первинної медичної допомоги, але певні клінічні ситуації потребують направлення на консультацію щодо діагностики та/або ведення до фахівця

(вставка 3-8). Список таких ситуацій складено на основі консенсусу. Показання для направлення можуть бути різними, оскільки рівень, на якому переважно надається допомога пацієнтам з астмою (первинна медична допомога чи спеціалізована допомога), суттєво відрізняється в різних країнах.

Вставка 3-8. Показання для розгляду направлення на консультацію до спеціаліста, якщо такі є

Складність підтвердження діагнозу астми

- Пацієнт має симптоми хронічної інфекції або ознаки, що вказують на серцеву або іншу нелегеневу причину (вставка 1-3) (рекомендується негайне направлення до спеціаліста).
- Діагноз незрозумілий навіть після пробної терапії ІКС або системними кортикостероїдами.
- У пацієнта є ознаки як астми, так і ХОЗЛ, і є сумніви щодо пріоритетів лікування.

Підозра на професійну астму

- Направити на підтверджувальні дослідження та ідентифікацію сенсибілізуючого або подразнюючого агента, а також надати конкретні рекомендації щодо усунення впливу та фармакологічного лікування. Детальніше див. у спеціальних настановах[62].

Персистуюча або сильно неконтрольована астма або часті загострення

- Симптоми залишаються неконтрольованими, або у пацієнта продовжуються загострення або низька функція легень, незважаючи на правильну техніку інгаляції та високу прихильність до лікування згідно кроку 4 (середні дози ІКС-БАТД, вставка 4-6). Перед направленням, залежно від клінічного контексту, слід виявити та лікувати придатні до модифікації фактори ризику (вставка 2-2; вставка 3-5) та супутні захворювання (розділ 6).
- Пацієнт часто звертається за медичною допомогою, пов'язаною з астмою, наприклад багаторазові візити до відділення невідкладної допомоги (ВНД) або термінові візити до центру первинної медичної допомоги.
- Для отримання додаткової інформації див. розділ 8 про складну для лікування і тяжку астму, включаючи дерево прийняття рішень.

Будь-які фактори ризику смерті, пов'язані з астмою (див. вставку 9-1)

- Майже смертельний напад астми (надходження у відділення інтенсивної терапії або штучна вентиляція легень при астмі) у будь-який час у минулому.
- Підозрювана або підтверджена анафілаксія або харчова алергія у пацієнта з астмою.

Докази чи ризик значних побічних ефектів лікування

- Значні побічні ефекти лікування.
- Необхідність тривалого застосування пероральних кортикостероїдів.
- Часті курси пероральних кортикостероїдів (наприклад, два або більше курсів на рік).

Симптоми, що передбачають ускладнення або підтипи астми
• Наприклад, респіраторне захворювання, що загострюється під дією аспірину; алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА).
Додаткові причини направлення до спеціаліста дітей віком від 6 до 11 років
• Сумніви в діагнозі астми, наприклад респіраторні симптоми не відповідають на лікування у дитини, яка народилася передчасно. • Симптоми або загострення, які залишаються неконтрольованими, незважаючи на середні дози ІКС (вставка 4-2В) при правильній техніці інгаляції та високій прихильності до лікування. • Можливі побічні ефекти лікування (наприклад, затримка росту). • Побоювання з приводу благополуччя чи добробуту дитини.

4. Лікарські засоби та схеми лікування астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

З міркувань безпеки GINA не рекомендує лікування астми у дорослих, підлітків і дітей 6–11 років лише БАКД. Натомість потрібно призначати схему лікування, що включає ІКС, для зменшення ризику тяжких загострень і контролю симптомів.

Лікування ІКС може здійснюватися або в режимі регулярного щоденного застосування, або (у дорослих і підлітків, які мають не щоденні симптоми астми та нормальну або незначною мірою знижену функцію легень) застосування комбінації ІКС в низьких дозах-формотерол за потреби для полегшення симптомів астми. Для дітей, які навряд чи дотримуватимуться режиму підтримувальної терапії ІКС, ІКС можна застосовувати щоразу, коли дитина застосовує БАКД для полегшення симптомів.

Профілактика тяжких загострень має високий пріоритет на всіх кроках лікування для зменшення ризику й тягаря для пацієнтів і системи охорони здоров'я, а також зниження потреби в ОКС, які мають кумулятивні довгострокові побічні ефекти.

Варто зважати на те, що в таблицях низьких, середніх і високих доз ІКС не зазначена еквівалентна активність. У разі переведення пацієнта з одного лікарського засобу на інший необхідно контролювати стабільність перебігу астми.

Маршрути лікування для дорослих і підлітків

Для наочності на схемі лікування дорослих і підлітків показано два «Шляхи», які залежать від вибору засобу для полегшення симптомів. Можливий перехід на вищий або нижчий крок лікування з використанням на кожному кроці того самого засобу для полегшення симптомів або ж перехід з одного маршруту лікування на інший відповідно до індивідуальних потреб пацієнта.

Шлях 1, у якому засобом для полегшення симптомів є низькі дози ІКС-формотеролу, є пріоритетним підходом, рекомендованим GINA. Коли в пацієнта, незалежно від кроку, виникають симптоми астми, він має застосовувати ІКС у низьких дозах-формотерол за потреби для полегшення симптомів. На кроках 3–5 пацієнт також має застосовувати ІКС-формотерол регулярно щодня. Цьому підходу надається перевага, оскільки він знижує ризик тяжких загострень порівняно із застосуванням БАКД для полегшення симптомів і забезпечує аналогічний контроль симптомів, а також через простоту схеми лікування як для пацієнтів, так і для лікарів – пацієнт має застосовувати лише один лікарський засіб на кроках лікування 1–4.

Лікарські засоби та дози для Шляху 1, включно з максимальною рекомендованою загальною дозою формотеролу (у комбінації з ІКС) у будь-який день для кожної форми випуску, пояснюються у вставці 4-8. На основі численних даних щодо застосування комбінації будесонід-формотерол GINA

припускає, що до комбінації беклометазон-формотерол застосовна аналогічна максимальна загальна добова доза.

Шлях 2, у якому засобом для полегшення симптомів є ІКС-БАКД або БАКД, розглядається як альтернатива, якщо застосування Шляху 1 неможливе, або якщо стан пацієнта стабільний, пацієнт має хорошу прихильність до лікування та не мав загострень протягом останнього року, отримуючи поточне лікування. На кроці 1 пацієнт застосовує разом БАКД та низьку дозу ІКС для полегшення симптомів (у комбінованій лікарській формі, якщо це можливо; в іншому випадку ІКС застосовують одразу після БАКД). На кроках 2–5 для полегшення симптомів застосовують БАКД або комбінацію ІКС-БАКД. Перш ніж розглядати можливість застосування БАКД для полегшення симптомів, з'ясуйте, чи буде пацієнт дотримуватися схеми лікування, що включає ІКС, оскільки низька прихильність до лікування (і як наслідок – застосування лише БАКД як засобу для полегшення симптомів) підвищує ризик загострень.

Кроки 1 і 2 для дорослих і підлітків

Шлях 1 (кроки 1–2 разом). У дорослих і підлітків, які, на думку лікаря, мали легку астму та застосовували тільки БАКД, або астма яких контролювалася щоденним застосуванням низьких доз ІКС чи антагоністів рецепторів лейкотрієнів (АЛТР), лікування ІКС-формотеролом у низьких дозах тільки за потреби знижувало ризик тяжких загострень, звернень до відділень екстреної медичної допомоги або госпіталізації приблизно на дві третини порівняно з лікуванням тільки БАКД. Застосування низьких доз ІКС-формотеролу тільки за потреби знижувало ризик звернень до відділень екстреної медичної допомоги та госпіталізації порівняно зі щоденним застосуванням ІКС без клінічно значущої різниці в контролі симптомів. У пацієнтів, які раніше отримували тільки БАКД, застосування ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби також значно знижувало ризик тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, порівняно зі щоденним застосуванням ІКС.

Шлях 2. Регулярне лікування щоденними низькими дозами ІКС + БАКД за потреби (крок 2), у разі дотримання режиму лікування, є високоефективним у зменшенні симптомів астми та зниженні ризику пов'язаних з астмою загострень, госпіталізації та смерті, порівняно з застосуванням тільки БАКД. Однак прихильність до підтримувальної терапії ІКС серед пацієнтів є низькою, через що пацієнти, які отримують тільки БАКД, наражаються на підвищений ризик загострень. Для пацієнтів із нечастими симптомами, схильних до дуже низької прихильності до лікування, найкращим варіантом для кроку 1 за Шляхом 2 є застосування ІКС-БАКД тільки за потреби в окремих інгаляторах або в комбінованій лікарській формі для інгаляцій. Однак докази на користь цього варіанту лікування обмежені невеликими дослідженнями, які не були достатньо потужними для виявлення відмінностей у частоті загострень.

Розглядайте можливість переходу на крок вище, якщо астма залишається неконтрольованою попри хорошу прихильність до лікування та належну техніку користування інгалятором

Перш ніж розглядати перехід на крок вище, **спочатку переконайтеся, що симптоми спричинені астмою, виявіть та усуньте поширені проблеми**, пов'язані, наприклад, із технікою користування інгалятором, прихильністю до лікування, впливом алергенів і поліморбідністю; проведіть навчання пацієнта.

Для дорослих і підлітків пріоритетною схемою лікування на кроці 3 є Шлях 1 із застосуванням ІКС-формотеролу в низьких дозах в режимі MART. Це допомагає знизити ризик тяжких загострень за аналогічного або кращого контролю симптомів порівняно з підтримувальною терапією з використанням комбінації ІКС і БАТД для контролю астми + БАКД за потреби. За потреби підтримувальну дозу ІКС-формотеролу можна збільшити до середньої (тобто до кроку 4), збільшивши кількість інгаляцій, що слугують підтримувальною терапією. MART також є пріоритетним варіантом лікування на кроках 3 та 4 в дітей 6–11 років, з інгаляціями ІКС-формотеролу в меншій дозі.

ІКС-формотерол не варто застосовувати як засіб для полегшення симптомів у пацієнтів, які отримують іншу комбінацію ІКС-БАТД як підтримувальну терапію, оскільки клінічних доказів безпечності й ефективності такого варіанту бракує.

Інші варіанти на кроці 3 для дорослих і підлітків, що отримують лікування за Шляхом 2, та дітей включають підтримувальну терапію ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби або плюс ІКС-БАКД (якщо така комбінація доступна) за потреби або, для дітей 6–11 років, ІКС у середній дозі плюс БАКД за потреби. У дітей, перш ніж переходити на наступний крок, спробуйте інші варіанти засобів контролю астми на поточному кроці.

Поверніться на крок нижче, щоб визначити мінімальну ефективну дозу лікарського засобу

Після досягнення хорошого контролю астми, який підтримується протягом 2–3 місяців, розгляньте можливість поступового переходу на крок нижче, щоб визначити найнижчу терапевтичну дозу, що контролює як симптоми, так і загострення, для пацієнта.

Надайте пацієнту письмовий план дій щодо астми, проводьте ретельний моніторинг його виконання та призначте повторний візит.

Не припиняйте повністю застосування ІКС, якщо це не є тимчасовим заходом, необхідним для підтвердження діагнозу астми.

Усі пацієнти з астмою мають пройти навчання з питань астми й опанувати важливі практичні навички

Після добору належного класу лікарських засобів для пацієнта вибір конкретного інгалятора залежить від того, які інгалятори із цим лікарським засобом доступні для пацієнта, якими із цих інгаляторів пацієнт може правильно користуватися після навчання, а також як він впливає на довкілля порівняно з іншими. Часто перевіряйте, чи правильно пацієнт користується інгалятором.

Навчайте пацієнтів техніці користування інгалятором: правильна техніка користування інгалятором необхідна для забезпечення ефекту лікарського засобу, але часто є проблемою.

Заохочуйте пацієнтів дотримуватися режиму застосування лікарського засобу, що містить ІКС, навіть якщо симптоми виникають нечасто.

Навчайте пацієнтів з астмою самоконтролю захворювання (самомоніторингу симптомів та/або ПШВ, виконанню письмового плану дій щодо астми та проходження регулярних медичних оглядів) для контролю симптомів і мінімізації ризику загострень.

Для пацієнтів з одним або кількома факторами ризику розвитку загострень

Призначайте медикаментозне лікування із вмістом ІКС, бажано з варіантів Шляху 1, тобто з використанням ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби для полегшення симптомів; складайте письмовий план дій щодо астми; призначайте огляди таких пацієнтів частіше, ніж для пацієнтів із низьким ризиком.

Ідентифікуйте фактори ризику, які піддаються коригуванню (напр., куріння, знижені показники функції легень, надмірне застосування БАКД), і усувайте їх.

Розглядайте доцільність нефармакологічних стратегій та втручань, які допоможуть контролювати симптоми та зменшувати ризик (напр., порад щодо відмови від куріння, дихальних вправ, стратегій уникання впливу алергенів).

Астма, яка складно піддається лікуванню, і тяжка астма (див. розділ 8)

Пацієнтів із поганим контролем симптомів та/або загостреннями попри лікування середніми або високими дозами ІКС-БАТД необхідно оцінювати на наявність факторів, що сприяють такому перебігу захворювання, й оптимізувати лікування астми.

Якщо усунути проблеми не вдається або діагноз є невизначеним, направляйте пацієнта до спеціалізованого центру для оцінювання фенотипу астми та розгляду доцільності додаткової терапії, у тому числі біологічної.

Алергенспецифічна імунотерапія

Алергенспецифічна імунотерапія може розглядатися як додаткова терапія у пацієнтів з астмою, які мають клінічно значущу сенсибілізацію до аероалергенів і стабільну за перебігом, але погано контрольовану астму.

Рішення щодо всіх пацієнтів необхідно ухвалювати на основі власної професійної думки; завжди перевіряйте місцеві критерії відповідності та критерії, передбачені місцевою системою медичного страхування.

КАТЕГОРІЇ ПРОТИАСТМАТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Варіанти лікарських засобів для довгострокового лікування астми поділяються на такі основні категорії (вставка 4-1):

- **Лікарські засоби для контролю астми.** У минулому цей термін здебільшого стосувався лікарських засобів, що містять ІКС, які використовувалися для зменшення запалення дихальних шляхів, контролю симптомів і зменшення ризиків, таких як загострення та пов’язане з ними погіршення функції легень[123]. У межах Шляху 1 GINA контроль астми здійснюється шляхом застосування лікарського засобу з ППРС – ІКС-

формотеролу в низьких дозах – при появі симптомів, а також перед фізичним навантаженням чи контактом з алергеном; на кроках 3–5 пацієнт також отримує підтримувальну терапію із застосуванням ІКС-формотеролу для контролю астми один чи два рази на добу. Цей формат називається MART (maintenance and reliever therapy) і передбачає застосування одного інгалятора (ІКС-формотерол) для підтримуючої терапії та зменшення симптомів. Дозу та схему застосування лікарських засобів для контролю астми необхідно оптимізувати індивідуально, щоб мінімізувати ризики побічних ефектів, у тому числі ризик необхідності застосування ОКС.

- **Лікарські засоби для полегшення симптомів.** У всіх пацієнтів має бути інгалятор для полегшення симптомів, що зберігаються навіть на тлі лікування, за потреби, включно із симптомами, які виникають під час погіршення перебігу астми або її загострення. Вони також рекомендуються для короткочасної профілактики бронхоконстрикції, спричиненої фізичним навантаженням.

До лікарських засобів для полегшення симптомів належать лікарські засоби з протизапальною дією, такі як ІКС-формотерол, ІКС-БАКД та БАКД. Комбінації ІКС-БАТД, що містять БАТД, інший ніж формотерол, не можна використовувати для полегшення симптомів через повільніший початок дії (напр., ІКС-сальметерол) або через недостатню безпечність та/або ефективність у разі застосування частіше ніж один раз на добу (напр., ІКС-вілантерол, ІКС-індакатерол).

ІКС-формотерол не варто застосовувати як лікарський засіб для полегшення симптомів у пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію ІКС-БАТД, де БАТД - не формотерол [306].

Надмірне застосування БАКД (напр., використання трьох або більше 200-дозових інгаляторів на рік, що відповідає використанню в середньому більше ніж один раз на добу) пов’язане з підвищеним ризиком загострень астми порівняно з використанням 0–2 інгаляторів на рік[92, 93]. Регулярне застосування БАКД також підвищує ризик поганого контролю симптомів[307].

- **Додаткова терапія, у тому числі для пацієнтів із тяжкою астмою** (розділ 8).

У порівнянні з лікарськими засобами, які застосовуються для лікування інших хронічних захворювань, більшість лікарських засобів, використовуваних для лікування астми, мають дуже сприятливий терапевтичний індекс. Низькі, середні та високі дози ІКС див. у вставці 4-2.

Вставка 4-1. Термінологія для позначення протиастматичних лікарських засобів

Термін	Визначення	Примітки
Підтримуюча терапія	Лікування астми, що призначається для щоденного використання (або	Лікарські засоби, призначені для постійного використання, навіть якщо людина не має симптомів астми. Прикладами є лікарські засоби, що містять ІКС (ІКС, ІКС-БАТД, ІКС-

	регулярного)	БАТД-МХТД), а також АЛТР† та біологічна терапія. Термін «підтримуюча» означає запропоновану частоту застосування, а не конкретний клас антибіотиків від астми.
Лікарські засоби базисної терапії	Лікарські засоби, націлені на обидві сфери контролю астми (контроль симптомів та майбутній ризик)	У минулому термін «базисна терапія» переважно використовувався для лікарських засобів, що містять ІКС, що призначаються для регулярного щоденного лікування, тому терміни «базисна терапія» та «підтримуюча терапія» стали майже синонімами. Однак це спричинило плутанину після впровадження комбінованих лікарських засобів для полегшення симптомів, що містять ІКС, для використання за потреби. Щоб уникнути плутанини, терміни «лікування, що включає ІКС» та «підтримуюча терапія» були замінені у відповідних випадках, коли передбачуване значення було незрозумілим.
Лікарський засіб для полегшення симптомів	Протиастматичний інгалятор, який використовується за потреби, для швидкого полегшення симптомів астми	Іноді називають рятувальними інгаляторами. Крім використання для полегшення симптомів, такі інгалятори також можуть використовуватися перед фізичними вправами, щоб запобігти симптомам астми, індукованим фізичними вправами. Включає БАКД (наприклад, сальбутамол (альбутерол), тербуталін, ІКС-сальбутамол), ІКС-формотерол за потреби та ІКС-БАКД за потреби. БАКД-вмісні лікарські засоби для полегшення симптомів не слід використовувати для регулярної підтримуючої терапії або застосовувати, коли у людини немає симптомів астми (за винятком випадків перед тренуванням).
ППІС	Інгалятор для полегшення симптомів, що містить як низькі дози ІКС, так і швидкодіючий бронходилататор	Включає комбінації будесонід-формотерол, беклометазон-формотерол та ІКС-сальбутамол. Пацієнти також можуть використовувати ППІС за потреби перед фізичним тренуванням або впливом алергену для запобігання симптомам астми та бронхоспазму. БАТД, відмінні від формотеролу, в комбінації з ІКС не можна використовувати як лікарські засоби для полегшення симптомів. ІКС-формотерол не слід використовувати як лікарський засіб для полегшення симптомів з підтримуючою

		терапією ІКС та БАТД, відмінним від формотеролу[306]. Протизапальний ефект комбінації ІКС-формотерол за потреби був продемонстрований зниженням FeNO у кількох дослідженнях[195, 196, 308]. Деякі протизапальні лікарські засоби для полегшення симптомів можна використовувати за потреби на кроках 1-2 як єдине лікування астми в людини, без підтримуючої терапії (**«монотерапія ППСС»**). Майже всі доказові дані отримані для комбінації ІКС-формотерол. Деякі комбінації ІКС-формотерол можна використовувати і як підтримуючу терапію, і як лікарський засіб для полегшення симптомів на кроках 3-5 (див. **MART** нижче). Для отримання інформації про лікарські засоби та дози див. вставку 4-8.
Підтримуюча (базисна) терапія і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором (MART)	Режим лікування, при якому пацієнт використовує інгалятор ІКС-формотерол щодня (підтримуюча доза), а також використовує той самий лікарський засіб за потреби для полегшення симптомів астми (дози для полегшення симптомів)	**MART** (**M**aintanance-**A**nd-**R**eliever **T**herapy - підтримуюча (базисна) терапія і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором) може використовуватися **тільки** з комбінованими інгаляторами ІКС-формотерол, такими як будесонід-формотерол та беклометазон-формотерол. Інші інгалятори ІКС-формотерол можуть потенційно використовуватися, але комбінації ІКС з БАТД, відмінним від формотеролу, або ІКС-БАКД, не можуть використовуватися для MART. MART також іноді називають SMART; значення цих скорочень однакове. Для отримання інформації про лікарські засоби та дози див. вставку 4-8.

† При призначенні АЛТР поінформуйте пацієнта/опікуна про ризик нейропсихіатричних побічних ефектів[309].

Коментар робочої групи: *альбутерол – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою сальбутамол.*

Вставка 4-2. Низькі, середні та високі щоденні дози інгаляційних кортикостероїдів (монотерапія або з БАТД)

Це не таблиця еквівалентності, а пропоновані загальні щоденні дози для варіантів ІКС у «низькій», «середній» та «високій» дозі для дорослих/підлітків (вставка 4-6) та дітей віком 6–11 років (вставка 4-12) на основі інструкцій для медичного застосування.

Таблиця не означає еквівалентності ефективності. Наприклад, якщо при переході лікування із «середньої» дози одного ІКС на «середню» дозу іншого ІКС, це може означати зниження (або збільшення) ефективності, і астма пацієнта може стати нестабільною (або у нього може підвищитися ризик побічних ефектів).

Пацієнти повинні перебувати під наглядом, щоб забезпечити стабільність контролю астми після будь-якої зміни лікування або інгалятора. Дози та ефективність лікарських засобів також можуть відрізнятися залежно від країни, зареєстрованих лікарських засобів, інгаляторів, нормативних вимог до інструкцій для медичного застосування та клінічних рекомендацій або у випадку одного лікарського засобу – з додаванням МХТД до ІКС-БАТД[310].

Низькі дози ІКС забезпечують більшу частину клінічної користі ІКС для більшості пацієнтів із астмою. Однак реактивність дихальних шляхів на ІКС різниться у різних пацієнтів, тому деяким пацієнтам можуть знадобитися **середні дози ІКС**, якщо астма не контролюється або у них продовжуються загострення, незважаючи на високу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції при застосуваннях низьких доз ІКС (з БАТД або без них). **Високі дози ІКС** (у комбінації з БАТД або як монотерапія) необхідні дуже небагатьом пацієнтам, і їх тривале використання пов'язане з підвищеним ризиком місцевих і системних побічних ефектів, які мають бути збалансовані з потенційною користю. Час застосування лікарських засобів також впливає на результати, особливо при загостреннях, як показано у разі протизапального бронходилататора для полегшення симптомів у GINA Шлях 1. **Для отримання інформації про лікарські засоби Шляху 1 та їхні дози див. вставку 4-8.**

Добові дози у цій таблиці показані як відмірені дози. Для отримання інформації про доставлені дози див. інструкцію для медичного застосування.

Інгаляційний кортикостероїд (монотерапія або в комбінації з БАТД)	**Загальна добова доза ІКС (мкг) – див. примітки вище**		
	Низька	**Середня**	**Висока**
Дорослі та підлітки (12 років і старше)			
Беклометазону дипропіонат (ДАІ, стандартні частинки, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазону дипропіонат (СПІ або ДАІ, надтонкі частинки, HFA)	100-200	>200-400	>400
Будесонід (СПІ або ДАІ, стандартні частинки, HFA)	200-400	>400-800	>800
Циклесонід (ДАІ, надтонкі частинки, HFA)	80-160	>160-320	>320
Флутиказону фуроат (СПІ)	100		200
Флутиказону пропіонат (СПІ)	100-250	>250-500	>500
Флутиказону пропіонат (ДАІ, стандартні частинки, HFA)	100-250	>250-500	>500
Мометазону фуроат (СПІ)	Залежить від пристрою СПІ – див. інструкцію для медичного застосування.		
Мометазону фуроат (ДАІ, стандартні частинки, HFA)	200-400		>400

ІКС за допомогою ДАІ переважно використовувати зі спейсером.

Щодо нових лікарських засобів, включаючи генерики ІКС, слід уважно вивчити інформацію виробника, оскільки лікарські засоби, що містять ту саму молекулу, можуть бути

нееквівалентними з клінічного погляду. Комбіновані інгалятори, до складу яких входить МХТД, можуть мати різне дозування ІКС – див. інструкцію для медичного застосування.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ІКС

Чому застосування лікарських засобів, що містять ІКС, необхідно починати з моменту встановлення діагнозу астми?

Для досягнення найкращих результатів лікування прийом ІКС необхідно розпочинати одразу (або якнайшвидше) після встановлення діагнозу астми. У всіх пацієнтів також має бути інгалятор для швидкого полегшення симптомів, бажано з протизапальним лікарським засобом.

GINA рекомендує застосовувати лікарські засоби, що містять ІКС, з моменту встановлення діагнозу з кількох причин:

- Застосування ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби знижує ризик тяжких загострень і звернень до відділень екстреної медичної допомоги або госпіталізації на 65% порівняно з лікуванням лише БАКД[191]. Ця схема лікування протизапальним лікарським засобом для полегшення симптомів (схема «лише ППСС») значно зменшує кількість тяжких загострень незалежно від частоти симптомів, функції легень, наявності загострень в анамнезі або запального профілю (високого чи низького рівня еозинофілів або FeNO) на вихідному рівні[195, 196].
- Початок лікування лише БАКД формує в пацієнта звичку розглядати цей клас лікарських засобів як основне лікування астми й підвищує ризик низької прихильності до лікування після подальшого призначення ІКС для щоденного застосування.
- Ранній початок застосування низьких доз ІКС у пацієнтів з астмою забезпечує більш суттєве поліпшення функції легень, ніж у разі його призначення через більше ніж 2–4 роки після появи симптомів[311, 312]. В одному з досліджень було виявлено, що в разі початку лікування після такого періоду необхідні були вищі дози ІКС, а показники функції легень, які досягалися в результаті лікування, були нижчими[312].
- Пацієнти з тяжким загостренням, які не отримують ІКС, мають більш виражене зниження функції легень у довгостроковій перспективі, ніж пацієнти, які отримують ІКС[123].
- У пацієнтів із професійною астмою раннє уникання впливу сенсибілізатора і раннє лікування ІКС підвищують імовірність зникнення симптомів, поліпшення функції легень та показників гіперреактивності дихальних шляхів[65, 66].

Для дорослих і підлітків рекомендовані варіанти початкового лікування астми, які ґрунтуються на доказах (за наявності) та консенсусі, перелічені у вставці 4-4 і зображені у вставці 4-5. Схеми лікування дорослих і підлітків продемонстровані у формі двох маршрутів, залежно від інгалятора, застосовуваного для полегшення симптомів (вставка 4-6).

Рекомендації щодо початкового лікування для дітей віком 6–11 років наведені у вставках 4-10 і 4-11.

Потрібно аналізувати відповідь пацієнта на лікування та переходити на нижчий крок лікування, щойно буде досягнуто хорошого контролю. Рекомендації щодо покрокового підходу до постійного лікування наведені у вставці 4-12.

Чи допомагає інформація про рівень FeNO в ухваленні рішення про початок терапії ІКС?

У дослідженнях, переважно обмежених дорослими пацієнтами, які не курять, рівень FeNO > 50 ppb був пов'язаний із хорошою короткостроковою (впродовж кількох тижнів) відповіддю на ІКС із боку симптомів[313, 314]. Однак у цих дослідженнях не вивчали довгостроковий ризик загострень, а у пацієнтів з ожирінням зв'язок між рівнями FeNO та іншими біомаркерами запалення 2 типу не простежується[22, 48]. У двох 12-місячних дослідженнях у пацієнтів із легкою астмою або пацієнтів, які отримували лише БАКД, частота тяжких загострень зменшувалася в разі застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби порівняно із БАКД за потреби та підтримувальною терапією ІКС, незалежно від вихідних характеристик профілю запалення, включно з FeNO[195, 196].

Варіабельність рівнів FeNO між групами та в межах груп пацієнтів пов'язана з кількома факторами[50]. Докладнішу інформацію див. в огляді біомаркерів.

Отже, у пацієнтів із діагностованою астмою або підозрою на астму високий рівень FeNO може свідчити на користь рішення про початок лікування ІКС, але низький рівень FeNO не може бути підставою для ухвалення рішення про відмову від лікування ІКС. З огляду на минулі та актуальні дані, GINA рекомендує лікування ІКС-формотеролом у низьких дозах за потреби (пріоритетний варіант) або щоденне застосування низьких доз ІКС плюс БАКД за потреби (альтернативний варіант) для всіх дорослих і підлітків із легкою формою астми з метою зниження ризику тяжких загострень[6, 195, 196, 315, 316].

Вибір лікарського засобу, пристрою для його введення та дози

У клінічній практиці вибір лікарського засобу, пристрою для його введення й дози для підтримувальної терапії та для полегшення симптомів у кожного окремого пацієнта має ґрунтуватися на результатах оцінювання контролю симптомів і факторів ризику, доступності інгаляторів у межах відповідного класу лікарських засобів, визначенні того, які з них пацієнт зможе правильно використовувати після навчання, їхніх вартості і впливі на довкілля та ймовірній прихильності пацієнта до лікування. Детальнішу інформацію про вибір інгалятора див. у розділі 5 та у вставці 5-1.

Відстежуйте відповідь пацієнта на лікування і будь-які побічні ефекти та коригуйте дозу відповідно до них (вставка 4-6). Наразі бракує доказів високої якості на користь використання ІКС у формі аерозолів з екстрадрібнодисперсними часточками лікарського засобу порівняно з іншими формами[317].

Після стабільного підтримання хорошого контролю симптомів протягом 2–3 місяців та за умови відсутності загострень лікування астми можна послабити, перейшовши на нижчий крок та зменшивши кількість лікарських засобів до

мінімуму, а дозу – до такої, яка забезпечить хороший контроль симптомів і мінімізує ризик загострення при одночасному зниженні потенційного ризику побічних ефектів (вставка 4-6). Для пацієнтів із тяжкою астмою, які мали хорошу відповідь на біологічну терапію, рекомендований довший період стабільного контролю перед зменшенням дози ІКС; при цьому спочатку потрібно поступово знижувати дозу ОКС із подальшим повним припиненням їхнього застосування. Детальну інформацію див. у розділі 8. Якщо розглядається можливість призначення високої щоденної дози ІКС (за винятком короткострокового призначення), пацієнта необхідно направити на оцінювання та консультацію до фахівця, якщо це можливо (розділ 8).

GINA рекомендує призначати всім дорослим і підліткам, а також усім дітям віком 6–11 років лікарські засоби, що містять ІКС, в якості підтримувальної терапії та/або протизапального лікування для полегшення симптомів за протоколом персоналізованого ведення астми. Варіанти лікування для дорослих і підлітків наведені у вставці 4-6, а для дітей віком 6–11 років – у вставці 4-12. Перш ніж призначати лікування пацієнтові, лікарі мають перевіряти місцеві критерії відповідності та критерії, передбачені місцевою системою медичного страхування.

Коригування поточного лікування астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років

Після початку лікування астми (вставки 4-4, 4-5, 4-10 і 4-11) рішення щодо поточного лікування ухвалюють на основі персоналізованого циклу оцінювання, коригування лікування та аналізу відповіді. У кожного пацієнта, на додаток до усунення факторів ризику, які піддаються коригуванню, можна поетапно підвищувати або знижувати дозу протиастматичних лікарських засобів відповідно до кроків лікування (дорослі та підлітки: вставка 4-6, діти віком 6–11 років: вставка 4-12), щоб досягти хорошого контролю симптомів і мінімізувати майбутній ризик загострень, стійкого обмеження потоку повітря та побічних ефектів лікарських засобів. Якщо хороший контроль астми зберігається протягом 2–3 місяців, лікування можна перевести на крок нижче, щоб знайти мінімально ефективну терапевтичну дозу для пацієнта (вставка 4-13).

Етнічне походження та раса пацієнтів можуть зумовлювати різну відповідь на лікування. Це не обов'язково пов'язано з генетичними відмінностями[318]. Причини можуть бути багатофакторними, включно з відмінностями у впливі несприятливих факторів довкілля, рівні соціальної незахищеності, харчуванні та зверненні за медичною допомогою.

Якщо в пацієнта зберігаються неконтрольовані симптоми та/або загострення попри 2–3 місяці лікування ІКС, оцініть і усуньте такі поширені проблеми, перш ніж розглядати питання про підвищення кроку лікування:

- Неправильна техніка користування інгалятором
- Низька прихильність до лікування
- Постійний вплив удома/на роботі таких факторів, як алергени, тютюновий дим, забруднення повітря в приміщенні або зовнішнього повітря, або

застосування лікарських засобів, таких як бета-блокатори або (у деяких пацієнтів) НПЗП

- Супутні захворювання, які можуть сприяти розвитку респіраторних симптомів і погіршенню якості життя
- Неправильний діагноз

Дані, що свідчать на користь зазначених для кожного кроку варіантів лікування, підсумовані нижче, спочатку для дорослих і підлітків, а далі – для дітей віком 6–11 років.

ДОРОСЛІ ТА ПІДЛІТКИ: ШЛЯХИ ЛІКУВАННЯ АСТМИ

Описані нижче кроки містять рекомендовані варіанти лікування астми, зазначені у вставці 4-6. Для більшої наочності рекомендації щодо лікування дорослих і підлітків наведені у формі двох шляхів лікування (вставка 4-3). Рекомендовані низькі, середні та високі дози для низки лікарських форм ІКС наведені у вставці 4-2. Варіанти лікарських засобів та дози для Шляху 1 GINA наведені у вставці 4-8.

Вставка 4-3. Шляхи лікування астми для дорослих та підлітків

Лікування астми для дорослих та підлітків проводиться за двома Шляхами

Для дорослих та підлітків на основній схемі лікування (вставка 4-6) показано варіанти поточного лікування у вигляді двох Шляхів лікування. Ключова відмінність полягає у лікарських засобах, які використовуються для полегшення симптомів. У Шляху 1 (має перевагу) лікарським засобом для полегшення симптомів є низькі дози ІКС-формотеролу за потреби, а в Шляху 2 – БАКД за потреби або ІКС-БАКД за потреби.

Причини відображення лікування двома Шляхами:

- показати лікарям, як можна збільшити та знизити інтенсивність лікування з використанням одного і того ж лікарського засобу для полегшення симптомів на кожному кроці лікування
- оскільки ІКС-формотерол не може використовуватися як лікарський засіб для полегшення симптомів у пацієнтів, яким призначено комбінацію ІКС з БАТД, відмінним від формотеролу, через відсутність доказів ефективності та безпеки[306].

Шлях 1: Лікарський засіб для полегшення симптомів – це низькі дози комбінації ІКС-формотеролу за потреби

Це переважний підхід, рекомендований GINA для дорослих і підлітків, оскільки використання низьких доз ІКС-формотеролу знижує ризик тяжких загострень порівняно зі схемами лікування, в яких як лікарський засіб для полегшення симптомів використовується БАКД, з подібним контролем симптомів.

Крім того, режим лікування простіший, пацієнти використовують єдиний лікарський засіб для полегшення симптомів і для підтримуючої терапії на всіх кроках лікування:

• При такому підході, коли у пацієнта на будь-якому кроці лікування виникають симптоми астми, він використовує низькі дози ІКС-формотеролу в одному інгаляторі для полегшення симптомів. На кроках 1-2 це забезпечує протизапальну терапію.

• На кроках 3–5 пацієнти також застосовують ІКС-формотерол як щоденну підтримуючу (базисну) терапію і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором (MART).

Лікарські засоби та дози для Шляху 1 показані у вставці 4–8.

Шлях 2: Лікарський засіб для полегшення симптомів – це БАКД за потреби або ІКС-БАКД за потреби

Це альтернативний підхід, якщо Шлях 1 не можливий або якщо астма у пацієнта стабільна з високою прихильністю до лікування та без загострень на поточній терапії. Однак, перш ніж призначати схему з БАКД для полегшення симптомів, подумайте, чи пацієнт буде прихильним до підтримуючої терапії, оскільки інакше у нього буде вищий ризик загострень.

На кроці 1 пацієнт приймає БАКД та низькі дози ІКС разом для полегшення симптомів при їх виникненні (у комбінованому інгаляторі або з ІКС, що приймається одразу після БАКД).

На кроках 2-5 для полегшення симптомів застосовують БАКД (монотерапія) або комбінацію ІКС-БАКД, а пацієнт регулярно приймає ІКС-вмісні підтримуючі лікарські засоби щодня. Якщо лікарський засіб для полегшення симптомів і підтримуюча терапія знаходяться в різних пристроях, переконайтеся, що пацієнт вміє правильно використовувати кожен інгалятор.

Якщо для переходу між кроками потрібен інший інгаляційний пристрій, навчіть пацієнта, як користуватися новим інгалятором.

Збільшення та зниження інтенсивності лікування

Інтенсивність лікування можна підвищувати або знижувати в межах одного Шляху, використовуючи один і той же лікарський засіб для полегшення симптомів на кожному кроці, або можна переходити між Шляхами відповідно до індивідуальних потреб і уподобань пацієнтів. Перш ніж збільшити інтенсивність лікування, перевірте наявність загальних проблем, таких як неправильна техніка використання інгалятора, низька прихильність до лікування та вплив навколишнього середовища, а також переконайтеся, що симптоми спричинені астмою (вставка 2-4).

Додаткові варіанти базисної терапії

Додаткові варіанти базисної терапії, показані нижче двох Шляхів лікування, мають обмежені показання, або менше доказів безпеки та/або ефективності в порівнянні з лікуванням у Шляхах 1 і 2.

ПОЧАТКОВЕ ЛІКУВАННЯ АСТМИ У ДОРОСЛИХ І ПІДЛІТКІВ

Вставка 4-4. Початкове лікування астми у дорослих та підлітків з діагнозом астма

Ці рекомендації ґрунтуються на доказах, якщо такі є, і на консенсусі.

Скарги, що стали приводом для звернення до лікаря	Бажане ПОЧАТКОВЕ лікування (Шлях 1)	Альтернативне ПОЧАТКОВЕ лікування (Шлях 2)
Нечасті симптоми астми, наприклад 1-2 дні на тиждень чи рідше.	**Низькі дози ІКС-формотеролу за потреби** (рівень доказовості А).	**Низькі дози ІКС щоразу, коли застосовується БАКД**, у комбінації або окремими інгаляторами (рівень доказовості В). Такі пацієнти навряд чи будуть прихильними до щоденного застосування ІКС.
Симптоми астми менше ніж 3-5 днів на тиждень, з нормальною або трохи зниженою функцією легень.		**Низькі дози ІКС плюс БАКД за потреби** (рівень доказовості А). Перед вибором цього варіанта розгляньте ймовірну прихильність до щоденного застосування ІКС.
Симптоми астми більшу частину днів (наприклад, 4-5 днів на тиждень або більше); або пробудження через астму один раз на тиждень або більше, або низька функція легень.	**Низькі дози підтримуючої (базисної) терапії і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором ІКС-формотерол** (МАРТ) (рівень доказовості А).	**Низькі дози ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби** (рівень доказовості А) або плюс ІКС-БАКД за потреби (рівень доказовості В), **АБО** середні дози ІКС плюс БАКД за потреби (рівень доказовості А) або плюс ІКС-БАКД за потреби (рівень доказовості В). Розгляньте ймовірність прихильності до щоденної підтримуючої терапії.
Щоденні симптоми астми, пробудження вночі з астмою раз на тиждень або частіше, з низькою функцією легень.	**Середні дози підтримуючої (базисної) терапії і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором** (MART) (рівень доказовості D).	**Середні чи високі дози ІКС-БАТД** (рівень доказовості D) плюс БАКД за потреби або плюс ІКС-БАКД за потреби. Розгляньте ймовірність прихильності до щоденної підтримуючої терапії. Високі дози ІКС плюс

		БАКД за потреби є іншим варіантом (рівень доказовості A), але прихильність до лікування нижча, ніж при застосуванні комбінації ІКС-БАТД.
Початковий прояв астми під час гострого загострення.	Лікувати як при загострені (вставка 9-4 і вставка 9-6), включаючи короткий курс ОКС у разі тяжкої астми; почати середню дозу MART (рівень доказовості D).	Лікувати як при загострені (вставка 9-4 та вставка 9-6), включаючи короткий курс ОКС у разі тяжкої форми; розпочати середні чи високі дози ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби (рівень доказовості D).

Перед початком первинної базисної терапії

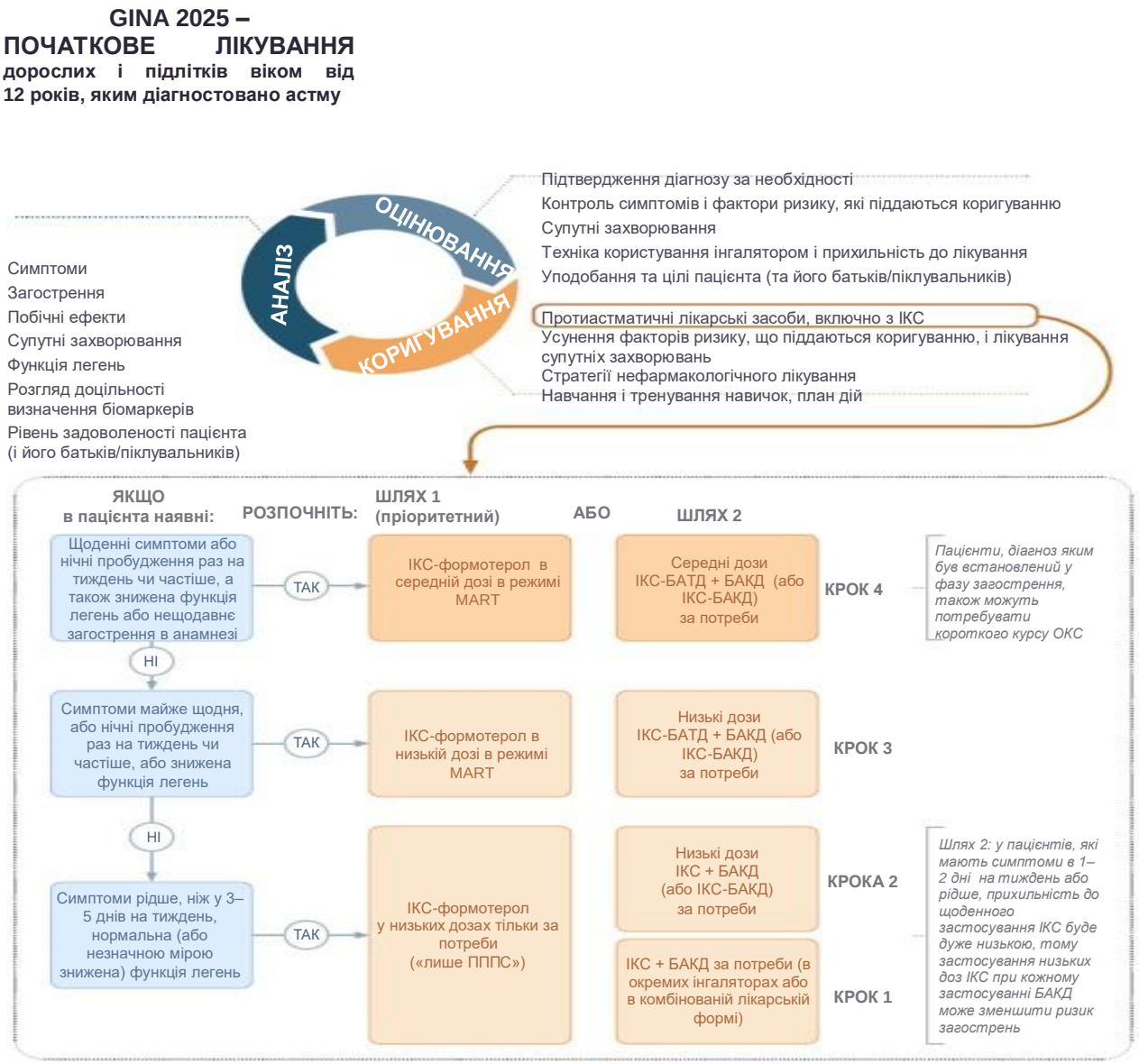
- Запишіть дані для діагностики астми.
- Запишіть рівень контролю симптомів у пацієнта та фактори ризику, включаючи функцію легень (вставка 2-2).
- Розгляньте фактори, що впливають на вибір між доступними варіантами лікування (вставка 3-4), включаючи ймовірну прихильність до щоденного лікування, що включає ІКС, особливо якщо лікарським засобом для полегшення симптомів є БАКД.
- Виберіть відповідний інгалятор (вставка 5-1) і переконайтеся, що пацієнт вміє правильно використовувати інгалятор.
- Заплануйте контрольний візит.

Після початку первинної базисної терапії

- Перевірте відповідь пацієнта (вставка 2-2) через 2-3 місяці або раніше залежно від клінічної терміновості.
- Див. вставку 4-6 для рекомендацій щодо поточного лікування та інших ключових питань лікування.
- Часто перевіряйте прихильність до лікування та техніку інгаляції.
- Знижуйте інтенсивність лікування після підтримання задовільного контролю протягом 3 місяців (вставка 4-13).

Також розгляньте вартість і ймовірну прихильність до підтримуючої терапії. Див. вставку 4-2 стосовно низьких, середніх та високих доз ІКС та вставку 4-8 стосовно лікарських засобів та доз Шляху 1.

Вставка 4-5. Схема вибору початкового лікування дорослих і підлітків, яким діагностовано астму

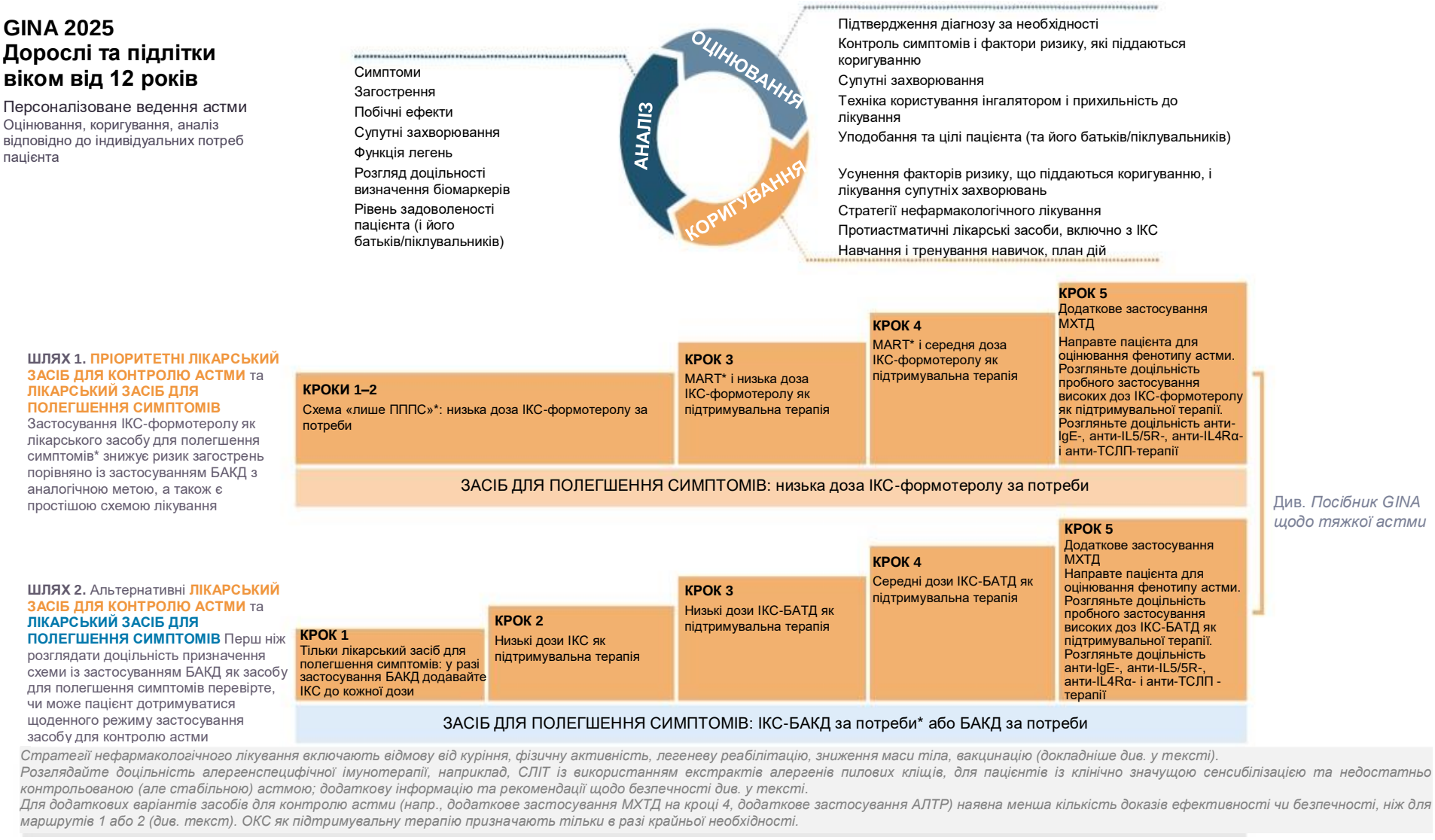


ППЗС – протизапальний препарат для полегшення симптомів

Ці рекомендації базуються на доказових даних (за наявності) та консенсусі. Див. перелік скорочень і абревіатур. Низькі, середні та високі дози ІКС для дорослих і підлітків див. у вставці 4-2. Лікарські засоби та дози в межах Шляху 1 див. у вставці 4-6. Перевірте критерії, передбачені місцевою системою медичного страхування.

КРОКИ ЛІКУВАННЯ АСТМИ У ДОРОСЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ

Вставка 4-6. Персоналізоване ведення астми у дорослих і підлітків, націлене на контроль симптомів і мінімізацію майбутніх ризиків



Стратегії нефармакологічного лікування включають відмову від куріння, фізичну активність, легеневу реабілітацію, зниження маси тіла, вакцинацію (докладніше див. у тексті).
Розглядайте доцільність алергенспецифічної імунотерапії, наприклад, СЛІТ із використанням екстрактів алергенів пилових кліщів, для пацієнтів із клінічно значущою сенсибілізацією та недостатньо контрольованою (але стабільною) астмою; додаткову інформацію та рекомендації щодо безпечності див. у тексті.
Для додаткових варіантів засобів для контролю астми (напр., додаткове застосування МХТД на кроці 4, додаткове застосування АЛТР) наявна менша кількість доказів ефективності чи безпечності, ніж для маршрутів 1 або 2 (див. текст). ОКС як підтримувальну терапію призначають тільки в разі крайньої необхідності.

* ПППС – протизапальний препарат для полегшення симптомів; Ig – імуноглобулін; ІКС – інгаляційний кортикостероїд; IL – інтерлейкін; БАТД – бета$_2$-агоніст тривалої дії; МХТД – антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії; АЛТР – антагоніст рецепторів лейкотрієнів; MART – підтримувальна терапія, яка одночасно є терапією для полегшення симптомів (ІКС-формотерол); ОКС – пероральний кортикостероїд; СЛІТ – сублінгвальна імунотерапія; ТСЛП – тимічний стромальний лімфопоетин.

† У разі призначення АЛТР повідомте пацієнта/його піклувальника про ризик психоневрологічних побічних ефектів.

Рекомендації щодо початкового лікування астми у дорослих і підлітків див. у вставках 4-4 і 4-5. Низькі, середні та високі дози ІКС для дорослих та підлітків див. у вставці 4-2 (лікарські засоби та дози в межах Шляху 1 див. у вставці 4-8).

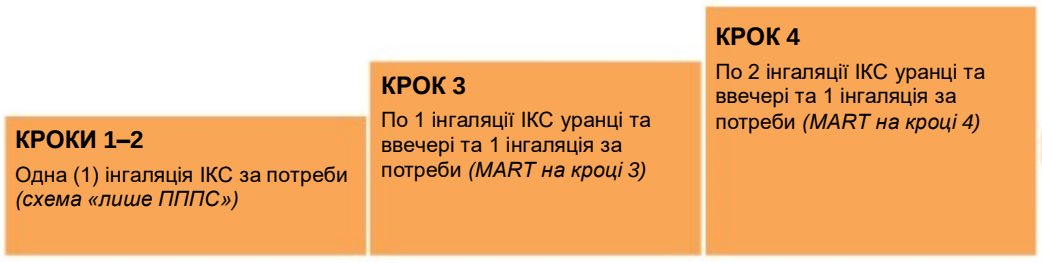
ШЛЯХ 1 (ПРІОРИТЕТНИЙ): КРОКИ ЛІКУВАННЯ 1–4 ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ІКС-ФОРМОТЕРОЛ ЯК ЗАСІБ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ

ШЛЯХ 1 є пріоритетним підходом, рекомендованим GINA для дорослих та підлітків з астмою, оскільки використання низьких доз ІКС-формотеролу (як лікарського засобу з протизапальною дією для полегшення симптомів) знижує ризик тяжких загострень порівняно зі схемами, в яких як засіб для полегшення симптомів використовується БАКД, при забезпеченні аналогічного контролю симптомів і функції легень. Крім того, така схема лікування є простішою, оскільки пацієнти застосовують один лікарський засіб для полегшення симптомів і як підтримувальне лікування (за умови його призначення) на всіх кроках лікування.

Згідно з підходом, що передбачає застосування лікарського засобу з протизапальною дією для полегшення симптомів, коли в пацієнта, незалежно від кроку лікування, виникають симптоми астми, він має застосовувати ІКС-формотерол у низьких дозах в одному інгаляторі для полегшення симптомів. На кроках 1–2 цей підхід забезпечує протизапальну терапію. На кроках 3–5 пацієнти також застосовують ІКС-формотерол як щоденну підтримувальну терапію; разом ця схема називається MART. Докладніше про лікарські засоби та дози в межах Шляху1 див. у вставці 4-8.

Нижче наведено інформацію для Шляху 1, кроки 1–4. На кроці 5 варіанти лікування для Шляхів 1 і 2 є подібними, тому інформація наведена для обох шляхів разом нижче і в розділі 8.

Вставка 4-7. Лікування за Шляхом 1 (пріоритетне): кроки 1–4 для дорослих та підлітків



Ці приклади стосуються будесоніду-формотеролу 160/4,5 мкг або беклометазону дипропіонату-формотеролу 100/6 мкг у формі СПІ або ДАІ під тиском. Інші лікарські форми див. у вставці 4-8.

ШЛЯХ 1, кроки 1–4: ПРІОРИТЕТНЕ лікування для дорослих та підлітків.

Використання ІКС-формотеролу як лікарського засобу з протизапальною дією для полегшення симптомів у поєднанні з підтримувальною терапією ІКС-формотеролом або без неї знижує ризик загострень порівняно з використанням БАКД для полегшення симптомів, а також є простішою схемою лікування з одним лікарським засобом і однією дозою на всіх кроках лікування.

Детальну інформацію про лікарські засоби та дози див. у вставці 4-8. ППРС – протизапальний препарат для полегшення симптомів; ІКС – інгаляційний кортикостероїд; MART – підтримувальна терапія, яка одночасно є терапією для полегшення симптомів; БАКД – бета$_2$-агоніст короткої дії.

Перш ніж обрати дозу та лікарську форму лікарського засобу, перевіряйте місцеві критерії відповідності та критерії, передбачені місцевою системою медичного страхування.

Для полегшення симптомів за допомогою ІКС-формотеролу застосовуйте по 1 інгаляції за потреби. Якщо симптоми не зникають за кілька хвилин, можна застосувати ще одну дозу. Зверніться за медичною допомогою, якщо протягом доби виникла потреба в більше ніж 12 інгаляціях (сумарна кількість доз, застосованих для полегшення симптомів і в межах підтримувальної терапії, якщо така була призначена).

Шлях 1 (пріоритетний): лікування на кроках 1–2 для дорослих та підлітків – комбінація ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби

У межах кроків 1–2 Шляху 1 комбінація ІКС-формотеролу в низьких дозах застосовується за потреби для полегшення симптомів, а також перед фізичним навантаженням або перед очікуваним контактом з алергеном.

Інформація про кроки 1 і 2 нижче об'єднана, оскільки рекомендоване лікування (ІКС-формотерол у низьких дозах за потреби) не відрізняється.

Лікування комбінацією ІКС-формотеролу в низьких дозах тільки за потреби згідно із кроками 1–2 Шляху 1 рекомендоване в таких випадках:

- Лікування з поступовим зниженням дози (кроку) у пацієнтів, чия астма добре контролюється застосуванням ІКС в низькій дозі-формотерол в режимі MART із застосуванням ІКС-формотеролу (рівень доказів D) або регулярною терапією ІКС в низькій дозі із додаванням БАКД за потреби (рівень доказів А)
- Початкове лікування пацієнтів, які раніше застосовували тільки БАКД (або пацієнтів із нещодавно діагностованою астмою), з нормальною або незначною мірою зниженою функцією легень. За наявності певних клінічних факторів, наведених нижче, можна натомість розглянути початок лікування з кроку 3 з низьких доз ІКС-формотеролу в режимі MART.

Популяції, у яких проводилися дослідження

Популяції, які вивчалися у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби[195, 196, 315, 316], налічували майже 10 000 дорослих та підлітків з астмою, що була визначена як легка та не контролювалася при застосуванні лише БАКД або контролювалася низькими дозами ІКС чи АЛТР. У двох найбільших дослідженнях одним із критеріїв включення було значення $ОФВ_1 \geq 80\%$ прогнозованого значення після застосування бронхолітика на вихідному рівні[315, 316].

Доказові дані

На користь застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби для полегшення симптомів у дорослих та підлітків (рівень доказів В) свідчать дані чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень, а також систематичного огляду і мета-аналізу всіх чотирьох досліджень, які охоплювали кілька результатів лікування[191]. Два найбільші дослідження були дослідженнями з подвійним засліпленням, а два інші – практичними та відкритими. Метою проведення цих досліджень було оцінювання лікування за таких умов, за яких воно має застосовуватися в клінічній практиці; від пацієнтів не вимагали використовувати інгалятор для підтримувальної терапії двічі на добу.

Ключові висновки щодо застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби, наведені нижче, свідчать на користь рекомендацій для кроків 1–2.

- У великому дослідженні з подвійним засліпленням було виявлено зниження частоти тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, на 64% порівняно з лікуванням лише БАКД[315]; аналогічний результат був отриманий у відкритому дослідженні за участю пацієнтів, які раніше отримували лише БАКД (рівень доказів А)[195]. За результатами мета-аналізу даних Кокранівської

бібліотеки, ІКС-формотерол у низьких дозах, застосовуваний за потреби, знижував ризик тяжких загострень, які потребували би застосування ОКС, на 55%, а також зменшував ризик звернень до відділень екстреної медичної допомоги або госпіталізації на 65% порівняно з лікуванням лише БАКД (рівень доказів А)[191].

• У двох великих дослідженнях із подвійним засліпленням було продемонстровано, що комбінація будесонід-формотерол, застосовувана за потреби, має не меншу ефективність, ніж регулярне застосування ІКС, у зниженні ризику тяжких загострень[315, 316]. У двох відкритих рандомізованих контрольованих дослідженнях, у яких відтворювали спосіб застосування ІКС-формотеролу за потреби пацієнтами з легкою астмою в реальних умовах, застосування комбінації будесонід-формотерол за потреби мало вищу ефективність, ніж підтримувальна терапія ІКС, у зниженні ризику тяжких загострень (рівень доказів А)[195, 196].

• У огляді даних Кокранівської бібліотеки було отримано докази від помірного до високого рівня якості того, що застосування ІКС-формотеролу за потреби є клінічно ефективним у дорослих та підлітків із легкою астмою та значно знижує показники значущих клінічних результатів, включно з потребою в ОКС, частотою тяжких загострень і звернення до відділень екстреної медичної допомоги чи госпіталізації, порівняно зі щоденним застосуванням ІКС плюс БАКД за потреби (рівень доказів А)[191].

• У всіх чотирьох дослідженнях стратегія застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби була пов’язана зі значно нижчою середньою дозою ІКС, ніж у разі підтримувальної терапії низькими дозами ІКС[195, 196, 315, 316].

• Клінічні результати застосування ІКС-формотеролу за потреби були подібними у підлітків і у дорослих[319].

• У ході ретроспективного аналізу одного дослідження[315] було виявлено, що щоденне застосування > 2 доз комбінації будесонід-формотерол за потреби знижує короткостроковий (протягом 21 дня) ризик тяжких загострень порівняно із застосуванням лише тербуталіну за потреби, що свідчить про важливість правильного вибору часу застосування ІКС-формотеролу[134].

• У цих дослідженнях не було виявлено нових сигналів щодо безпечності застосування комбінації будесонід-формотерол за потреби[195, 196, 315, 316, 320].

Міркування, що стали підставою для надання рекомендації щодо застосування низьких доз ІКС-формотеролу тільки за потреби як пріоритетної схеми лікування на кроках 1–2

Найважливіші міркування за висновками GINA наведені нижче.

• Необхідність запобігання тяжким загостренням у пацієнтів із легкими або нечастими симптомами, які можуть виникати через непередбачувані тригери, такі як вірусна інфекція, вплив алергенів, забруднення або стрес.

• Бажання уникнути необхідності щоденного застосування ІКС у пацієнтів із легкою астмою, які, за спостереженнями в клінічній практиці, часто мають низьку прихильність до лікування призначеними ІКС, що наражає їх на ризики, властиві лікуванню лише БАКД[321].

• Вищі показники зменшення кількості тяжких загострень у разі застосування ІКС-формотеролу за потреби порівняно зі щоденним застосуванням ІКС серед пацієнтів, які раніше застосовували лише БАКД, але відсутність значущої різниці у пацієнтів із добре контрольованою астмою, які отримували ІКС або АЛТР на вихідному рівні[195, 322].

• Дуже незначні відмінності в $ОФВ_1$ (приблизно 30–50 мл), контролі симптомів (різниця в балах за ACQ-5 приблизно 0,15 при мінімальній клінічно значущій різниці 0,5) і кількості днів без симптомів (середня різниця 10,6 дня на рік)[315, 316] порівняно з регулярним застосуванням ІКС були визнані менш важливими. Ці відмінності не збільшувалися впродовж 12-місячних досліджень. Первинним результатом в одному з досліджень[315] була «кількість тижнів із хорошим контролем астми», але цей результат не вважався надійним, оскільки ґрунтувався на застарілій концепції контролю астми та був систематично упередженим щодо групи, яка отримувала лікування ІКС-формотеролом за потреби, оскільки пацієнтам, які отримували ІКС-формотерол, було дозволено застосовувати значно менше ІКС протягом тижня, ніж пацієнтам, які отримували підтримувальну терапію ІКС, для того, аби він не був класифікований як тиждень, коли контроль астми був недостатньо хорошим.

• Зниження FeNO в разі застосування будесоніду-формотеролу за потреби, аналогічне зниженню цього показника завдяки підтримувальній терапії ІКС; відсутність значущої різниці в ефекті лікування при застосуванні будесоніду-формотеролу за потреби за показниками вихідного рівня еозинофілів або вихідного рівня FeNO[195, 196].

Міркування, що стали підставою не рекомендувати лікування астми лише БАКД

Нижче наведено кілька важливих міркувань, що свідчать на користь розширення рекомендації щодо застосування низьких доз ІКС-формотеролу тільки за потреби для включення до неї дорослих та підлітків із нечастими симптомами астми (тобто відмови від лікування лише БАКД)[6].

• Пацієнти з незначною кількістю періодичних симптомів астми все одно можуть мати тяжкі або летальні загострення[188]. GINA рекомендує оцінювати та усувати фактори ризику загострень, а також контролювати симптоми (вставка 2-2).

• Історичне розмежування між так званою «інтермітуючою» та «легкою персистуючою» астмою є умовним, без жодних доказів різниці у відповіді на ІКС[190]. Суттєве зниження ризику тяжких загострень у разі застосування ІКС-формотеролу за потреби порівняно із БАКД за потреби спостерігалося навіть у пацієнтів, які застосовували БАКД двічі на тиждень або рідше на вихідному рівні[195].

• У ході ретроспективного аналізу одного дослідження було виявлено, що застосування протягом однієї доби підвищеної дози комбінації будесонід-формотерол за потреби знижує короткостроковий (протягом 21 дня) ризик тяжких загострень порівняно із застосуванням лише БАКД за потреби, що

свідчить про важливість правильного вибору часу застосування ІКС-формотеролу[134].

• У пацієнтів із нечастими симптомами спостерігається дуже низька прихильність до щоденного застосування призначених ІКС[323], що наражає їх на ризики, властиві лікуванню лише БАКД, у разі призначення щоденного застосування ІКС плюс БАКД за потреби.

• Наразі бракує доказів безпечності й ефективності лікування лише БАКД. Минулі рекомендації щодо лікування лише БАКД спиралися на припущення, що пацієнти з легкою астмою не отримають користі від застосування ІКС[190].

• Регулярне застосування БАКД протягом лише одного тижня значно збільшує бронхоконстрикцію, спричинену фізичним навантаженням, гіперреактивність дихальних шляхів і запалення дихальних шляхів, а також зменшує відповідь на бронхолітики[324, 325].

• Навіть помірне перевищення норми застосування БАКД (про що свідчить використання 3 або більше 200-дозових балончиків на рік) пов'язане з підвищенням ризику тяжких загострень[92], а в одному дослідженні було пов'язане навіть із підвищенням смертності від астми[93].

• GINA надає першочергового значення запобіганню залежності пацієнтів від БАКД, а також уникненню суперечливих повідомлень в просвітницькій роботі щодо астми. Раніше пацієнтам спочатку призначали лише БАКД для полегшення симптомів, але згодом, попри те, що це лікування було ефективним з погляду пацієнта, їм говорили, що для зменшення застосування БАКД вони щоденно мають отримувати засіб для підтримувальної терапії, навіть якщо вони не мають симптомів. Рекомендація призначати всім пацієнтам ІКС (включно з варіантом застосування ІКС-формотеролу за потреби для пацієнтів із легкою астмою), від початку терапії дає змогу послідовно інформувати пацієнтів про необхідність як полегшення симптомів, так і зниження ризику, а також уникати формування в пацієнтів залежності від БАКД як основного лікарського засобу для лікування астми.

Міркування щодо початку лікування з терапії із застосуванням комбінації ІКС-формотерол одночасно в якості базисної підтримувальної терапії та для полегшення симптомів (MART на кроці 3), замість ІКС-формотеролу тільки за потреби (кроки 1–2)

Конкретні докази для ухвалення такого рішення відсутні, але на основі консенсусу ми пропонуємо починати лікування з MART на кроці 3 (якщо це дозволено місцевими регуляторними органами), якщо пацієнт має симптоми у більшість днів або прокидається вночі через астму більше ніж один раз на тиждень (з метою швидкого зменшення тягаря симптомів), або якщо пацієнт курить, має порушене сприйняття бронхоконстрикції (наприклад, низькі початкові показники функції легень, але мало симптомів), нещодавнє тяжке загострення або загострення, що загрожує життю, в анамнезі, тяжку гіперреактивність дихальних шляхів або на поточний момент зазнає впливу тригера сезонної алергії.

Лікування за схемою «лише ПППС» із застосуванням ІКС-формотеролу тільки за потреби є пріоритетним варіантом лікуванням на кроках 1 і 2 у дорослих/підлітків, тож ці кроки були об'єднані на схемі (Шлях 1, вставка 4-6), щоб уникнути плутанини.

Практичні аспекти застосування ІКС-формотеролу тільки за потреби в пацієнтів із легкою астмою

Типова доза будесоніду-формотеролу за потреби в пацієнтів із легкою астмою становить одну інгаляцію 200/6 мкг (доза, що доставляється: 160/4,5 мкг), яку застосовують щоразу, коли це необхідно для полегшення симптомів. Максимальна рекомендована доза будесоніду-формотеролу, застосовуваного за потреби, за добу відповідає загальній дозі 72 мкг формотеролу (доза, що доставляється: 54 мкг). Однак у РКД за участю пацієнтів із легкою астмою такий високий рівень використання спостерігався рідко, а середній рівень використання становив 3–4 дози на тиждень[195, 315, 316]. Детальну інформацію про лікарські засоби та дози ІКС-формотеролу, що застосовується тільки за потреби, див. у вставці 4-8.

Полоскання ротової порожнини зазвичай не потрібне після застосування низьких доз ІКС-формотеролу за потреби, оскільки ця процедура не була вимогою в жодному з досліджень за участю пацієнтів із легкою астмою (або в дослідженнях щодо MART), і підвищення ризику розвитку кандидозу ротової порожнини виявлено не було[320].

Інші лікарські форми ІКС-формотеролу не досліджувалися в режимі застосування тільки за потреби, але беклометазон-формотерол також може бути придатним для таких цілей, оскільки він добре зарекомендував себе при застосуванні за потреби в режимі MART на кроках 3–5 GINA[233]. Комбінації ІКС з БАТД, іншими ніж формотерол, не можна застосовувати за потреби для полегшення симптомів.

Що стосується застосування **перед фізичним навантаженням** у пацієнтів із легкою астмою, в одному 6-тижневому дослідженні було виявлено, що застосування будесоніду-формотеролу в низьких дозах для полегшення симптомів і перед фізичним навантаженням зменшує бронхоконстрикцію, спричинену фізичним навантаженням, так само, як і регулярне щоденне застосування низьких доз ІКС із БАКД для полегшення симптомів і перед фізичним навантаженням[246]. Це свідчить про те, що пацієнти з легкою астмою, яким призначають ІКС-формотерол у низьких дозах за потреби для запобігання загостренням і контролю симптомів, можуть використовувати той самий лікарський засіб перед фізичним навантаженням за потреби, і їм не потрібно призначати БАКД перед фізичним навантаженням (рівень доказів В).

Уподобання пацієнтів: за даними якісних досліджень, більшість пацієнтів у практичному відкритому дослідженні віддавали перевагу ІКС-формотеролу за потреби для постійного лікування, а не регулярному щоденному застосуванню ІКС разом із БАКД як засобом для полегшення симптомів. У межах цих досліджень було зроблено висновки, що спільне ухвалення рішень буде важливим для вибору між цими варіантами лікування[326].

План дій щодо астми: прості плани дій для схем терапії «лише ППРС» і MART доступні онлайн[327, 328].

Шлях 1 (пріоритетний): лікування на кроці 3 для дорослих і підлітків – низькі дози ІКС-формотеролу в режимі MART

Для дорослих і підлітків пріоритетним лікуванням на кроці 3 є ІКС-формотерол у низьких дозах в режимі MART. У цій схемі комбінація ІКС-формотерол – будесонід-формотерол або беклометазон-формотерол – у низьких дозах використовується і як щоденна підтримувальна терапія, і як протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів. ІКС-формотерол у низьких дозах також можна застосовувати перед фізичними навантаженнями та перед очікуваним контактом з алергеном.

Перш ніж розглядати можливість переходу на крок вище, перевірте наявність поширених проблем, таких як неправильна техніка користування інгалятором, низька прихильність до лікування та вплив факторів довкілля, та переконайтеся, що симптоми спричинені саме астмою (вставка 2-4).

Популяції, у яких проводилися дослідження

До досліджень із подвійним засліпленням залучали дорослих і підлітків з ≥ 1 загостренням протягом попереднього року попри підтримувальну терапію низькими дозами ІКС або застосування ІКС-БАТД і поганим контролем симптомів. Відкриті дослідження проводилися за участю пацієнтів, які отримували принаймні низькі дози ІКС або ІКС-БАТД, із неоптимальним контролем астми; наявність загострень в анамнезі не була обов'язковим критерієм[235].

Доказові дані

ІКС-формотерол у низьких дозах в режимі MART зменшував кількість тяжких загострень і, за порівняно низьких доз ІКС, забезпечував рівень контролю астми, подібний до комбінації ІКС-БАТД з фіксованим дозуванням як підтримувальної терапії або до вищої дози ІКС, в обох випадках разом із БАКД за потреби (рівень доказів А)[235, 329-333]. У мета-аналізі переведення пацієнтів із неконтрольованою астмою з лікування кроку 3 плюс БАКД для полегшення симптомів на режим MART було пов'язане зі зниженням ризику тяжкого загострення на 29% порівняно з переходом на крок вище – підтримувальну терапію ІКС-БАТД кроку 4 плюс ІКС, а також зі зниженням ризику на 30% порівняно з пацієнтами, які залишилися на тій самій схемі лікування плюс БАКД для полегшення симптомів[334]. У відкритих дослідженнях, у яких наявність в анамнезі тяжких загострень не була обов'язковим критерієм включення, ІКС-формотерол в режимі MART також значно зменшував кількість тяжких загострень за нижчої середньої дози ІКС порівняно з традиційною провідною практикою, яка передбачала застосування БАКД для полегшення симптомів[235, 335].

Ефективність схеми MART у зниженні ризику тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, очевидно, пов'язана зі збільшенням доз як ІКС, так і формотеролу на дуже ранній стадії погіршення перебігу астми. Що

стосується пацієнтів, які застосовують лише ІКС-формотерол за потреби, таке лікування знижує ризик розвитку тяжкого загострення протягом наступних 3 тижнів[132–134].

Інші міркування

Застосування ІКС-формотеролу як протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів на всіх кроках лікування є простою схемою, що забезпечує простий перехід між кроками, якщо лікування необхідно інтенсифікувати (наприклад, від кроків 1–2 до кроку 3 або від кроку 3 до кроку 4), без потреби в додатковому лікарському засобі, іншому рецепті або іншому типі інгалятора (див. вставку 4-8).

Практичні аспекти застосування низьких доз ІКС-формотеролу як MART

Лікарські засоби. Варіантами комбінації ІКС-формотеролу для застосування в режимі MART на кроці 3 можуть бути будесонід-формотерол у низьких дозах (для пацієнтів віком ≥ 12 років) або беклометазон-формотерол у низьких дозах (для пацієнтів віком ≥ 18 років). Звичайна доза для MART будесонідом-формотеролом становить 200/6 мкг (доза, що доставляється: 160/4,5 мкг), а звичайна доза для MART беклометазоном-формотеролом становить 100/6 мкг (доза, що доставляється: 84,6/5 мкг для ДАІ і 81,9/5 мкг для СПІ). Кожна з цих комбінацій призначається як одна інгаляція двічі на добу плюс одна інгаляція за потреби для полегшення симптомів.

Дози. Для застосвування в режимі MART комбінації будесонід-формотерол максимальна рекомендована загальна доза формотеролу за одну добу (загальна доза MART) становить 72 мкг (доза, що доставляється: 54 мкг) формотеролу; на користь такої рекомендації свідчать численні дані великих досліджень, які підтверджують безпечність та ефективність такої терапії у діапазоні доз до зазначеної дози за одну добу[233, 235] як з ІКС, так і без ІКС[320, 336, 337]. На основі таких даних GINA припускає, що така сама максимальна загальна доза формотеролу за одну добу має застосовуватися і в разі режиму MART беклометазоном-формотеролом (максимальна загальна доза: 12 інгаляцій, загальна доза через дозувальний інгалятор: 72 мкг). Більшість пацієнтів потребують набагато менших доз, ніж указана вище. Зведену інформацію щодо лікарських засобів і доз див. у вставці 4-8.

ІКС-формотерол не варто застосовувати як засіб для полегшення симптомів у пацієнтів, які отримують іншу комбінацію ІКС-БАТД як підтримувальну терапію, оскільки клінічних доказів безпечності й ефективності такого варіанту бракує. Застосування ІКС-формотеролу з іншими БАТД може бути пов’язане з підвищеним ризиком побічних ефектів[306].

Полоскання ротової порожнини зазвичай не потрібне після застосування ІКС-формотеролу за потреби, оскільки ця процедура не була вимогою в жодному з досліджень щодо MART, і підвищення ризику розвитку кандидозу ротової порожнини виявлено не було[233].

Додаткові практичні аспекти див. у статті, в якій описано, як застосовувати режим MART, включно з **письмовим планом дій щодо астми**, який складається

індивідуально для кожного, хто отримує лікування за цією схемою[327]. Інші плани дій для пацієнтів, які отримують MART, доступні онлайн[327, 328].

Шлях 1 (пріоритетний): лікування на кроці 4 для дорослих і підлітків – середні дози ІКС-формотеролу в режимі MART

На популяційному рівні найбільшу користь від ІКС отримують при застосуванні низьких доз, але індивідуальна відповідь на ІКС варіюється; деякі пацієнти, астма яких не контролюється низькими дозами ІКС-БАТД попри хорошу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції, можуть отримати користь від збільшення підтримувальної дози до середньої, зазвичай шляхом подвоєння кількості інгаляцій (див. вставку 4-8). Високі дози ІКС-формотеролу не рекомендуються на кроці 4 Шляху 1.

Перш ніж розглядати можливість переходу на вищий крок, перевірте наявність поширених проблем, таких як неправильна техніка користування інгалятором, низька прихильність до лікування і вплив факторів довкілля, та переконайтеся, що симптоми спричинені саме астмою (вставка 2-4).

У пацієнтів, які застосовують режим MART, комбінація ІКС-формотерол у низьких дозах застосовується за потреби для полегшення симптомів, а також перед фізичним навантаженням або очікуваним контактом з алергеном за потреби.

Для дорослих і підлітків комбінація ІКС-формотерол в режимі MART є ефективнішою в зниженні ризику загострень, ніж така сама доза в рамках підтримувальної терапії ІКС-БАТД або вищі дози ІКС[332] чи ІКС-БАТД[233] (рівень доказів А). Найбільше зниження ризику спостерігалося в пацієнтів із тяжкими загостреннями в анамнезі[233], але режим MART також був значно ефективнішим, ніж традиційна провідна практика з використанням БАКД за потреби, у відкритих дослідженнях, до яких пацієнти не відбиралися за ознакою вищого ризику загострення[235].

На кроці 4 схему MART можна призначати разом із підтримувальною терапією будесонідом-формотеролом або беклометазоном-формотеролом у середніх дозах, підвищуючи підтримувальну дозу ІКС-формотеролу в низьких дозах до 2 інгаляцій двічі на добу. Дозою для полегшення симптомів залишається 1 інгаляція ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби.

Звичайна доза для режиму MART будесонідом-формотеролом становить 200/6 мкг (доза, що доставляється: 160/4,5 мкг), а звичайна доза для режиму MART беклометазоном-формотеролом становить 100/6 мкг (доза, що доставляється: 84,6/5 мкг для ДАІ і 81,9/5 мкг для СПІ). На кроці 4 кожна з цих комбінацій призначається як дві інгаляції двічі на добу плюс одна інгаляція за потреби для полегшення симптомів.

На кроці 3 максимальна рекомендована загальна доза будесоніду-формотеролу за одну добу (загальна доза MART) становить 72 мкг (доза, що доставляється: 54 мкг) формотеролу; на користь такої рекомендації свідчать численні дані великих досліджень, які підтверджують його безпечність[320, 336, 337] та ефективність[233, 235] у діапазоні доз аж до зазначеної дози за одну добу. На

основі таких доказів GINA пропонує застосовувати таку саму максимальну загальну дозу формотеролу за одну добу і в разі MART беклометазоном-формотеролом (максимальна загальна доза: 12 інгаляцій, загальна доза через дозувальний інгалятор: 72 мкг). Більшість пацієнтів потребують набагато менших доз, ніж указана вище.

Практичні аспекти див. в інформації щодо кроку 3 GINA та в статті для лікарів[327]. Зведену інформацію щодо лікарських засобів і доз див. у вставці 4-8.

Вставка 4-8. Лікарські засоби та дози для GINA Шлях 1: протизапальний бронходилататор для полегшення симптомів

GINA Шлях 1 – загальні принципи
У GINA Шлях 1 інгалятором для полегшення симптомів є комбінація ІКС в низькій дозі-формотерол із підтримуючою терапією ІКС-формотерол або без неї. Це переважний підхід до лікування дорослих та підлітків з астмою, оскільки він знижує частоту тяжких загострень на всіх кроках лікування, порівняно з використанням БАКД для полегшення симптомів; у ньому використовується один засіб як для полегшення симптомів, так і для підтримуючої терапії (що менш заплутано для пацієнтів); інтенсивність лікування пацієнта може бути збільшена або знижена за необхідності без зміни лікарських засобів або інгаляторів. Цього не можна зробити з будь-якою іншою комбінацією ІКС-БАТД. ІКС-формотерол також можна використовувати перед тренуванням та перед впливом алергену. Низька доза ІКС-формотеролу називається **ППІС**, оскільки знімає симптоми та зменшує запалення. ППІС (ІКС-формотерол) значно знижує ризик тяжких загострень на кроках лікування порівняно з використанням БАКД для полегшення симптомів, з подібним контролем симптомів, функцією легень та побічними ефектами. **Кроки 1–2 (монотерапія ППІС):** низька доза ІКС-формотерол за потреби для полегшення симптомів без будь-якої підтримуючої терапії. Знижує ризик тяжких загострень та госпіталізацій/відвідувань ВНД на 65% порівняно з застосуванням монотерапії БАКД та знижує кількість госпіталізацій/відвідувань ВНД на 37% порівняно із щоденним застосуванням ІКС плюс БАКД за потреби[191]. Початок лікування з застосування ІКС-формотеролу за потреби дозволяє уникнути формування в пацієнтів переконання, що БАКД є основним засобом лікування астми. **Кроки 3–5 (MART):** підтримуюча (базисна) терапія і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором знижує ризик тяжких загострень на 32% порівняно з тією ж дозою ІКС-БАТД[233], на 23% порівняно з вищою дозою ІКС-БАТД[233] та на 17% порівняно із звичайним лікуванням[235]. MART також є варіантом для дітей віком 6–11 років на кроках 3–4. **План дій при астмі:** Прості плани дій для монотерапії ППІС та MART доступні онлайн[327, 328].

Які лікарські засоби можна використовувати у GINA Шлях 1 і як часто?

Більшість доказів для режиму MART і всі докази для монотерапії ППРС стосуються СПІ будесонід-формотерол, зазвичай відміряна доза 200/6 мкг (доставлена доза 160/4,5 мкг) для дорослих/підлітків та 100/6 мкг (доставлена доза 80/4,5 мкг) для MART у дітей віком 6–11 років. Беклометазону дипропіонат (БДП)-формотерол 100/6 мкг (84,6/5,0) також є ефективним для MART у дорослих. Інші низькодозові комбіновані лікарські засоби ІКС-формотерол можуть бути відповідними, але вони не були вивчені.

У разі застосування за потреби пацієнти повинні застосовувати 1 або 2 інгаляції (залежно від лікарського засобу; див. нижче) щоразу, коли це необхідно для полегшення симптомів або перед фізичним навантаженням або впливом алергену, замість БАКД для полегшення симптомів.

Пацієнтам не потрібно чекати певну кількість годин, перш ніж застосовувати більше доз лікарського засобу для полегшення симптомів (на відміну від БАКД), але протягом одного дня вони не повинні застосовувати більше за максимальну загальну кількість інгаляцій, вказану нижче (загальна кількість інгаляцій за потреби плюс підтримуюча доза, якщо використовуються). Більшості пацієнтів потрібно набагато менше.

Вік	**Інгалятори: мкг/інгаляція відміреної дози *[доставлена доза]* і максимум у будь-який день**	**Частота дозування за віковою групою та кроком лікування** (див. наступну сторінку для отримання додаткових варіантів інгаляторів та доз)
6–11 років	Будесонід-формотерол 100/6 **СПІ** *[80/4,5]* (максимум всього 8 інгаляцій у будь-який день)	Крок 1–2 монотерапія ППРС: на сьогодні немає доказів Крок 3 MART: 1 інгаляція один раз на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 4 MART: 1 інгаляція двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 5 MART: не рекомендується
12–17 років	Будесонід-формотерол 200/6 *[160/4,5]* **СПІ** або **ДАІ** (максимум всього 12 інгаляцій у будь-який день)	Крок 1-2 (монотерапія ППРС): 1 інгаляція за потреби Крок 3 MART: 1 інгаляція двічі (або один раз) на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 4 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 5 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби

≥18 років	Будесонід-формотерол 200/6 *[160/4,5]* **СПІ** або БДП-формотерол 100/6 **ДАІ** або **СПІ** (максимум 12 інгаляцій на день†)	Крок 1-2 (монотерапія ППІС): 1 інгаляція за потреби† Крок 3 MART: 1 інгаляція двічі (або один раз) на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 4 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 5 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби
†Для комбінації беклометазон (БДП)-формотерол GINA передбачає, що максимальна загальна доза на день повинна становити 12 інгаляцій, ґрунтуючись на обширних даних з безпеки щодо комбінації будесонід-формотерол; він не вивчався тільки за потреби, але може бути підходящим. Доза для БДП-формотерол 100/6 мкг становить 84,6/5 мкг для ДАІ і 81,9/5 мкг для СПІ.		
Лікарські засоби: відміряна доза мкг/інгаляція *[доставлена доза]* (максимальна загальна кількість інгаляцій у будь-який день*)		**Частота дозування для лікарських засобів ІКС-формотерол, що підходить для терапії ППІС, за віковою групою та кроком лікування**
Діти віком 6-11 років		
Будесонід-формотерол **СПІ** 100/6 *[80/4,5]* (максимальна загальна кількість інгаляцій у будь-який день*)		Крок 1–2 монотерапія ППІС: на сьогодні немає доказів Крок 3 MART: 1 інгаляція один раз на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 4 MART: 1 інгаляція двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 5 MART: не рекомендується
Будесонід-формотерол **ДАІ** 50/3 *[40/2,25]* (максимальна загальна кількість 16 інгаляцій у будь-який день*) ***Ці дози лише для ДАІ з 3 (2,25) мкг формотеролу***		***Ці дози лише для ДАІ з 3 (2,25) мкг формотеролу*** Крок 1–2 монотерапія ППІС: на сьогодні немає доказів Крок 3 MART: 2 інгаляції один раз на день плюс 2 інгаляції за потреби Крок 4 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 2 інгаляції за потреби Крок 5 MART: не рекомендується
Підлітки 12-17 років		
Будесонід-формотерол **СПІ** або **ДАІ** 200/6 *[160/4,5]* (максимум 12 інгаляцій у будь-який день*)		Крок 1-2 (монотерапія ППІС): 1 інгаляція за потреби Крок 3 MART: 1 інгаляція двічі (або один раз) на день плюс 1 інгаляція за потреби

	Крок 4 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 5 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби
Будесонід-формотерол **ДАІ** 100/3 *[80/2,25]* (максимум 24 інгаляції у будь-який день*) ***Ці дози лише для ДАІ з 3 (2,25) мкг формотеролу***	***Ці дози лише для ДАІ з 3 (2,25) мкг формотеролу*** Крок 1-2 (монотерапія ППРС): 2 інгаляції за потреби Крок 3 MART: 2 інгаляції двічі (або один раз) на день плюс 2 інгаляції за потреби Крок 4 MART: 4 інгаляції двічі на день плюс 2 інгаляції за потреби Крок 5 MART: 4 інгаляції двічі на день плюс 2 інгаляції за потреби
Дорослі від 18 років та старші	
Будесонід-формотерол **СПІ** або **ДАІ** 200/6 *[160/4,5]* (максимум 12 інгаляцій у будь-який день*)	Крок 1-2 (монотерапія ППРС): 1 інгаляція за потреби Крок 3 MART: 1 інгаляція двічі (або один раз) на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 4 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 5 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби
Будесонід-формотерол **ДАІ** 100/3 *[80/2,25]* (максимум 24 інгаляції у будь-який день*) ***Ці дози лише для ДАІ з 3 (2,25) мкг формотеролу***	***Ці дози лише для ДАІ з 3 (2,25) мкг формотеролу*** Крок 1-2 (монотерапія ППРС): 2 інгаляції за потреби Крок 3 MART: 2 інгаляції двічі (або один раз) на день плюс 2 інгаляції за потреби Крок 4 MART: 4 інгаляції двічі на день плюс 2 інгаляції за потреби Крок 5 MART: 4 інгаляції двічі на день плюс 2 інгаляції за потреби
Беклометазон-формотерол **ДАІ** або **СПІ** 100/6 (GINA пропонує максимум 12 інгаляцій у будь-який день)	Крок 1-2 (монотерапія ППРС): 1 інгаляція за потреби Крок 3 MART: 1 інгаляція двічі (або один раз) на день плюс 1 інгаляція за потреби Крок 4 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби

	Крок 5 MART: 2 інгаляції двічі на день плюс 1 інгаляція за потреби
*Максимальна загальна кількість інгаляцій за будь-який день – це сума доз за потреби та підтримуючих доз, якщо вони використовуються. † **Беклометазон (БДП)-формотерол** не досліджувався для використання лише за потреби (кроки 1–2), але може бути придатним, враховуючи його ефективність при MART у випадках помірно-тяжкої астми. GINA рекомендує, щоб максимальна добова доза БДП-формотеролу не перевищувала 12 інгаляцій, на основі широких даних із безпеки щодо будесоніду-формотеролу. **Будесонід-формотерол** 400/12 [320/4,5] мкг не слід використовувати як протизапальний лікарський засіб швидкої дії. Для дорослих і підлітків GINA не рекомендує застосування будесоніду-формотеролу 100/6 [80/4,5] як протизапального релівера, оскільки більшість доказів стосуються форми будесонід-формотерол 200/6 [160/4,5] мкг.	

ШЛЯХ 2 (АЛЬТЕРНАТИВНИЙ): КРОКИ ЛІКУВАННЯ 1–4 ДЛЯ ДОРОСЛИХ І ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ БАКД АБО ІКС-БАКД ЯК ЗАСІБ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ

Цей підхід розглядається як альтернатива, якщо застосування Шляху 1 неможливе або якщо пацієнт має стабільний перебіг астми, хорошу прихильність до лікування та не мав загострень, отримуючи поточне лікування. Проте перш ніж призначати схему лікування, яка передбачає застосування БАКД для полегшення симптомів, з'ясуйте, чи буде пацієнт дотримуватися режиму застосування підтримувальної терапії; в іншому разі він наражатиметься на вищий ризик загострень.

Вставка 4-9. Лікування за Шляхом 2 (альтернативне): кроки 1–4 для дорослих і підлітків



ШЛЯХ 2, кроки 1–4: Альтернативні ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ КОНТРОЛЮ АСТМИ та ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ для дорослих і підлітків.

Перш ніж розглядати доцільність призначення схеми із застосуванням БАКД як засобу для полегшення симптомів перевірте, чи може пацієнт дотримуватися щоденного режиму застосування ІКС. Якщо засіб для контролю астми та засіб для полегшення симптомів вводяться за допомогою інгаляторів різних типів, або якщо перехід на інший крок потребує зміни пристрою, навчіть пацієнта правильній техніці інгаляції.

**Протизапальний препарат для полегшення симптомів*

БАТД – бета$_2$-агоніст тривалої дії; БАКД – бета$_2$-агоніст короткої дії; ІКС – інгаляційний кортикостероїд.

Шлях 2 (альтернативний): лікування на кроці 1 для дорослих і підлітків – низькі дози ІКС щоразу одночасно із БАКД

Застосування ІКС у низьких дозах щоразу одночасно із БАКД (як компоненти комбінованої лікарської форми або ІКС і БАКД в окремих інгаляторах) є альтернативним варіантом, якщо схема ІКС-формотерол за потреби недоступна, а ймовірність регулярного застосування пацієнтом ІКС низька. Ця схема дає змогу уникнути лікування лише БАКД, а також може бути корисною в регіонах, де вартість лікарських форм ІКС-формотеролу наразі є надто високою.

Популяції, у яких проводилися дослідження

Усі докази на користь застосування ІКС щоразу при застосуванні БАКД отримані в дослідженнях за участю пацієнтів, астма яких контролювалася або частково контролювалася щоденним застосуванням низьких доз ІКС, тобто цю схему оцінювали як варіант переходу на нижчий крок лікування.

Доказові дані

Усі докази на користь застосування ІКС щоразу при застосуванні БАКД отримані в двох невеликих дослідженнях за участю дорослих і двох невеликих дослідженнях за участю дітей і підлітків, в яких ІКС і БАКД застосовували у формі окремих інгаляторів або в комбінованій лікарській формі[338–341]. У цих дослідженнях не було виявлено різниці в частоті загострень порівняно зі щоденним застосуванням ІКС, але в двох дослідженнях, які включали групу, що отримувала тільки БАКД, цей варіант був найбільш неефективним варіантом лікування.

У всіх чотирьох дослідженнях пацієнти отримували БДП. В одному дослідженні щодо застосування комбінації ІКС-БАКД за потреби пацієнти отримували середню дозу (250 мкг БДП + 100 мкг сальбутамолу (альбутеролу)), а в трьох дослідженнях з окремими інгаляторами пацієнти отримували 2 інгаляції БДП по 50 мкг (доза, що доставляється: 40 мкг) на кожні 2 інгаляції по 100 мкг сальбутамолу (альбутеролу).

Інші міркування

Найважливішими міркуваннями, що стали підставою для надання цієї рекомендації, були зниження ризику тяжких загострень і складність досягнення хорошої прихильності до регулярного застосування ІКС у пацієнтів із нечастими симптомами. Визначення ІКС у низьких дозах див. у вставці 4-2.

Украй малоймовірно, що пацієнти, у яких симптоми виникають рідше, ніж у 1–2 дні на тиждень, будуть регулярно застосовувати ІКС, навіть у разі їх призначення; це наражає таких пацієнтів на ризики, властиві лікуванню лише БАКД, тому для таких пацієнтів застосування ІКС щоразу при застосуванні БАКД, імовірно, буде кращим варіантом.

GINA **не рекомендує лікування тільки БАКД** для дорослих, підлітків або дітей віком 6–11 років з астмою. Хоча інгаляційні БАКД є високоефективними для швидкого полегшення симптомів астми[342], пацієнти, які отримують

лікування тільки БАКД (порівняно з ІКС), мають підвищений ризик смерті, пов'язаної з астмою, порівняно із застосуванням будь-яких ІКС (рівень доказів А)[93, 343] та звернення за невідкладною медичною допомогою у зв'язку з астмою (рівень доказів А)[344] навіть за умови хорошого контролю симптомів[345]. Ризик тяжких загострень, що потребують невідкладної медичної допомоги, значно знижується у дорослих і підлітків в разі застосування ІКС-формотеролу за потреби[191] або в разі регулярного застосування низьких доз ІКС із застосуванням БАКД за потреби[321]. Ризик загострень астми та смертності поступово зростає з підвищенням частоти застосування БАКД, у тому числі у пацієнтів, які отримують лише БАКД[93]. В одному довгостроковому дослідженні щодо регулярного застосування БАКД у пацієнтів із уперше діагностованою астмою було виявлено гірші результати та нижчі показники функції легень, ніж у пацієнтів, які від початку лікування щоденно отримували ІКС у низьких дозах[346]. Початок лікування астми із застосування лише БАКД спонукає пацієнтів розглядати її як основний (і часто єдиний) метод лікування астми, що призводить до низької прихильності до лікування в разі подальшого призначення ІКС.

Практичні аспекти

Якщо комбінація ІКС-БАКД недоступна, пацієнт має завжди носити із собою інгалятори ІКС і БАКД для використання за потреби. Дози ІКС див. у вставці 4-2. Дослідження щодо щоденної підтримувальної терапії низькими дозами ІКС плюс застосування комбінації ІКС-БАКД за потреби не проводилися.

Шлях 2 (альтернативний): лікування на кроці 2 для дорослих і підлітків – низькі дози ІКС плюс БАКД за потреби

Регулярне щоденне застосування низьких доз ІКС із застосуванням БАКД за потреби було стандартом лікування легкої астми протягом останніх 30 років. Більшість настанов рекомендують застосовувати ІКС лише пацієнтам, які мають симптоми астми частіше ніж два рази на тиждень, з огляду на припущення, що пацієнти, у яких симптоми виникають рідше, не потребують і не отримають користі від застосування ІКС[190].

Популяції, у яких проводилися дослідження

До більшості досліджень щодо щоденного застосування ІКС у низьких дозах залучали пацієнтів, у яких симптоми виникали у 3–7 днів на тиждень.

Доказові дані

Регулярне щоденне застосування низьких доз ІКС плюс БАКД за потреби є давно визнаним методом лікування легкої астми. Доступна велика кількість доказових даних, отриманих під час РКД і спостережних досліджень, які свідчать про те, що ризик тяжких загострень, госпіталізації та смерті суттєво знижується в разі регулярного застосування низьких доз ІКС порівняно із застосуванням лише БАКД; також зменшується частота симптомів та бронхоконстрикції, спричиненої фізичним навантаженням (рівень доказів А)[321, 343, 347–349]. Кількість тяжких загострень зменшується вдвічі в разі застосування низьких доз ІКС навіть у пацієнтів із частотою симптомів 0–1 день на тиждень[190]. За даними мета-

аналізу довгострокових когортних досліджень, регулярне застосування ІКС було пов'язане з дуже незначним збільшенням $ОФВ_1$ у % від прогнозованого значення до введення бронхолітика, але доказів того, що таке лікування захищає від розвитку стійкого обмеження потоку повітря, недостатньо[350].

Інші міркування

Лікарі мають знати, що прихильність до підтримувальної терапії ІКС серед пацієнтів є вкрай низькою. Вони мають зважати на високу ймовірність того, що пацієнти з нечастими симптомами не будуть застосовувати ІКС щоденно в разі призначення, що збільшує ризик тяжких загострень. Надмірне застосування БАКД, про що свідчить використання трьох або більше 200-дозових балончиків БАКД на рік (що відповідає використанню в середньому більше ніж один раз на добу), пов'язане з підвищенням ризику тяжких загострень[92, 93], а в одному дослідженні було пов'язане з підвищенням смертності від астми[93], навіть у пацієнтів, які також отримували лікування ІКС.

Шлях 2 (альтернативний): лікування на кроці 3 для дорослих і підлітків – підтримувальна терапія низькими дозами ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби або плюс комбінація ІКС-БАКД за потреби

Перш ніж розглядати можливість переходу на крок вище, перевірте наявність поширених проблем, таких як неправильна техніка користування інгалятором, низька прихильність до лікування та вплив факторів довкілля, та переконайтеся, що симптоми спричинені саме астмою (вставка 2-4).

Нині схвалені комбіновані лікарські форми ІКС-БАТД для інгаляцій для підтримувального лікування астми на кроці 3 містять низькі дози флутиказону пропіонату-формотеролу, флутиказону фуроату-вілантеролу, флутиказону пропіонату-сальметеролу, беклометазону-формотеролу, будесоніду-формотеролу, мометазону-формотеролу та мометазону-індакатеролу (див. вставку 4-2). У великому дослідженні в умовах реальної клінічної практики було виявлено, що флутиказону фуроат-вілантерол був ефективнішим у забезпеченні контролю симптомів порівняно зі звичайним лікуванням, але суттєвої різниці в ризику загострень виявлено не було[351, 352].

Підтримувальна терапія ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби

Цей підхід розглядається як альтернатива, якщо застосування MART неможливе або якщо пацієнт має стабільний перебіг астми, хорошу прихильність до лікування та не мав загострень, отримуючи поточне лікування. Для пацієнтів, які отримують підтримувальну терапію ІКС, перехід на підтримувальну терапію комбінацією ІКС-БАТД забезпечує додаткові полегшення симптомів і покращення функції легень та зниження ризику загострень порівняно з такою самою дозою ІКС (рівень доказів А)[353, 354], але при цьому спостерігається лише незначне зменшення використання засобів для полегшення симптомів[355, 356]. Засобами для полегшення симптомів у відповідних дослідженнях були БАКД за потреби. Однак, перш ніж призначати схему, яка передбачає застосування БАКД для полегшення симптомів, з'ясуйте, чи буде пацієнт дотримуватися схеми

лікування ІКС, оскільки низька прихильність до лікування підвищує ризик загострень.

Підтримувальна терапія ІКС-БАТД плюс комбінація ІКС-БАКД за потреби (для пацієнтів віком ≥ 18 років)

Популяція

У дослідженні з подвійним засліпленням MANDALA[357] популяція, для якої застосовувалися рекомендації кроку 3, складалася з пацієнтів із поганим контролем астми та тяжкими загостреннями в анамнезі, які отримували підтримувальну терапію низькими дозами ІКС-БАТД або середніми дозами ІКС. У цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані для отримання ІКС-БАКД за потреби або БАКД за потреби та продовжували отримувати звичайне підтримувальне лікування.

Доказові дані

У підгрупі, яка отримувала підтримувальну терапію згідно кроку 3, застосування 2 інгаляцій будесоніду-сальбутамолу (альбутеролу) у дозі 100/100 мкг через дозувальний інгалятор (доза, що доставляється: 80/90 мкг) за потреби для полегшення симптомів збільшувало час до першого тяжкого загострення на 41% порівняно із застосуванням сальбутамолу за потреби (відношення ризиків 0,59; довірчий інтервал (ДІ) 0,42–0,85). Частка пацієнтів із клінічно значущою різницею за ACQ-5 була дещо вищою в разі застосування будесоніду-сальбутамолу як засобу для полегшення симптомів. Застосування лікарської форми з нижчою дозою ІКС не призводило до значного зниження ризику тяжких загострень[357].

Інші міркування

Прямих порівнянь між цією схемою та режимом MART із застосуванням ІКС-формотеролу не проводили; обидві схеми включають протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів. Однак ІКС-БАКД не рекомендують для регулярного застосування, а їх призначення як засобу для полегшення симптомів на кроках 3–5 вимагає від пацієнта застосування різних інгаляторів для підтримувальної терапії та полегшення симптомів. Тому ця схема є складнішою у дотриманні для пацієнтів і підвищує ризик неправильної техніки інгаляції або низької прихильності до лікування у деяких пацієнтів порівняно з Шляхом 1 GINA з ІКС-формотеролом, у якому один лікарський засіб використовується як для підтримувальної терапії, так і для полегшення симптомів. Перехід між кроками лікування в разі застосування ІКС-БАКД за потреби також може бути складнішим, ніж у разі застосування ІКС-формотеролу за потреби.

Практичні аспекти

За добу можна застосовувати максимум 6 доз за потреби (кожна доза – 2 натискання інгалятора, 100/100 мкг будесоніду-сальбутамолу (доза, що доставляється: 80/90 мкг)). Важливо пояснити пацієнтам різницю в призначенні інгаляторів для підтримувальної терапії та полегшення симптомів, а також навчити їх правильній техніці інгаляції за допомогою обох пристроїв, якщо вони

відрізняються; це стосується також інгаляторів із БАКД для полегшення симптомів.

Шлях 2 (альтернативний): лікування на кроці 4 для дорослих і підлітків – підтримувальна терапія середніми дозами ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби або плюс ІКС-БАКД за потреби

Підтримувальна терапія середніми дозами ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби

Цей підхід розглядається як альтернатива, якщо застосування MART неможливе або якщо пацієнт має стабільний перебіг астми, хорошу прихильність до лікування та не мав загострень, отримуючи поточне лікування. Як зазначено вище, індивідуальна відповідь на ІКС варіюється; деякі пацієнти, астма яких не контролюється низькими дозами ІКС-БАТД або які мають часті загострення при лікуванні низькими дозами ІКС-БАТД попри хорошу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції, можуть отримати користь від підтримувальної терапії середніми дозами ІКС-БАТД (рівень доказів B)[358] плюс БАКД за потреби, якщо MART недоступна. Однак, перш ніж призначати схему, яка передбачає застосування БАКД для полегшення симптомів, з'ясуйте, чи буде пацієнт дотримуватися схеми лікування ІКС, оскільки низька прихильність до лікування підвищує ризик загострень.

Іноді може знадобитися застосування високих доз ІКС-БАТД, але за можливості застосування таких доз краще обмежити до 3–6 місяців, щоб зменшити ризик побічних ефектів.

Підтримувальна терапія ІКС-БАТД плюс комбінація ІКС-БАКД за потреби (для пацієнтів віком ≥ 18 років)

Популяція

У дослідженні з подвійним засліпленням MANDALA[357] популяція, для якої застосовувалися рекомендації кроку 4, складалася з пацієнтів із поганим контролем астми та тяжкими загостреннями в анамнезі, які отримували підтримувальну терапію середніми дозами ІКС-БАТД або високими дозами ІКС.

Доказові дані

У субпопуляції пацієнтів, які отримували підтримувальну терапію середніми дозами ІКС-БАТД або високими дозами ІКС (крок 4), не спостерігалося значного збільшення часу до першого тяжкого загострення в разі застосування будесоніду-сальбутамолу (альбутеролу) за потреби в дозі 2 інгаляції по 100/100 мкг через дозувальний інгалятор (доза, що доставляється: 80/90 мкг) порівняно із застосуванням сальбутамолу за потреби (відношення ризиків 0,81; ДІ 0,61–1,07). Щодо цієї популяції пацієнтів необхідні додаткові дослідження.

Інші міркування

Прямих порівнянь між цією схемою та режимом MART із застосуванням ІКС-формотеролу не проводили; обидві схеми включають протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів. Однак, оскільки ІКС-БАКД не рекомендують для регулярного застосування, а їх призначення як засобу для

полегшення симптомів на кроках 3–5 вимагає від пацієнта застосування різних інгаляторів для підтримувальної терапії та полегшення симптомів, ця схема є складнішою у дотриманні для пацієнтів, ніж Шлях 1 GINA з ІКС-формотеролом, у якому один лікарський засіб використовується як для підтримувальної терапії, так і для полегшення симптомів.

Практичні аспекти

За добу можна застосовувати максимум 6 доз за потреби (кожна доза – 2 натискання інгалятора, 100/100 мкг будесоніду-сальбутамолу (доза, що доставляється: 80/90 мкг)). Важливо пояснити пацієнтам різницю в призначенні інгаляторів для підтримувальної терапії та полегшення симптомів, а також навчити їх правильній техніці інгаляції за допомогою обох пристроїв, якщо вони відрізняються; це стосується також інгаляторів із БАКД для полегшення симптомів.

ІНШІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ДОРОСЛИХ І ПІДЛІТКІВ (ШЛЯХИ 1 І 2)

Інші лікарські засоби, які досліджувалися в межах лікування на кроці 1 чи 2 у дорослих і підлітків

Наведені нижче лікарські засоби мають обмежені показання або менше доказів ефективності та безпечності, ніж лікарські засоби, включені до двох маршрутів лікування.

Алергенспецифічна імунотерапія. Для дорослих пацієнтів, сенсибілізованих до пилових кліщів, із неоптимальним контролем астми попри застосування ІКС у дозах від низьких до високих, варто розглядати доцільність додавання СЛІТ за умови, що значення $ОФВ_1$ > 70% від прогнозованого[359, 360].

Антагоністи рецепторів лейкотрієну. АЛТР, до яких належать монтелукаст, зафірлукаст і зілеутон, менш ефективні, ніж ІКС[361], особливо в разі загострень (рівень доказів А). Перш ніж призначати монтелукаст, надавачі медичної допомоги мають зважити його користь і ризики та проконсультувати пацієнтів або їхніх батьків/піклувальників щодо ризику психоневрологічних подій[309].

Щоденне застосування ІКС-БАТД у низьких дозах як початкове лікування. Регулярне щоденне застосування комбінації ІКС-БАТД в низьких дозах як початкова підтримувальна терапія (у тому числі в пацієнтів, які раніше отримували тільки БАКД) зменшує симптоми та покращує функцію легень порівняно з низькими дозами ІКС[362]. Однак така терапія часто є дорожчою й не знижує ризик загострень порівняно з лікуванням тільки ІКС (рівень доказів А)[362].

Сезонне лікування ІКС. Пацієнтам із суто сезонною алергічною астмою (напр., сенсибілізованих до пилку берези) без періодичних симптомів астми регулярне щоденне застосування ІКС або низьких доз ІКС-формотеролу за потреби варто розпочинати одразу після появи симптомів і продовжувати протягом чотирьох тижнів після закінчення відповідного сезону утворення пилку (рівень доказів D).

Інші лікарські засоби, які досліджувалися в межах лікування на кроці 3 у дорослих і підлітків

Наведені нижче лікарські засоби мають обмежені показання або менше доказів ефективності та безпечності, ніж лікарські засоби, включені до двох маршрутів лікування.

Алергенспецифічна імунотерапія. Для дорослих пацієнтів, сенсибілізованих до пилових кліщів, із неоптимальним контролем астми попри застосування ІКС у дозах від низьких до високих, варто розглядати доцільність додавання СЛІТ за умови, що значення $ОФВ_1$ > 70% від прогнозованого[359, 360].

Середні дози ІКС-БАТД. Іншим варіантом для дорослих і підлітків є збільшення дози ІКС до середньої[174] (див. вставку 4-2), але на популяційному рівні це менш ефективно, ніж додавання БАТД (рівень доказів А)[363, 364]. Іншими менш ефективними варіантами є терапія низькими дозами ІКС плюс АЛТР[361] (рівень доказів А для нижчої ефективності порівняно з ІКС) або низькі дози теофіліну з пролонгованим вивільненням[365] (недостатня ефективність і занепокоєння щодо безпечності). Враховуйте потенційний ризик психоневрологічних побічних ефектів монтелукасту[309].

Інші лікарські засоби, які досліджувалися в межах лікування на кроці 4 у дорослих і підлітків

Наведені нижче лікарські засоби мають специфічні показання або менше доказів ефективності та безпечності, ніж лікарські засоби, включені до двох маршрутів лікування.

Антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії. МХТД можуть розглядатися як додаткова терапія до низьких доз ІКС-БАТД в окремому інгаляторі для пацієнтів віком ≥ 6 років (тіотропій) або в комбінованому («потрійному») інгаляторі для пацієнтів віком ≥ 18 років (беклометазон-формотерол-глікопіроній; флутиказону фуроат-вілантерол-умеклідиній; мометазон-індакатерол-глікопіроній) за умови стійкої відсутності контролю астми попри застосування середніх або високих доз ІКС-БАТД. Додавання МХТД до середніх або високих доз ІКС-БАТД помірно покращувало функцію легень (рівень доказів А)[310, 366–370] без різниці в симптомах. У деяких дослідженнях додавання МХТД до ІКС-БАТД помірно зменшувало кількість загострень порівняно з деякими лікарськими засобами, що містили середні або високі дози ІКС-БАТД[310, 367, 370]. У ході мета-аналізів було виявлено зниження ризику тяжких загострень на 17% у разі додавання МХТД до середніх або високих доз ІКС-БАТД; аналіз підгруп показав, що така користь спостерігалася переважно в пацієнтів, які мали в анамнезі загострення протягом попереднього року[371, 372].

Однак у пацієнтів, у яких виникають загострення попри застосування низьких доз ІКС-БАТД, необхідно або збільшити дозу ІКС принаймні до середньої, або перейти на ІКС-формотерол як MART, перш ніж розглядати доцільність додавання МХТД. В одному дослідженні частота тяжких загострень була нижчою в пацієнтів, які отримували високі дози флутиказону фуроату-вілантеролу (ІКС-БАТД), ніж у разі застосування низьких або середніх доз

флутиказону фуроату-вілантеролу-умеклідинію (ІКС-БАТД-МХТД)[368]. Для пацієнтів, яким призначено ІКС-БАТД-МХТД з БАТД, іншим ніж формотерол, відповідним засобом для полегшення симптомів є БАКД або ІКС-БАКД.

Доказів на користь застосування ІКС-МХТД на кроці 4 порівняно з комбінацією, що містить низькі або середні дози ІКС-БАТД, недостатньо; усі дослідження проводилися із застосуванням ІКС і тіотропію в окремих інгаляторах[366]. В одному аналізі відповідь на додавання МХТД до середніх доз ІКС, оцінена за показниками $ОФВ_1$, ACQ і загострень, не залежала від вихідних демографічних показників, індексу маси тіла, $ОФВ_1$, відповіді на бронхолітики за $ОФВ_1$ або статусу куріння (колишні курці порівняно з людьми, які ніколи не курили)[373].

Коментар робочої групи: *на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб глікопіронію бромід зареєстрований в Україні лише у складі комбінованого лікарського засобу; лікарський засіб умеклідинію бромід зареєстрований в Україні лише у складі комбінованого лікарського засобу*.

Алергенспецифічна імунотерапія. Розглядайте доцільність додавання СЛІТ до схеми лікування дорослих пацієнтів, сенсибілізованих до пилових кліщів, із неоптимальним контролем астми попри застосування ІКС у дозах від низьких до високих, лише за умови, що значення $ОФВ_1$ > 70% від прогнозованого[359, 360].

Інші лікарські засоби з меншою кількістю доказів ефективності та/або безпечності. Ефективність середніх або високих доз будесоніду може бути покращена в разі його застосування чотири рази на добу (рівень доказів B)[374, 375], але в такому разі проблемою може бути прихильність до лікування. Для інших ІКС доцільним є застосування двічі на добу (рівень доказів D). Інші лікарські засоби для дорослих або підлітків, які застосовуються на додаток до середньої або високої дози ІКС, але мають меншу ефективність, ніж додавання БАТД, включають АЛТР (рівень доказів A)[376–380] або теофілін пролонгованої дії в низьких дозах (рівень доказів B)[381], але жоден із них не порівнювали із застосуванням ІКС-формотеролу як MART. Враховуйте потенційний ризик психоневрологічних побічних ефектів монтелукасту[309].

КРОК 5 (за Шляхами 1 і 2) ДЛЯ ДОРОСЛИХ І ПІДЛІТКІВ

Пріоритетне лікування на кроці 5 у дорослих і підлітків: направлення до фахівця для оцінювання, фенотипування астми та призначення додаткової терапії (детальну інформацію див. у розділі 8).

Пацієнтів будь-якого віку зі стійкими симптомами або загостреннями попри правильну техніку інгаляції та хорошу прихильність до лікування на кроці 4, у яких розглядалися інші варіанти лікарських засобів для контролю, необхідно негайно направляти до спеціаліста з експертними знаннями щодо обстеження та ведення тяжкої астми, за наявності (рівень доказів D)[183].

Учасники РКД із тяжкою астмою, як і учасники з легкою та помірною астмою[382], можуть не завжди бути репрезентативною популяцією для пацієнтів,

що звертаються за допомогою в клінічній практиці. Наприклад, в одному реєстровому дослідженні було виявлено, що понад 80% пацієнтів із тяжкою астмою були б виключені з основних нормативних досліджень, націлених на оцінювання біологічної терапії[383].

Рекомендації, наведені в Короткому посібнику та алгоритмі ухвалення рішень щодо діагностики та ведення астми, яка складно піддається лікуванню, і тяжкої астми в підлітків і дорослих GINA, включені в розділ 8. Ці рекомендації підкреслюють важливість першочергової оптимізації наявної терапії, а також усунення факторів ризику, які піддаються коригуванню, і лікування супутніх захворювань (див. вставку 8-2). Якщо в пацієнта залишаються неконтрольовані симптоми та/або все одно виникають загострення, можна розглянути варіанти додаткового лікування, які можуть включати наведені нижче варіанти (завжди перевіряйте місцеві критерії відповідності та критерії, передбачені місцевою системою медичного страхування).

Комбінація ІКС-БАТД у високих дозах

Доцільність застосування комбінації ІКС-БАТД у високих дозах можна розглядати для дорослих і підлітків, але для більшості пацієнтів підвищення дози ІКС загалом дає незначну додаткову користь (рівень доказів А)[168, 174, 364]; крім того, підвищується ризик побічних ефектів, включно з пригніченням функції надниркових залоз[384]. Високі дози рекомендовано застосовувати тільки на пробній основі протягом 3–6 місяців, якщо хороший контроль астми не може бути досягнутий за допомогою середніх доз ІКС-формотеролу як MART або середніх доз ІКС плюс БАТД та/або третього засобу для контролю астми (напр., АЛТР або теофіліну з пролонгованим вивільненням разом із БАКД для полегшення симптомів) (рівень доказів В)[379, 381]. Враховуйте занепокоєння щодо безпечності монтелукасту[309].

ІКС-формотерол в режимі MART

Якщо пацієнту, який отримує середні дози ІКС в режимі MART, необхідна додаткова біологічна терапія, нелогічно переводити його з MART на традиційну схему ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби, оскільки це може підвищити ризик загострень. Доказів щодо початку MART у пацієнтів, які отримують додаткове лікування, наприклад, МХТД або біологічну терапію, замало[385]. Проте в одному дослідженні[385] пацієнти з тяжкою еозинофільною астмою, яка добре контролювалася бенралізумабом і високими дозами ІКС-БАТД, були рандомізовані для отримання будесоніду-формотеролу або як підтримувальної терапії у високих дозах разом із БАКД за потреби, або як MART у середніх дозах із подальшими варіантами поступового зниження дози впродовж 8 тижнів. Астма залишалася стабільною після переходу з високих доз ІКС-формотеролу на MART у середніх дозах, що підтверджує безпечність MART у цій популяції на кроці 5. У більшості пацієнтів, рандомізованих для отримання MART, вдалося ще більше знизити дозу ІКС-формотеролу, але в тих, хто перейшов на застосування ІКС-формотеролу тільки за потреби, спостерігалося підвищення FeNO і зниження $ОФВ_1$[385], що свідчить про те, що не варто припиняти застосування ІКС-формотеролу як підтримувальної терапії.

Додаткова терапія МХТД

МХТД можна призначати в окремому інгаляторі (тіотропій) або в комбінованому («потрійному») інгаляторі для пацієнтів віком ≥ 18 років (беклометазон-формотерол-глікопіроній; флутиказону фуроат-вілантерол-умеклідиній; мометазон-індакатерол-глікопіроній), якщо астма є недостатньо добре контрольованою при застосуванні середніх або високих доз ІКС-БАТД. Додавання МХТД до ІКС-БАТД помірно покращує функцію легень (рівень доказів А)[310, 366–369, 371, 373, 386], але не якість життя, без клінічно важливих змін у симптомах[371, 372]. Деякі дослідження продемонстрували зниження ризику загострення; у мета-аналізах загалом спостерігалося зниження ризику тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, на 17% (рівень доказів А)[310, 366, 367, 370, 371, 386]; при цьому аналіз підгруп свідчить про те, що така користь спостерігалася переважно в пацієнтів, які мали загострення в анамнезі протягом попереднього року[372]. У пацієнтів із загостреннями попри застосування ІКС-БАТД важливо забезпечити отримання достатньої дози ІКС (тобто принаймні середніх доз ІКС-БАТД), перш ніж розглядати доцільність додавання МХТД. Для пацієнтів, яким призначено ІКС-БАТД-МХТД з БАТД, іншим ніж формотерол, відповідним лікарським засобом для полегшення симптомів є БАКД або ІКС-БАКД; пацієнти, яким призначено ІКС-формотерол-МХТД, можуть і надалі користуватися ІКС-формотеролом для полегшення симптомів.

Азитроміцин

Доцільність додаткового застосування азитроміцину (тричі на тиждень) можна розглядати після направлення до спеціаліста у дорослих пацієнтів із симптоматичною астмою, яка персистує попри високі дози ІКС-БАТД. Перш ніж розглядати доцільність призначення додаткової терапії азитроміцином, необхідно перевірити мокротиння на наявність атипових мікобактерій, провести електрокардіографію для перевірки на наявність подовження інтервалу QTc (також потрібно провести повторну перевірку через місяць лікування), а також зважати на ризик підвищення стійкості до протимікробних лікарських засобів[387]. Діарея частіше спостерігається в разі застосування азитроміцину по 500 мг 3 рази на тиждень[388]. Рекомендовано проводити лікування протягом щонайменше 6 місяців, оскільки в клінічних випробуваннях не було виявлено явної користі через 3 місяці лікування[388, 389]. Докази на підтвердження цієї рекомендації були отримані, зокрема, в мета-аналізі двох клінічних випробувань[388, 389] за участю дорослих зі стійкими симптомами астми, у якому було виявлено зменшення кількості загострень астми серед пацієнтів, які отримували середні або високі дози ІКС-БАТД (незалежно від наявності еозинофілії), а також серед пацієнтів, які отримували високі дози ІКС-БАТД (рівень доказів В)[390]. Варіант призначення додаткової терапії азитроміцином дорослим рекомендовано розглядати лише після консультації зі спеціалістом через можливість розвитку антибіотикорезистентності в конкретного пацієнта або на популяційному рівні[388].

Додаткова біологічна терапія

Варіанти, рекомендовані GINA для пацієнтів із тяжкою астмою, яка є неконтрольованою попри оптимізовану максимальну терапію (докладніше див. у розділі 8), наведені нижче.

- *Додаткова терапія антитілами до імуноглобуліну Е (анти-IgE)* (омалізумаб підшкірно (п/ш)) у пацієнтів віком ≥ 6 років із тяжкою алергічною астмою (рівень доказів А)[391, 392].
- *Додаткова терапія антитілами до інтерлейкіну-5/5Rα* (меполізумаб п/ш для пацієнтів віком ≥ 6 років, бенралізумаб п/ш для пацієнтів віком ≥ 12 років або реслізумаб внутрішньовенно (в/в) для пацієнтів віком ≥ 18 років) у разі тяжкої еозинофільної астми (рівень доказів А)[392-397].
- *Додаткова терапія антитілами до інтерлейкіну-4Rα* (дупілумаб п/ш) для пацієнтів віком ≥ 6 років із тяжкою еозинофільною астмою/астмою із запаленням 2 типу або людей, які потребують підтримувальної терапії ОКС (рівень доказів А)[392, 398-401].
- *Додаткова терапія антитілами до тимічного стромального лімфопоетину (анти-ТСЛП)* (тезепелумаб п/ш) для пацієнтів віком ≥ 12 років із тяжкою астмою (рівень доказів А)[402-404].

Коментар робочої групи: *на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби меполізумаб, бенралізумаб, реслізумаб та дупілумаб в Україні не зареєстровані.*

Лікування залежно від результатів дослідження мокротиння

Для дорослих зі стійкими симптомами та/або загостреннями попри застосування високих доз ІКС або ІКС-БАТД лікування може бути скориговане за наявності еозинофілії (> 3%) в мокротинні за результатами дослідження індукованого мокротиння. У пацієнтів із тяжкою астмою ця стратегія сприяє зменшенню кількості загострень та/або зниженню доз ІКС (рівень доказів А)[405], але станом на зараз рутинне дослідження мокротиння доступне для дуже малої кількості лікарів.

Бронхіальна термопластика

Для деяких дорослих пацієнтів із тяжкою астмою можна розглядати доцільність додаткового лікування за допомогою бронхіальної термопластики (рівень доказів В)[183, 406]. Доказова база обмежена та стосується окремих пацієнтів (див. «Бронхіальна термопластика»). Її довгострокові ефекти порівняно з контрольною групою, у тому числі вплив на функцію легень, невідомі.

Пероральні кортикостероїди (ОКС)

У разі крайньої необхідності для деяких дорослих із тяжкою астмою можна розглядати додаткове призначення низьких доз ОКС (≤ 7,5 мг/добу в еквіваленті преднізону) (рівень доказів D)[183], але підтримувальна терапія ОКС пов’язана зі значними кумулятивними побічними ефектами (рівень доказів А)[234, 407-409]. Таке лікування варто розглядати лише для дорослих із поганим контролем симптомів та/або частими загостреннями попри належну техніку користування інгалятором

та прихильність до лікування на кроці 5, а також після виключення інших факторів, що можуть впливати на такий перебіг, і пробного застосування інших методів додаткового лікування, включно з біологічною терапією, якщо відповідні лікарські засоби наявні та доступні за ціною. Пацієнтів потрібно консультувати щодо потенційних побічних ефектів[408, 409]. У них також необхідно оцінювати та моніторувати ризик пригнічення функції надниркових залоз та остеопорозу, спричиненого кортикостероїдами, а пацієнтам з очікуваною тривалістю такого лікування ≥ 3 місяці необхідно надавати відповідні рекомендації щодо способу життя та призначати терапію для профілактики остеопорозу та остеопоротичних переломів (у відповідних випадках)[410].

НЕ РЕКОМЕНДОВАНІ БРОНХОЛІТИКИ

Фенотерол. Застосування цього БАКД не рекомендоване через підвищений ризик побічних ефектів (включно з гіпокаліємією та серцево-судинними ефектами), а також через його зв'язок із підвищеною смертністю від астми[411].

Пероральні бронхолітики. Пероральні БАКД та теофілін мають вищий ризик побічних ефектів, ніж інгаляційні БАКД, тому не рекомендуються. Поради щодо мінімізації частоти застосування та дози пероральних лікарських форм для лікарів, які працюють у регіонах, де немає доступу до інгаляційної терапії, наведені в інших джерелах[25]. Довгострокових досліджень безпечності для оцінювання ризику тяжких загострень, пов'язаних із застосуванням пероральних БАКД або теофіліну, в пацієнтів, які не отримують ІКС, не проводили.

Антихолінергічні засоби без ІКС. У дорослих інгаляційні антагоністи мускаринових рецепторів короткої дії, такі як іпратропій, є потенційною альтернативою БАКД для рутинного полегшення симптомів астми; однак такі лікарські засоби мають повільніший початок дії, ніж інгаляційні БАКД. Як і БАКД, їх не можна застосовувати без ІКС. Застосування МХТД у пацієнтів з астмою без супутньої терапії ІКС пов'язане з підвищеним ризиком тяжких загострень[412].

Формотерол без ІКС. Формотерол – БАТД, що має швидкий початок дії,– так само ефективний, як і БАКД, як засіб для полегшення симптомів у дорослих і дітей[413] і знижує ризик тяжких загострень на 15–45% порівняно із застосуванням БАКД за потреби[337, 414, 415], але регулярне або часте застосування БАТД без ІКС категорично не рекомендоване через ризик загострень (рівень доказів А)[158, 416].

АНАЛІЗ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ТА КОРИГУВАННЯ ЛІКУВАННЯ У ДОРОСЛИХ, ПІДЛІТКІВ І ДІТЕЙ ВІКОМ 6–11 РОКІВ

Як часто потрібно аналізувати перебіг астми?

У кожного пацієнта з астмою потрібно регулярно аналізувати перебіг захворювання з метою моніторингу контролю симптомів, факторів ризику та виникнення загострень, а також документування відповіді пацієнта на будь-які зміни в лікуванні. При застосуванні більшості протиастматичних лікарських

засобів симптоми починають полегшуватися та функція легень починає покращуватися вже через кілька днів після початку лікування, але повного ефекту можна досягти лише через 3–4 місяці[428] або навіть пізніше в пацієнтів із тяжкою астмою та пацієнтів, які систематично отримували недостатнє лікування[429].

Усіх надавачів медичної допомоги необхідно заохочувати оцінювати контроль астми, прихильність до лікування та техніку користування інгалятором під час кожного візиту, а не лише тоді, коли пацієнт звертається до закладу охорони здоров'я у зв'язку з астмою[430]. Частота візитів залежить від початкового рівня контролю астми в пацієнта, його відповіді на лікування та рівня його залучення до самоконтролю його захворювання.

В ідеалі пацієнти мають приходити на огляд через 1–3 місяці після початку лікування та один раз на 3–12 місяців після цього. Після загострення необхідно призначати контрольний візит упродовж 1 тижня (рівень доказів D)[431].

Перехід на вищий крок лікування астми

Астма – це захворювання, для якого характерна варіабельність, тому може існувати потреба в коригуванні лікування засобами для контролю астми лікарем та/або пацієнтом[432].

Щоденне коригування в разі застосування протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів

Пацієнти, які застосовують інгалятор із комбінацією будесоніду-формотеролу або беклометазону-формотеролу для полегшення симптомів (із підтримувальною терапією ІКС-формотеролом або без неї), можуть щодня самостійно коригувати кількість доз ІКС-формотеролу, які вони застосовують за потреби, відповідно до своїх симптомів. Ця стратегія знижує ризик розвитку тяжкого загострення, для усунення якого необхідне застосування ОКС, протягом наступних 3–4 тижнів[132–134]. Комбінація будесонід-сальбутамол, застосовувана за потреби, – протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів, із яким проводилися дослідження щодо лікування на кроках 3–5[357].

Короткостроковий перехід на крок вище (на 1–2 тижні)

Іноді може існувати потреба в короткочасному підвищенні дози підтримувальної терапії ІКС на 1–2 тижні (напр., під час вірусних інфекцій або контакту із сезонними алергенами). Таке підвищення дози може бути ініційоване пацієнтом відповідно до складеного для нього письмового плану щодо астми (вставка 9-2) або надавачем медичної допомоги.

Перехід на крок вище на тривалий термін (щонайменше на 2–3 місяці)

Хоча на рівні групи пацієнти отримують найбільшу користь від ІКС при застосуванні низьких доз, індивідуальна відповідь на ІКС варіюється; деякі пацієнти, астма яких не контролюється низькими дозами ІКС-БАТД попри хорошу прихильність до лікування та правильну техніку інгаляції, можуть отримати користь від збільшення підтримувальної дози до середньої. Перехід на крок вище лікування може бути рекомендований (вставка 4-6) після підтвердження того, що симптоми спричинені астмою, техніка користування інгалятором і прихильність до лікування є задовільними, а фактори ризику, що

піддаються коригуванню, такі як куріння, були усунуті (вставка 3-5). Будь-який перехід на вищий крок лікування варто розглядати як пробне лікування; якщо через 2–3 місяці відповіді немає, пацієнта потрібно перевести на попередній крок та розглянути альтернативні методи лікування або доцільність направлення.

Перехід на нижчий крок лікування, якщо астма добре контрольована

Після досягнення та підтримання хорошого контролю астми протягом 2–3 місяців і досягнення плато функції легень інтенсивність лікування часто можна успішно знизити без погіршення контролю астми. Цілі переходу на лікування кроком нижче:

- Підбір мінімальної ефективної дози лікарського(-их) засобу(-ів), тобто дози, яка дасть змогу підтримувати хороший контроль симптомів і загострень, а також мінімізувати витрати на лікування та можливість виникнення побічних ефектів.
- Мотивування пацієнта продовжувати лікування ІКС. Пацієнти, яким призначено підтримувальну терапію в межах будь-якого з маршрутів, часто експериментують із перервами в лікуванні через занепокоєння щодо ризиків або вартості щоденного лікування[433]. Для пацієнтів, яким призначено режим MART за Шляхом 1 GINA, ІКС-формотерол як засіб для полегшення симптомів слугує своєрідним запобіжником під час запланованого переходу лікування на крок нижче або в разі низької прихильності до підтримувальної терапії. Однак у пацієнтів, яким призначена підтримувальна терапія засобом для контролю астми разом із БАКД для полегшення симптомів (Шлях 2 GINA, кроки 2–5), низька прихильність до лікування створює ризики, характерні для лікування лише БАКД. Варіанти переходу пацієнтів на нижчий крок для різних кроків лікування показані у вставці 4-13.

Міркування перед переходом на лікування кроком нижче

Оптимальний підхід до переходу на нижчий крок лікування відрізнятиметься для різних пацієнтів залежно від поточного лікування, яке вони отримують, факторів ризику й уподобань. Наразі бракує даних щодо оптимальних часових меж, послідовності та величини зменшення інтенсивності лікування в пацієнтів з астмою. Фактори, пов’язані з вищим ризиком загострення після переходу на нижчий крок лікування, охоплюють наявність в анамнезі загострень та/або звернень до відділень екстреної медичної допомоги у зв’язку з астмою протягом попередніх 12 місяців[434, 435] і низький вихідний показник $ОФВ_1$[435]. Інші предиктори втрати контролю астми під час зниження дози – гіперреактивність дихальних шляхів та еозинофілія мокротиння[436], але такі дослідження не є широко доступними на рівні первинної медичної допомоги.

Будь-який перехід на крок нижче необхідно розглядати як пробну терапію, оцінюючи відповідь із погляду як контролю симптомів, так і частоти загострень. Перед переходом на нижчий крок пацієнту потрібно надати письмовий план дій щодо астми та інструкції щодо того, як і коли саме повертатися до попередньої схеми лікування в разі посилення симптомів.

Як перейти на нижчий крок лікування астми

Рішення про перехід на крок нижче має ґрунтуватися на індивідуальному оцінюванні стану пацієнта. В одному дослідженні за участю пацієнтів із добре контрольованою астмою, які отримували середні дози ІКС-БАТД, зменшення дози ІКС і припинення застосування БАТД мали схожий вплив на композитну кінцеву точку – неефективність лікування. Однак припинення застосування БАТД супроводжувалося погіршенням функції легень та більшою кількістю госпіталізацій, а зменшення дози ІКС було менш ефективним, ніж дотримання стабільного дозування ІКС-БАТД[437].

Якщо перехід на нижчий крок відбувається занадто різко або занадто швидко, ризик загострень може зростати, навіть якщо симптоми залишаються достатньо контрольованими (рівень доказів B)[438]. Було продемонстровано, що вищий вихідний рівень FeNO не може слугувати предиктором загострення після зниження дози ІКС[439, 440]. У ході мета-аналізу було виявлено, що більшого зниження дози ІКС можна досягти в пацієнтів із вихідним рівнем FeNO < 50 ч/млрд, але автори вказують на необхідність подальших досліджень[440]. Повне припинення застосування ІКС пов’язане зі значущим підвищенням ризику загострень (рівень доказів A)[441].

При зниженні кроку лікування від щоденного застосування низьких доз ІКС плюс БАКД за потреби до застосування лише ІКС-формотеролу за потреби спостерігається такий самий або кращий захист від тяжких загострень і потреби в невідкладній медичній допомозі з аналогічними контролем симптомів і функцією легень та значно нижчою середньодобовою дозою ІКС порівняно зі щоденним лікуванням низькими дозами ІКС плюс БАКД за потреби[191]. Стратегії переходу від щоденного застосування низьких доз ІКС до інших схем лікування лікарськими засобами для контролю астми підсумовано у вставці 4-13; вони ґрунтуються на наявних доказових даних, але потрібні подальші дослідження. Досліджень щодо переходу на нижчий крок лікування в дітей наразі дуже мало.

Вставка 4-13. Варіанти зниження інтенсивності лікування у дорослих та підлітків після досягнення задовільного контролю астми

Загальні засади зниження інтенсивності лікування астми
• Розгляньте зниження інтенсивності лікування після того, як симптоми астми будуть задовільно контролюватись, а функція легень буде стабільною протягом як мінімум 3 місяців (рівень доказовості D). Якщо у пацієнта є фактори ризику загострень (вставка 2-2), наприклад анамнез загострень протягом минулого року[434] або стійке обмеження повітряного потоку, знижуйте інтенсивність лікування тільки під ретельним наглядом. • Виберіть відповідний час (відсутність респіраторної інфекції, пацієнт не подорожує, не вагітна). • Підходьте до кожного кроку як до терапевтичної спроби: Потрібно залучати пацієнта до процесу, документувати його статус астми (контроль симптомів, функція легень та фактори ризику, вставка 2-2), давати чіткі інструкції, надати письмовий план дій при астмі (вставка 9-2) і забезпечити

пацієнта достатньою кількістю лікарських засобів для відновлення попередньої дози при необхідності контролювати симптоми та/або ПШВ та призначати контрольний візит (рівень доказовості D).

• Зниження інтенсивності лікування ІКС на 25–50% з інтервалом у 3 місяці здійсненне та безпечне для більшості пацієнтів (рівень доказовості А)[442].

Поточний крок	Поточний лікарський засіб та доза	Варіанти зниження інтенсивності лікування, якщо астма задовільно контролюється та функція легень стабільна протягом >3 місяців	Докази
Крок 5	Високі дози ІКС-БАТД плюс ОКС	У разі тяжкої астми із запаленням 2 типу додайте біологічну терапію, якщо це можливо, і зменште застосування ОКС (див. вставку 8-4 для отримання детальнішої інформації).	A
		Оптимізуйте інгаляційну терапію для зниження дози ОКС.	D
		Використовуйте підхід, що визначається за кількістю еозинофілів у мокротинні, для зниження застосування ОКС.	B
		Для низьких доз ОКС використовуйте дозування через день.	D
	Біологічна терапія плюс високі дози ІКС-БАТД	Припиніть застосування інших додаткових лікарських засобів, особливо ОКС, потім розгляньте можливість зниження дози ІКС-БАТД[385]. Див. вставку 8-5.	B
Крок 4	Підтримуюча терапія ІКС-БАТД у помірних та високих дозах	Продовжуйте комбіноване лікування ІКС-БАТД та зменште застосування компонента ІКС на 50%, використовуючи доступні лікарські засоби.	B
		Увага! Припинення застосування БАТД може призвести до погіршення стану[443].	A
		Перехід на підтримуючу (базисну) терапію і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором (MART) з нижчою підтримуючою дозою[334].	A
	Середня доза* підтримуючої (базисної) терапії і для полегшення	Зменште дозу підтримуючої терапії ІКС-формотерол* до низької та продовжуйте низькодозову терапію ІКС-формотерол* за потреби для полегшення симптомів.	D

	симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором		
	ІКС у високій дозі плюс другий лікарський засіб базисної терапії	Зменште дозу ІКС на 50% і продовжуйте використовувати другий лікарський засіб базисної терапії[442].	B
Крок 3	Підтримуюча терапія ІКС-БАТД у низькій дозі	Зменште застосування ІКС-БАТД до одного разу на день.	D
		Увага! Припинення застосування БАТД може призвести до погіршення стану[443].	A
	Низька доза*як підтримуюча (базисна) терапія і для полегшення симптомів (ІКС-формотерол) одним інгалятором	Зменште дозу підтримуючої терапії ІКС-формотерол* до одного разу на день і продовжуйте застосування низької дози ІКС-формотерол за потреби* для полегшення симптомів.	C
		Розгляньте можливість зниження інтенсивності лікування до низьких доз ІКС-формотерол лише за потреби.	D
	ІКС у середній чи високій дозі	Зменште дозу ІКС на 50%[442].	A
		Додавання БАТД може дозволити знизити дозу ІКС[444].	B
Крок 2	Підтримуюча терапія ІКС у низьких дозах	Прийом одноразово на день (будесонід, циклесонід, мометазон, флутиказону фуроат)[445, 446].	A
		Переведіть на низькі дози ІКС-формотерол лише за потреби[196, 315, 316, 322].	A
		Переведіть на застосування ІКС щоразу, коли застосовується БАКД[338-341].	B
		Увага! Не припиняйте застосування ІКС повністю, оскільки ризик загострень збільшується при лікуванні монотерапією БАКД[322, 441].	A

* MART: низькі дози будесоніду-формотеролу або беклометазону-формотеролу.

Інші стратегії коригування лікування астми

Було проведено оцінювання низки альтернативних стратегій коригування підтримувальної терапії на основі ІКС, зазначених нижче.

• *Лікування залежно від кількості еозинофілів у мокротинні*. У дорослих із частими загостреннями та астмою помірної тяжкості чи тяжкою астмою цей підхід забезпечує зниження ризику загострень і рівень контролю симптомів та функції легень, подібні до лікування згідно з настановами[405]. Однак лише обмежена кількість клінік має рутинний доступ до дослідження індукованого мокротиння. Доказів для оцінювання цього підходу в дітей недостатньо[405]. Лікування залежно від результатів дослідження мокротиння рекомендоване для дорослих пацієнтам із астмою помірної тяжкості або тяжкою астмою, які отримують допомогу в центрах із досвідом застосування цього методу (або можуть бути направлені до таких центрів) (рівень доказів А)[183, 405].

• *Лікування залежно від показника FeNO.* У кількох дослідженнях лікування залежно від показника FeNO порівняння і формулювання висновків були ускладнені через проблеми з дизайном втручання та/або алгоритмами контролю[447]. Результати вимірювання FeNO в єдиній часовій точці необхідно інтерпретувати з обережністю[51, 313]. Зв'язок між FeNO та іншими біомаркерами запалення 2 типу відсутній або змінений у пацієнтів з ожирінням[22, 48].

За результатами мета-аналізу 2016 р., лікування залежно від показника FeNO у дітей і молодих дорослих людей з астмою було пов'язане зі значним зменшенням кількості пацієнтів з ≥ 1 загостренням (відношення ризиків 0,67; 95% ДІ 0,51–0,90) та частоти загострень (середня різниця -0,27; 95% ДІ від -0,49 до -0,06 на рік) порівняно з лікуванням згідно з настановами (рівень доказів А)[448]. Користь лікування залежно від показника FeNO була подібною до користі лікування за алгоритмами, що не базуються на настановах[448]. Однак у подальшому багатоцентровому клінічному випробуванні високої якості за участю дітей з астмою, проведеному в центрах вторинної та первинної медичної допомоги, було виявлено, що додавання FeNO до критеріїв призначення лікування залежно від симптомів не зменшувало кількість тяжких загострень протягом 12 місяців[449].

У дорослих з астмою, які не курять, не спостерігалося значущого зниження ризику загострень і частоти загострень у разі лікування залежно від показника FeNO порівняно зі стратегіями лікування, подібними до тих, що описані в більшості настанов; різниця спостерігалася лише в дослідженнях, де цю стратегію порівнювали з іншими (нетиповими) підходами до коригування лікування[450]. У великому дослідженні за участю вагітних жінок не було виявлено зменшення кількості загострень у разі лікування залежно від показника FeNO порівняно зі звичайним лікуванням[451]. Ані у дорослих, ані у дітей не було виявлено суттєвих відмінностей у симптомах або дозі ІКС у разі лікування залежно від показника FeNO порівняно з іншими стратегіями[448, 450].

• *Лікування залежно від рівнів комбінації біомаркерів*: У РКД за участю пацієнтів, які отримували високі дози ІКС-БАТД, порівнювали стратегію коригування лікування, засновану лише на сукупності біомаркерів запалення

2 типу, з алгоритмом, заснованим на результатах опитувальника ACQ-7 та наявності нещодавніх загострень в анамнезі, але результати виявилися непереконливими, оскільки значна частина пацієнтів не дотримувалася рекомендацій щодо зміни лікування[452].

• *Вибір додаткового лікування для пацієнтів із тяжкою астмою*. Оцінювання пацієнтів із тяжкою астмою передбачає визначення фенотипу запалення на основі кількості еозинофілів у крові або мокротинні чи FeNO з метою оцінювання відповідності пацієнта критеріям для призначення різних методів додаткового лікування, включно з біологічною терапією. Вищий вихідний рівень еозинофілів у крові та/або FeNO є предиктором хорошої відповіді пацієнта з астмою на деякі види біологічної терапії (див. вставку 8-3 та вставку 8-4).

Необхідні подальші дослідження для визначення субпопуляцій пацієнтів з астмою, які, найімовірніше, отримають користь від коригування підтримувальної терапії ІКС залежно від рівня біомаркерів, а також оптимальної частоти моніторингу, зокрема з метою застосування стратегій деескалації кортикостероїдної терапії. Доки не будуть отримані більш достовірні докази на підтримку конкретної стратегії, GINA рекомендуватиме комплексне клінічне оцінювання, яке охоплює повідомлювані пацієнтом симптоми, фактори ризику, що піддаються коригуванню, супутні захворювання, вплив факторів довкілля, а також уподобання пацієнта, для ухвалення рішень щодо лікування кожного окремого пацієнта.

АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНА ІМУНОТЕРАПІЯ

Алергенспецифічна імунотерапія може розглядатися як додаткова терапія для дорослих і дітей з астмою, які мають клінічно значущу сенсибілізацію до аероалергенів, зокрема алергічний риніт[11, 12, 453, 454]. Вона передбачає виявлення клінічно значущих алергенів і введення відповідних екстрактів у точно розрахованих дозах для десенсибілізації та/або формування переносимості. Алергенспецифічна імунотерапія станом на зараз є єдиним втручанням, що може модифікувати імунну відповідь та забезпечити довгострокову ефективність щодо алергічної реакції.

У поодиноких дослідженнях, за результатами яких повідомлялося про вплив алергенспецифічної імунотерапії на перебіг астми, порівнювали імунотерапію з фармакологічною терапією або використовували стандартизовані результати, такі як виникнення загострень; крім того, більшість досліджень були проведені за участі пацієнтів із легкою формою астми[455]. Алергени, які найчастіше розглядають у дослідженнях алергенспецифічної імунотерапії, – це алергени пилових кліщів і пилку трав. Доказів щодо безпечності й ефективності алергенспецифічної імунотерапії в пацієнтів з астмою, сенсибілізованих до цвілевих грибів, наразі недостатньо[456]. Необхідні додаткові дослідження для з'ясування ролі алергенспецифічної імунотерапії в розвитку та прогресуванні астми, а також у клінічному веденні пацієнтів з астмою[455].

Виділяють два підходи: підшкірна імунотерапія (ПШІТ) та СЛІТ.

Підшкірна імунотерапія

ПШІТ передбачає введення екстрактів із поступовим підвищенням дози, зазвичай протягом 3–5 років. Спостерігається значна варіативність конкретних схем ПШІТ, що застосовуються в клінічній практиці.

Ефективність ПШІТ у лікуванні астми

У систематичних оглядах та мета-аналізі щодо застосування ПШІТ у лікуванні астми у дорослих і дітей було зроблено висновок, що додавання ПШІТ забезпечує зменшення потреби в дозуванні ІКС та/або частки пацієнтів, які потребують застосування ІКС (помірна сила доказів), а також може покращувати пов'язану з астмою якість життя та функцію легень, водночас зменшуючи використання лікарських засобів для полегшення симптомів і потребу в системних кортикостероїдах (низька сила доказів)[12, 454]. Поодинокі дослідження щодо застосування ПШІТ при алергії на пилових кліщів проводили лише за участю дітей, або про результати в дітей повідомляли окремо[454]. Згідно з результатами систематичного огляду щодо алергенспецифічної імунотерапії в дітей з астмою віком ≤ 18 років, проведеного в 2020 р., ПШІТ забезпечує зниження потреби в ІКС (помірна сила доказів) та покращення пов'язаної з астмою якості життя і функції легень (низька сила доказів)[11].

Безпечність

Дані щодо безпечності загалом свідчать про те, що тяжкі алергічні реакції виникають менше ніж у 0,5–0,7% пацієнтів, які отримують ПШІТ[457]. Серйозні побічні ефекти ПШІТ виникають рідко, але можуть включати анафілактичні реакції, що загрожують життю. Астма, особливо тяжка або неконтрольована астма, була визначена як основний фактор ризику тяжких і летальних побічних реакцій на ПШІТ[458]. Харчова алергія також є фактором ризику системних реакцій на ПШІТ.

Поради

Розглядаючи можливість застосування ПШІТ у дорослих або дітей з астмою, необхідно зважувати потенційну користь (порівняно з фармакологічним лікуванням та уникання контакту з алергенами) і ризик побічних ефектів, а також дискомфорт від проведення та вартість тривалого курсу терапії (зазвичай 3–5 років), у тому числі принаймні 30 хвилин моніторингу після кожної ін'єкції (рівень доказів D).

Якщо проведення алергенспецифічної імунотерапії розглядається для пацієнтів із тяжкою астмою, потенційні користь та ризики потрібно ретельно визначати й обговорювати в рамках процесу спільного ухвалення рішень. Щоб мінімізувати ризик тяжких реакцій, ПШІТ не можна розпочинати, доки не буде досягнуто хорошого контролю астми (симптомів і факторів ризику загострень).

У кожного пацієнта ПШІТ необхідно адаптувати до його специфічного профілю алергічної сенсибілізації. Зважаючи на складність виготовлення екстрактів для ПШІТ та ризик виникнення серйозних побічних ефектів, призначення та проведення ПШІТ мають здійснювати лише лікарі, які мають спеціальну підготовку та досвід у проведенні алергологічних тестів, а також у виготовленні та введенні екстрактів для ПШІТ. Ін'єкції необхідно виконувати

лише в закладах охорони здоров'я, в яких наявні спроможності та персонал із відповідними навичками для надання допомоги при тяжких алергічних реакціях/анафілаксії. ПШІТ необхідно проводити тільки з використанням екстрактів високої якості; за наявності потрібно використовувати стандартизовані екстракти.

Надавачі медичної допомоги, які проводять ПШІТ, мають запровадити ефективні протоколи безпеки. Ризик серйозних несприятливих подій значно знижується завдяки системам, які забезпечують належний нагляд після ін'єкцій, включно з навчанням персоналу закладу відстеженню часу після ін'єкцій та моніторингу стану пацієнтів на момент завершення процедури[458].

Сублінгвальна імунотерапія

СЛІТ передбачає введення екстрактів у формі таблеток або крапель під язик із фазою індукції, під час якої доза поступово збільшується. Тривалість СЛІТ залежить від використовуваних алергенів (пилових кліщів або пилку трав).

Ефективність СЛІТ у лікуванні астми

У кількох систематичних оглядах оцінювали вплив СЛІТ на перебіг астми у дорослих і дітей[459, 460], але в багатьох дослідженнях було відсутнє засліплення або використовувалися нестандартизовані результати. Загалом, кількість доказів, що демонструють вплив СЛІТ на такі важливі результати, як виникнення загострень астми та якість життя[460], обмежена; лише в поодиноких РКД СЛІТ порівнювали із фармакологічною терапією астми. За результатами огляду даних Кокранівської бібліотеки 2020 р., який включав 66 досліджень щодо проведення СЛІТ у пацієнтів з алергічним ринітом, у яких щонайменше 80% учасників також мали алергічну астму, було зроблено висновок, що додавання до лікування СЛІТ може знижувати ризик загострень астми, які потребують застосування ОКС або візитів до закладів охорони здоров'я (низька сила доказів), але лише в одному дослідженні за участю дорослих і одному дослідженні за участю дітей повідомлялося про вплив на візити до закладів охорони здоров'я[460]. Згідно з результатами систематичного огляду 2023 р., що був сфокусований на пацієнтах (переважно дорослих) з алергічним ринітом та астмою, проведення СЛІТ було пов'язане з суттєвим зменшенням симптомів астми порівняно з плацебо, але не впливало на необхідну дозу ІКС, FeNO, функцію легень або безпосередні витрати на лікування[461].

СЛІТ з використанням екстракту алергенів пилових кліщів. У настановах Європейської академії алергології та клінічної імунології (European Academy of Allergy & Clinical Immunology, EAACI) СЛІТ із використанням екстракту алергенів пилових кліщів рекомендована як додаткове лікування для дорослих із контрольованою або частково контрольованою алергічною астмою, спричиненою алергією на пилових кліщів[454]. За даними подальшого систематичного огляду, додавання стандартизованої СЛІТ із використанням екстрактів алергенів пилових кліщів до лікування сприяло зниженню дози ІКС в одному РКД і зменшенню симптомів астми у двох РКД, проте послідовного впливу на загострення в підлітків і дорослих із добре або частково контрольованою астмою виявлено не було[453]. Окремі дані щодо підлітків

відсутні, але немає підстав припускати, що ефективність та/або безпечність СЛІТ у цій категорії пацієнтів відрізнялися би від її ефективності та/або безпечності у дорослих.

СЛІТ з використанням екстракту алергенів амброзії. У дітей з алергічним ринокон'юнктивітом та астмою, сенсибілізованих до амброзії, СЛІТ з використанням екстракту алергенів зменшувала використання БАКД та кількість нічних пробуджень під час піку сезону амброзії[462].

Безпечність

За даними РКД, частота серйозних несприятливих подій, пов'язаних зі СЛІТ, оцінюється на рівні ≤ 1% (помірна якість доказів)[460]; були зареєстровані рідкісні випадки анафілаксії, що потребували введення епінефрину[453]. У дослідженні в умовах реальної клінічної практики частота серйозних несприятливих подій була нижчою в пацієнтів, які отримували СЛІТ, порівняно з пацієнтами, які отримували ПШІТ[463]. Несприятливі події, спричинені СЛІТ з інгаляційними алергенами, переважно обмежуються симптомами з боку ротової порожнини й шлунково-кишкового тракту та зазвичай є транзиторними й легкими[460, 464–467].

Поради

Розглядайте можливість проведення СЛІТ з використанням екстракту алергенів пилових кліщів у дорослих пацієнтів або підлітків, сенсибілізованих до пилових кліщів, зі стійкими симптомами астми попри терапію ІКС у дозах від низьких до середніх лише за умови, що значення $ОФВ_1$ > 70% прогнозованого (рівень доказів В).

У дітей з астмою, сенсибілізованих до амброзії, розгляньте можливість проведення СЛІТ до початку та протягом сезону амброзії за умови, що значення $ОФВ_1 \geq 80\%$ прогнозованого. Наразі даних для надання рекомендацій щодо застосування СЛІТ із використанням екстракту алергенів пилових кліщів у дітей з астмою недостатньо.

Як і у випадку будь-якого лікування, потенційну користь СЛІТ для окремих пацієнтів потрібно обговорювати в рамках процесу спільного ухвалення рішень та ретельно зважувати з урахуванням ризику несприятливих подій і витрат для пацієнта й системи охорони здоров'я.

ВАКЦИНАЦІЯ

Грип

Вірус грипу є причиною суттєвої захворюваності та смертності в загальній популяції, а також сприяє деяким раптовим загостренням астми. У 2020 р. – першому році пандемії COVID-19 – багато країн повідомили про зниження рівня захворюваності на грип, імовірно, завдяки запровадженим через пандемію правилам щодо миття рук, носіння масок і соціального/фізичного дистанціювання[468, 469].

Ризик інфікування грипом можна знизити за допомогою щорічної вакцинації. У систематичному огляді рандомізованих контрольованих (плацебо-контрольованих) досліджень вакцинації проти грипу, проведеному в 2013 р., не

було виявлено зменшення кількості загострень астми[470], але такі дослідження не проводилися з 2001 р. Результати систематичного огляду та мета-аналізу 2017 р., які охоплювали спостережні дослідження з широким спектром варіантів дизайну, свідчать про те, що вакцинація проти грипу знижує ризик загострень астми, але для більшості досліджень не можна виключити упередженість[471]. Доказів збільшення кількості загострень астми після вакцинації проти грипу порівняно з плацебо немає[471]. У систематичному огляді досліджень за участю людей віком 2–49 років із легкою та помірною астмою не було виявлено суттєвих занепокоєнь щодо безпечності або підвищеного ризику розвитку результатів, пов'язаних з астмою, після імунізації проти грипу живою атенуйованою вірусною вакциною[472].

Респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ)

Респіраторно-синцитіальна інфекція (РСІ) призводить до ураження нижніх дихальних шляхів у немовлят, включно з бронхіолітом і пневмонією. РСВ також спричиняє інфекції нижніх дихальних шляхів у дітей старшого віку та дорослих і може призводити до загострення астми. Діти та люди старшого віку частіше мають тяжкий перебіг РСІ. Вакцини проти РСІ запобігають гострій респіраторній інфекції, спричиненій РСВ; ад'ювантна вакцина, що містить субодиницю РСВ, знижує ризик ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів у дорослих віком 60 років і старше, у тому числі тих, хто має супутні захворювання, такі як астма[473, 474].

Інші вакцини

Люди з астмою, особливо діти та люди старшого віку, мають вищий ризик пневмококової інфекції[475]. Вакцина проти пневмококової інфекції захищає від її інвазивної форми, але сама по собі астма не є специфічним показанням для вакцинації[476]. Кашлюк може спричиняти або імітувати загострення астми, а вакцинація проти кашлюку знижує ризик його тяжкого перебігу, але докази щодо безпечності та ефективності вакцин у запобіганні загостренням астми у дорослих (необхідні для надання рекомендацій для пацієнтів з астмою) обмежені.

Поради

Рекомендуйте пацієнтам із астмою помірної тяжкості та тяжкою астмою вакцинуватися проти грипу щороку або принаймні в періоди, коли рекомендується вакцинація загального населення (рівень доказів С). Дотримуйтесь місцевого календаря імунізації.

Рекомендуйте вакцинацію проти пневмококової інфекції, кашлюку, грипу, РСІ і COVID-19 дітям, дорослим і людям старшого віку з астмою відповідно до місцевого календаря імунізації.

Ознайомтеся з місцевими рекомендаціями щодо введення різних вакцин в один день.

ІНШІ МЕТОДИ ТЕРАПІЇ

Бронхіальна термопластика

Бронхіальна термопластика – це потенційний варіант лікування на кроці 5 у деяких країнах для дорослих пацієнтів, астму яких не вдається контролювати

попри оптимізовані схеми терапії та направлення до спеціалізованого центру для лікування астми (рівень доказів B). Бронхіальна термопластика передбачає оброблення дихальних шляхів локалізованими радіочастотними імпульсами під час трьох окремих сеансів бронхоскопії[157]. Цей метод лікування пов'язаний із суттєвим ефектом плацебо[157]. У пацієнтів, які отримували високі дози ІКС-БАТД, бронхіальна термопластика була пов'язана зі збільшенням кількості загострень астми протягом 3-місячного періоду лікування та подальшим зменшенням кількості загострень, але не мала позитивного впливу на функцію легень або симптоми астми порівняно з контрольною групою, у якій проводили процедуру симуляції[157]. Під час тривалого подальшого спостереження за деякими пацієнтами, які отримали лікування, було виявлено стійке зменшення кількості загострень порівняно з показниками до лікування[477]. Однак існує потреба в довшому подальшому спостереженні за більшими когортами пацієнтів для порівняння ефективності та безпечності, у тому числі в контексті функції легень, як у групі активного лікування, так і в групі симуляції.

Поради

Для дорослих пацієнтів, астму яких не вдається контролювати попри оптимізовані схеми терапії та направлення до спеціалізованого центру з астми, а також для пацієнтів, які не мають доступу до біологічної терапії або не відповідають критеріям для її застосування, бронхіальна термопластика є потенційним варіантом лікування на кроці 5 у деяких країнах (рівень доказів B).

Необхідно ретельно добирати пацієнтів для цієї процедури. Кількість проведених досліджень невелика; люди з хронічним синуситом, частими інфекціями органів грудної клітки або $ОФВ_1$ < 60% від прогнозованого значення були виключені з опорного плацебо-контрольованого дослідження; крім того, перед проведенням бронхіальної термопластики у пацієнтів не було оптимізовано поточне лікування астми.

Бронхіальну термопластику потрібно проводити у дорослих із тяжкою астмою лише в межах незалежного систематичного реєстрового дослідження, схваленого наглядовою радою організації, або клінічного дослідження, щоб можна було отримати додаткові докази ефективності та безпечності процедури[183].

Вітамін D

У кількох перехресних дослідженнях було виявлено, що низький рівень вітаміну D в сироватці крові пов'язаний із погіршенням функції легень, вищою частотою загострень і зниженням відповіді на кортикостероїди[478]. Прийом добавок із вітаміном D може зменшити частоту загострень астми, які потребують лікування системними кортикостероїдами, або покращити контроль симптомів у пацієнтів з астмою та вихідним рівнем 25(OH)D менше ніж приблизно 25–30 нмоль/л[479, 480]. Докази високої якості того, що прийом добавок із вітаміном D забезпечує поліпшення контролю астми або зменшення кількості загострень, особливо в дітей дошкільного віку та людей із тяжкою астмою, відсутні[481].

5. Навчання самоконтролю астми з підтримкою та тренування навичок

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Як і люди з іншими хронічними захворюваннями, люди з астмою потребують навчання та тренування навичок, щоб належним чином контролювати її. Для ефективного самоконтролю астми необхідно налагодити партнерство між пацієнтом/його піклувальником і надавачем медичної допомоги.

Важливі компоненти спільного ухвалення рішень і навчання самоконтролю астми включають:

- Вибір найбільш відповідного інгалятора для лікування астми пацієнта: розгляньте доступні пристрої, їхню вартість, здатність пацієнта користуватися інгалятором після навчання, вплив на довкілля та задоволеність пацієнта
- Тренування навичок ефективного використання інгаляторів
- Заохочення дотримання режиму лікування, графіку візитів та інших рекомендацій в межах узгодженої стратегії лікування
- Отримання інформації щодо астми
- Навчання самоконтролю астми з підтримкою, що включає самомоніторинг симптомів або ПШВ, складання письмового плану дій, у якому пояснено, як розпізнавати та реагувати на погіршення перебігу астми, а також регулярний аналіз перебігу астми надавачем медичної допомоги або працівником у сфері охорони здоров'я з відповідною підготовкою.

Під час розроблення, персоналізації й оцінювання втручань із самоконтролю астми для різних культурних контекстів необхідно враховувати соціокультурні фактори[482].

ТРЕНУВАННЯ НАВИЧОК ЕФЕКТИВНОГО ВИКОРИСТАННЯ ІНГАЛЯТОРІВ

Введення лікарських засобів для лікування респіраторних захворювань шляхом інгаляції забезпечує високу концентрацію в дихальних шляхах, швидший початок дії та менше системних побічних ефектів, ніж у разі системного введення. Однак правильне користування інгалятором – це навичка, якої необхідно навчатися та яку потрібно тренувати, щоб досягти ефективного введення лікарського засобу.

Неналежна техніка користування інгалятором призводить до недостатнього контролю астми, підвищеного ризику загострень і збільшення кількості побічних ефектів[97]. Більшість пацієнтів (до 70–80%) неправильно користуються інгалятором. На жаль, багато надавачів медичної допомоги не можуть правильно продемонструвати, як користуватися інгаляторами, які вони призначають пацієнтам[483]. Більшість людей, які неправильно користуються інгаляторами, не знають про це. Не буває «ідеальних» інгаляторів – у пацієнтів можуть виникати проблеми з використанням будь-якого інгалятора. Кілька факторів, які варто

враховувати під час вибору інгалятора для конкретного пацієнта, описані нижче та у вставці 5-1.

Стратегії забезпечення ефективного використання інгаляторів підсумовані у вставці 5-2[484]. Ці принципи застосовуються до всіх типів інгаляторів. У пацієнтів, яким призначені ДАІ під тиском, використання спейсера покращує доставлення лікарських засобів у легені. У випадку ІКС спейсер також зменшує ймовірність місцевих побічних ефектів, таких як дисфонія та кандидоз ротової порожнини[485]. У разі застосування ІКС ризик розвитку кандидозу також можна зменшувати шляхом полоскання рота і спльовування після інгаляції.

Перевірка та коригування техніки користування інгалятором за допомогою стандартизованого контрольного списку займає лише 2–3 хвилини та забезпечує поліпшення контролю астми у дорослих[486, 487] і дітей старшого віку[484] (рівень доказів А). Фізична демонстрація має важливе значення для поліпшення техніки користування інгалятором[488]. Це найлегше зробити, якщо в надавача медичної допомоги є інгалятори з плацебо та спейсер. Після навчання техніка користування інгалятором згодом погіршується, тому перевірки та повторне тренування необхідно проводити регулярно. Це особливо важливо для пацієнтів із поганим контролем симптомів або загостреннями в анамнезі. Прикріплення до інгалятора графічного зображення[489, 490] або списку з кроками, які передбачає інгаляція[491], значно підвищує шанс подальшого дотримання правильної техніки під час контрольних візитів. Фармацевти, медичні сестри/брати та працівники у сфері охорони здоров'я, які не мають відповідної спеціалізації, однак пройшли необхідну підготовку, можуть проводити високоефективне навчання пацієнтів навичкам користування інгаляторами[484, 492–494].

СПІЛЬНЕ УХВАЛЕННЯ РІШЕНЬ ЩОДО ВИБОРУ ІНГАЛЯТОРА

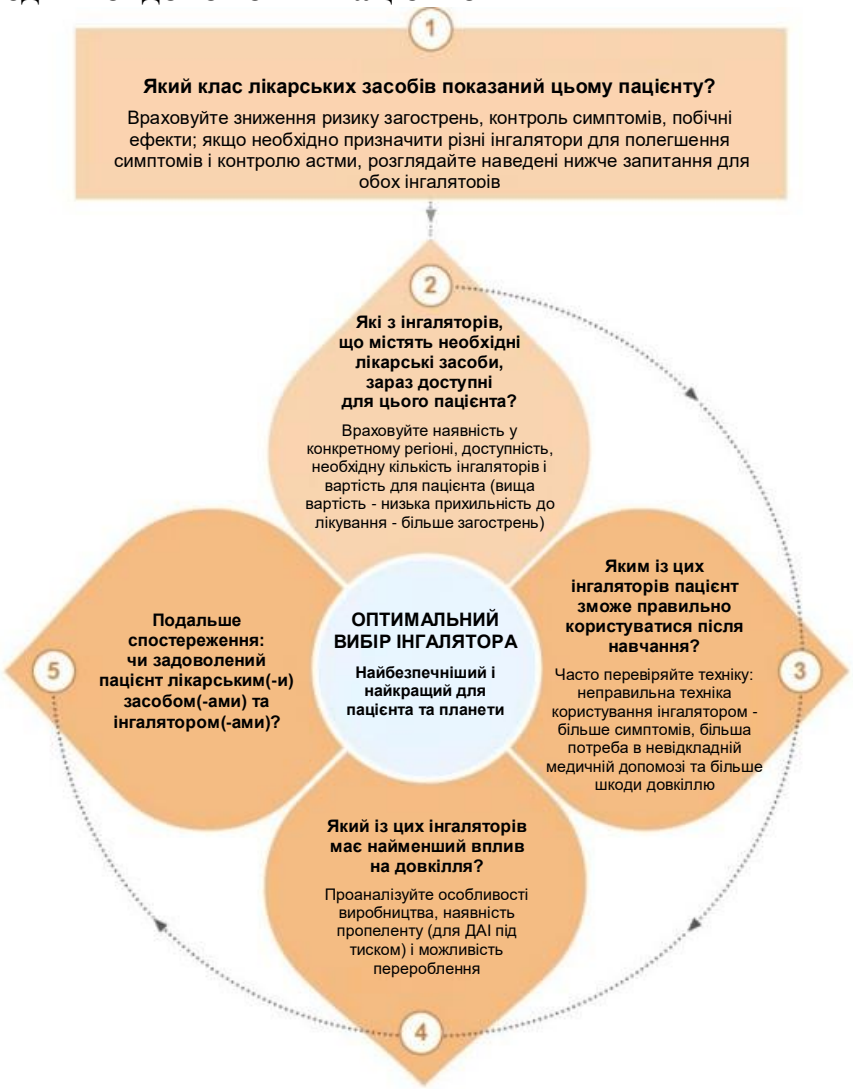
У всьому світі є безліч різних пристроїв для інгаляційного введення лікарських засобів, включно з ДАІ під тиском, СПІ, інгаляторами «м'якого туману» та небулайзерами, хоча вибір інгаляторів для кожного класу лікарських засобів у будь-якій країні часто обмежений. Крім того, у всьому світі реалізуються ініціативи, спрямовані на розширення доступу до інгаляторів, що містять ІКС, для людей з астмою, з метою зниження ризику тяжких загострень і смертності від астми. Оскільки такі інгалятори стають загальнодоступними, не менш важливий пріоритет – організувати навчання пацієнтів/піклувальників з правильного користування інгаляторами.

Також зростає інтерес до зменшення впливу астми та її лікування (рутинного і невідкладного) на довкілля, включно з впливом на довкілля процесів виробництва й утилізації інгаляторів, а також впливом пропелентів, які містяться в ДАІ під тиском, що є найпоширенішими інгаляторами у світі[495-497]. Стратегії зменшення такого впливу включають перероблення інгаляторів і розроблення пропелентів, які менше забруднюватимуть довкілля.

У всіх вікових групах вибір правильного інгалятора для конкретного пацієнта має критично важливе значення в лікуванні астми не тільки для зменшення тягаря симптомів, але й для зменшення потреби в невідкладній

медичній допомозі та госпіталізації, які мають ще більший вплив на довкілля, ніж використання ДАІ під тиском[498, 499].

Вставка 5-1. Спільне ухвалення рішень щодо вибору інгаляторів надавачем медичної допомоги і пацієнтом



ДАІ під тиском: дозувальний аерозольний інгалятор під тиском.

Вставка 5-2. Вибір та ефективне використання інгаляторів

ВИБІР

- Перед призначенням лікарського засобу виберіть відповідний інгаляторний пристрій для пацієнта. Розгляньте бажані лікарські засоби (вставка 4-6 та вставка 4-12), доступні пристрої, навички пацієнта, вплив на навколишнє середовище та вартість (див. вставку 5-1).
- Якщо доступні різні варіанти, заохочуйте пацієнта брати участь у виборі.
- Для ДАІ використання спейсера покращує доставку та (з ІКС) знижує ймовірність побічних ефектів.
- Переконайтеся, що немає фізичних бар'єрів, таких як артрит, які обмежують використання інгалятора.

- Уникайте використання різних типів інгаляторів, де це можливо, щоб уникнути плутанини.

ПЕРЕВІРКА

- Перевіряйте техніку інгаляції за будь-якої можливості.
- Попросіть пацієнта показати вам, як він використовує свій інгалятор (а не просто запитуйте, чи він знає, як ним користуватися).
- Визначте будь-які помилки, використовуючи контрольний список для конкретного пристрою.

КОРИГУВАННЯ

- Покажіть пацієнтові, як правильно використовувати пристрій, за допомогою фізичної демонстрації, наприклад, за допомогою інгалятора плацебо.
- Перевірте техніку інгаляції ще раз, звертаючи увагу на проблемні етапи. Вам може знадобитися повторити цей процес 2-3 рази протягом одного сеансу, щоб пацієнт опанував правильну техніку[486].
- Розгляньте альтернативний пристрій лише тоді, коли пацієнт не може правильно використовувати інгалятор після кількох повторень навчання.
- Часто перевіряйте ще раз техніку інгаляції. Після початкового навчання помилки часто повторюються протягом 4-6 тижнів[501].

ПІДТВЕРДЖЕННЯ

- Лікарі повинні вміти демонструвати правильну техніку для кожного інгалятора, який вони призначають.
- Фармацевти та медсестри можуть забезпечити високоефективне навчання навичкам інгаляції[492, 493].

Вибір лікарських засобів, інгалятора та типу пристрою

Під час спільного ухвалення рішення про вибір інгалятора для конкретного пацієнта необхідно враховувати декілька факторів (вставка 5-1), починаючи з вибору власне лікарського засобу.

- *Який(-і) клас(-и) лікарських засобів або окремий(-і) лікарський(-і) засіб (засоби) показаний(-і) пацієнту для полегшення та контролю симптомів і запобігання загостренням астми?* Підхід, описаний у Шляху 1 GINA (вставка 4-3), є пріоритетним, оскільки використання ІКС-формотеролу як протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів знижує ризик тяжких загострень і необхідності звернення за невідкладною медичною допомогою порівняно з застосуванням БАКД. Підхід, описаний у Шляху 1, також дає змогу уникнути ризиків, пов’язаних із надмірним застосуванням БАКД, і забезпечує можливість простого коригування схеми лікування на всіх кроках шляхом застосування одного лікарського засобу як для полегшення симптомів, так і проведення лікування ІКС. У більшості досліджень щодо застосування ІКС-формотеролу в режимі MART та у всіх дослідженнях щодо застосування ІКС-формотеролу тільки за потреби використовували СПІ.
- *Які інгалятори з цими лікарськими засобами доступні для пацієнта?* Вибір пристроїв для введення певного класу лікарських засобів у кожній країні

часто обмежений. Враховуйте наявність у конкретному регіоні, доступність і вартість для пацієнта. Якщо необхідно застосовувати більше ніж один лікарський засіб, краще використовувати один інгалятор (комбіновану лікарську форму), ніж декілька. Також зважайте на вік пацієнта: більшість дітей віком ≤ 5 років і деякі пацієнти старшого віку не можуть використовувати СПІ, тож таким пацієнтам потрібно рекомендувати ДАІ зі спейсерами.

• *Чи зможе пацієнт правильно користуватися доступним(-и) інгалятором(-ами) після навчання?* Потенційні фактори, які впливають на це, – фізична вправність, координація рухів, потік повітря на вдиху та когнітивний статус. Різні типи інгаляторів потребують різної техніки інгаляції, тому бажано уникати призначення ДАІ та СПІ одному пацієнту. Неправильна техніка користування інгалятором підвищує ризик тяжких загострень астми.

• *Які наслідки для довкілля має користування доступним(-и) інгалятором(-ами)?* Цей критерій віднедавна відіграє важливу роль у виборі інгалятора; особливу увагу варто приділяти викидам вуглецю через наявність пропеленту в ДАІ, а також впливу на довкілля виробництва інгаляторів і їх потенційної утилізації. Лікарі мають усвідомлювати можливий додатковий тягар «екологічної провини», який може знижувати прихильність до лікування та підвищувати ризик загострень.

• *Чи задоволений пацієнт лікарським засобом та інгалятором?* Найкращим інгалятором для кожного пацієнта, імовірно, буде той, якому він віддає перевагу і яким він може правильно користуватися, оскільки це сприяє прихильності до лікування та знижує ризик загострень і побічних ефектів.

Під час подальшого спостереження аналізуйте контроль симптомів, наявність загострень астми та побічних ефектів, а також здатність пацієнта правильно користуватися інгалятором(-ами); в ідеалі такий аналіз потрібно проводити під час кожного візиту.

ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ДОТРИМАННЯ ІНШИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

Виявлення низької прихильності до лікування

Низька прихильність – це недотримання пацієнтом лікування, погодженого пацієнтом і надавачем медичної допомоги. Зростає усвідомлення важливості проблеми низької прихильності до лікування хронічних захворювань, а також потенціалу для розроблення втручань для покращення прихильності[502]. Приблизно 50% дорослих і дітей, які отримують довготривалу терапію астми, принаймні час від часу не застосовують лікарські засоби відповідно до інструкцій лікаря[198].

У клінічній практиці низьку прихильність до лікування можна виявити за допомогою емпатичної бесіди з пацієнтом, що включає запитання про прихильність до лікування, визнання ймовірності неповної прихильності та мотивування до відкритого обговорення. Приклади див. у вставці 5-3. Перевірка дати останнього виписаного рецепта або дати на інгаляторі може допомогти виявити низьку прихильність до лікування. У деяких системах охорони здоров’я

у виявленні пацієнтів, які мають низьку прихильність до лікування, можуть допомагати фармацевти шляхом моніторингу записів про видавання лікарських засобів. Електронний моніторинг користування інгаляторами також використовується в клінічній практиці для виявлення низької прихильності до лікування в пацієнтів з астмою, яка складно піддається лікуванню[184, 185].

У клінічних дослідженнях, націлених на оцінювання факторів, які сприяють низькій прихильності до лікування, методи вимірювання прихильності охоплюють використання коротких поведінкових опитувальників щодо прихильності до лікування, аналіз записів про видавання лікарських засобів, підрахунок застосованих доз або таблеток, електронний моніторинг користування інгаляторами[503, 504] і кількісне визначення концентрації лікарських засобів в організмі (напр., преднізолону)[505].

У пацієнтів з астмою, яка складно піддається лікуванню, тест на зниження рівня FeNO (додавання високих доз ІКС до звичайного лікування протягом 1 тижня) може допомогти виявити, коли високий рівень FeNO зумовлений низькою прихильністю до лікування (разом із неправильною технікою користування інгалятором або без неї), і відрізнити цю проблему від порівняно рефрактерного до кортикостероїдів запалення 2 типу[236, 506]. Майже у двох третин дорослих із неконтрольованою астмою та високим рівнем FeNO попри призначення високих доз ІКС-БАТД рівень FeNO значно знижувався протягом тижня застосування високих доз ІКС (за результатами електронного моніторингу); рівень еозинофілів у крові також знижувався. У пацієнтів із позитивним результатом тесту на зниження рівня FeNO контроль симптомів астми та функція легень покращувалися в разі застосування середніх доз ІКС-БАТД за належної прихильності до лікування протягом одного місяця[236].

Фактори, що зумовлюють низьку прихильність до лікування

Щоб зрозуміти причини тієї чи іншої поведінки, пов’язаної з дотриманням медикаментозної терапії, важливо з’ясувати переконання та занепокоєння пацієнтів щодо астми та протиастматичних лікарських засобів. Зумовлювати низьку прихильність до лікування можуть як залежні, так і не залежні від пацієнта фактори (вставка 5-3). Фактори етнічної приналежності[507], грамотності в питаннях здоров’я[508, 509] і математичної грамотності[210] часто залишаються поза увагою. Пацієнти можуть бути стурбовані відомими побічними ефектами або уявною шкодою лікування[433, 510].

Вставка 5-3. Низька прихильність до призначеної підтримуючої терапії при астмі

Фактори, що сприяють низькій прихильності до лікування	Як визначити низьку прихильність до лікування у клінічній практиці
Фактори, пов'язані з застосуванням лікарських засобів /режимом лікування Труднощі з використанням інгалятора (наприклад, артрит)	Пацієнтам, яким призначено підтримуючу терапію, поставте емпатичне питання. Визнайте ймовірність неповної прихильності до лікування та

Обтяжливий режим (наприклад, застосування кілька разів на день) Кілька різних інгаляторів **Ненавмисна низька прихильність до лікування** Нерозуміння інструкцій Забудькуватість Відсутність щоденної рутини Вартість **Навмисна низька прихильність до лікування** Сприйняття того, що лікування не потрібне Заперечення чи гнів щодо астми чи її лікування Необґрунтовані очікування Побоювання з приводу побічних ефектів (реальні чи уявні) Невдоволення надавачами медичних послуг Стигматизація Культурні чи релігійні проблеми Вартість	заохочуйте відкрите неупереджене обговорення. Приклади: *«Багато пацієнтів не використовують свій інгалятор так, як наказано. За останні 4 тижні, скільки днів на тиждень ви його застосовували? Варіанти відповіді: взагалі не застосовували, 1, 2, 3 або більше днів на тиждень?»*[495] *«Вам легше пам'ятати про свій інгалятор вранці чи ввечері?»* Перевірте використання лікарських засобів: • Перевірте дату відпуску останнього рецепта. • Перевірте дату та лічильник доз на інгаляторі. • У деяких системах охорони здоров'я частота призначення та відпуску лікарських засобів може контролюватись в електронному вигляді лікарями та/або фармацевтами. • Докладнішу інформацію див. в оглядових статтях[189, 496].
Приклади успішних втручань щодо підвищення прихильності до лікування	
Спільне прийняття рішень щодо вибору лікарських засобів або дозування[200, 203]. Нагадування про інгалятор, як проактивні, так і у випадку пропущених доз[513-515]. Призначення ІКС низької дози один раз на день замість двох[516]. Домашні візити в межах комплексної програми лікування астми, які проводить медсестра з астми[517]. Електронний моніторинг дотримання лікування з наданням зворотного зв’язку пацієнтам[518]. Систематичний огляд показав, що мультидисциплінарна допомога, яка включає індивідуальні консультації та цифрові комунікаційні інструменти, забезпечує найбільшу користь для покращення прихильності до лікування[519].	

Втручання, які покращують прихильність до лікування в пацієнтів з астмою

Дуже мала кількість втручань, які впливають на прихильність до лікування, були комплексно досліджені за участю пацієнтів з астмою. Деякі приклади успішних втручань, які були описані в публікаціях, наведені нижче.

- Спільне ухвалення рішень щодо вибору лікарського засобу/дози покращувало прихильність до лікування та його результати в пацієнтів з астмою[200].
- Електронні нагадування про застосування інгалятора (як проактивні, так і після пропуску доз) покращували прихильність до лікування[513–515] і потенційно зменшували кількість загострень і використання ОКС[513–515, 520, 521].
- Візити медичних сестер/братів додому до пацієнтів з астмою з бідних кварталів у межах комплексної програми боротьби з астмою сприяли поліпшенню прихильності таких пацієнтів до лікування та зменшенню кількості отримуваних ними курсів преднізону протягом наступних кількох місяців[517].
- Надання лікарям інформації про прихильність до лікування не покращувало показники застосування ІКС серед пацієнтів з астмою, якщо лікарі не вивчали інформацію про застосування лікарських засобів їхніми пацієнтами[522].
- Впровадження автоматизованої програми розпізнавання голосу з повідомленнями, що спрацьовували, коли запас лікарського засобу добігав кінця або зовсім вичерпувався, в організації медичного забезпечення сприяло поліпшенню прихильності до лікування ІКС порівняно зі звичайною практикою, але не вплинуло на звернення за невідкладною допомогою[523].
- В одному дослідженні застосування учнями з астмою підтримувальної терапії під безпосереднім спостереженням у школі в поєднанні з наглядом із використанням технологій телемедицини було пов’язане зі збільшенням кількості днів без симптомів і зменшенням кількості звернень за невідкладною допомогою порівняно зі звичайним лікуванням[524].
- У пацієнтів з астмою, яка складно піддається лікуванню, електронний моніторинг застосування інгалятора зі зворотним зв’язком щодо прихильності до лікування та техніки інгаляції сприяв поліпшенню прихильності до лікування та зменшенню потреби в інтенсифікації лікування[518].

Цифрові втручання для забезпечення прихильності до лікування

Згідно з результатами огляду даних Кокранівської бібліотеки 2022 р., різноманітні цифрові втручання покращували прихильність до застосування лікарських засобів для контролю астми, особливо в людей із низькою прихильністю до лікування, зменшували кількість загострень і покращували контроль астми в дослідженнях тривалістю до 2 років за участю дорослих і дітей[520]. Електронний моніторинг користування інгаляторами[521] та надсилання текстових повідомлень на телефон видаються ефективними. Про шкоду, пов’язану з такими технологіями, не повідомлялося. Вплив цифрових втручань на якість життя, функцію легень та позапланове користування послугами у сфері охорони здоров’я залишається незрозумілим.

Покращення прихильності до підтримувальної терапії з використанням лікарських засобів, що містять ІКС, не завжди забезпечує поліпшення клінічних результатів[525]. Необхідні подальші дослідження стратегій забезпечення прихильності до лікування, які можливо впровадити на рівні первинної медичної допомоги.

ОТРИМАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ЩОДО АСТМИ

Хоча навчання важливе для пацієнтів з астмою будь-якого віку, необхідні інформація та тренування навичок можуть відрізнятися для кожного пацієнта, як і здатність або готовність брати на себе відповідальність. Усі люди потребують отримання певної базової інформації й опанування базових навичок, але навчання переважно має бути персоналізованим і проводитися протягом кількох сесій або етапів.

У випадку дітей молодшого віку навчання з питань астми буде націлене на їхніх батьків/піклувальників, але самих дітей також можна навчати простим навичкам самоконтролю астми. Підлітки можуть мати особливі труднощі з прихильністю до лікування; для них може бути корисним навчання в групах підтримки за принципом «рівний-рівному» на додаток до навчання, яке проводить надавач медичної допомоги[526]. Зазвичай це комплексні втручання, щодо яких були проведені лише поодинокі дослідження. Регіональні особливості та етап розвитку підлітка можуть впливати на результати навчання за такими програмами[527].

Ключові особливості та компоненти програми навчання з питань астми наведені у вставці 5-4. Ізольоване отримання інформації покращує знання, але не результати лікування астми[528]. Для закріплення позитивних змін у поведінці може бути необхідна соціальна та психологічна підтримка; опанування практичних навичок необхідне для ефективного застосування лікарських засобів. Під час первинної консультації усну інформацію необхідно доповнювати письмовою або ілюстрованою[529, 530] інформацією про астму та її лікування. Працівник у сфері охорони здоров’я має рекомендувати пацієнтам і членам їхніх сімей записувати будь-які запитання щодо астми та її лікування і виділяти час для відповіді на них.

Навчання та тренінги з питань астми як для дорослих, так і для дітей можуть ефективно проводити різні надавачі медичної допомоги, у тому числі фармацевти та медичні сестри/брати (рівень доказів А)[492, 493, 531, 532]. Працівники у сфері охорони здоров’я, які не мають відповідної спеціалізації, однак пройшли необхідну підготовку (також відомі як працівники у сфері охорони здоров’я на рівні громади), можуть проводити навчання щодо визначених аспектів допомоги при респіраторних захворюваннях, наприклад, самоконтролю астми. Було виявлено, що навчання з питань астми, яке проводять працівники у сфері охорони здоров’я, які не мають відповідної спеціалізації, однак пройшли необхідну підготовку, покращує результати пацієнтів і рівень користування послугами у сфері охорони здоров’я порівняно зі звичайною медичною допомогою[494, 533] і такою ж мірою, як і навчання під керівництвом медичних

сестер/братів на рівні первинної медичної допомоги (рівень доказів B)[534]. Ці дані свідчать про необхідність проведення додаткових досліджень для оцінювання застосовності такого навчання в інших умовах і популяціях.

Пацієнтів можна заохочувати звертатися до національних або місцевих організацій пацієнтів для отримання підтримки за принципом «рівний-рівному», інформації та пацієнт-орієнтованих ресурсів.

Вставка 5-4. Інформування про астму

Ціль: Надати людині з астмою, її сім'ї та іншим особам, які здійснюють догляд, відповідну інформацію та навчання для лікування астми у партнерстві з надавачами медичних послуг	
Підхід	**Теми для включення**
Зосередьтеся на розвитку партнерства. Вважайте, що це безперервний процес. Надавайте інформацію. Адаптуйте підхід до рівня медичної грамотності пацієнта (вставка 3-1). Повністю обговоріть очікування, страхи та побоювання. Розробіть спільні цілі.	Діагностика астми. Обґрунтування лікування та відмінності між лікарськими засобами для полегшення симптомів та підтримуючою терапією (якщо призначено). Потенційні побічні ефекти лікарських засобів. Профілактика симптомів та загострень: важливість протизапального лікування. Як розпізнати погіршення астми та які заходи вжити; як і коли звертатися за медичною допомогою. Управління супутніми захворюваннями.

НАВЧАННЯ ПАЦІЄНТІВ САМОКОНТРОЛЮ АСТМИ З ПІДТРИМКОЮ

Самоконтроль астми з підтримкою може передбачати різний ступінь незалежності – від самоконтролю під керівництвом пацієнта до самоконтролю під керівництвом лікаря. У випадку самоконтролю астми під керівництвом пацієнта зміни вносять самі пацієнти відповідно до попередньо складеного письмового плану дій без необхідності попереднього звернення до надавача медичної допомоги. У випадку самоконтролю астми під керівництвом лікаря пацієнти також мають письмовий план дій, але ухвалення більшості важливих рішень щодо лікування вони доручають лікарю в рамках планової або позапланової консультації.

Важливі компоненти ефективного навчання самоконтролю астми з підтримкою[201]:

- Самомоніторинг симптомів та/або ПШВ

- Письмовий план дій, у якому пояснено, як розпізнавати та реагувати на погіршення перебігу астми
- Регулярний аналіз контролю і лікування астми в пацієнта й опанування ним відповідних навичок надавачем медичної допомоги.

Навчання самоконтролю астми, яке охоплює ці компоненти, значно знижує пов'язану з астмою захворюваність як серед дорослих (рівень доказів А)[201, 494, 535], так і серед дітей (рівень доказів А)[202, 535]. Його користь включає зменшення на одну - дві третини кількості випадків госпіталізації, пов'язаних з астмою, звернень до відділення екстреної медичної допомоги та незапланованих візитів до лікаря чи клініки, пропущених робочих/навчальних днів і нічних пробуджень[201]. Підраховано, що реалізація програми самоконтролю для 20 пацієнтів дає змогу запобігти 1 випадку госпіталізації, а успішне завершення такої програми 8 пацієнтами дає змогу запобігти 1 зверненню до відділення екстреної медичної допомоги[201, 536]. Менш інтенсивні втручання, які передбачають навчання самоконтролю астми без складання письмового плану дій, є менш ефективними[537], а тільки надання інформації є зовсім неефективним[528]. Результати систематичного мета-огляду 270 РКД самоконтролю астми з підтримкою підтвердили, що він забезпечує зменшення кількості незапланованих звернень за медичною допомогою, покращує контроль астми, може бути застосований у широкому колі цільових груп і клінічних умов; водночас він не збільшує витрати на охорону здоров'я (рівень доказів А)[535].

Самомоніторинг симптомів та/або ПШВ

Пацієнтів/їхніх піклувальників потрібно навчати відстежувати симптоми (з веденням щоденника або без нього), розпізнавати, коли симптоми починають погіршуватися, і діяти відповідним чином за потреби.

Моніторинг ПШВ може бути корисним у випадках, зазначених нижче.

- У межах короткострокового моніторингу:
  - Після загострення, для моніторингу покращення стану
  - Після змін у лікуванні, як допоміжний інструмент оцінювання відповіді пацієнта на такі зміни
  - Коли симптоми видаються занадто інтенсивними (для об'єктивного підтвердження ступеня порушення функції легень)
  - Як допоміжний інструмент визначення професійних або побутових тригерів, які погіршують контроль астми
- У межах довгострокового моніторингу:
  - Для більш раннього виявлення загострень, переважно в пацієнтів із поганим сприйняттям обмеження потоку повітря[159]
  - У пацієнтів із раптовими тяжкими загостреннями в анамнезі
  - У пацієнтів з астмою, яку складно контролювати, або тяжким перебігом астми.

У разі здійснення моніторингу ПШВ використання стиснутого по горизонталі шаблону для побудови кривої ПШВ (відображає показники за 2 місяці на сторінці альбомного формату) дає змогу точніше ідентифікувати погіршення перебігу астми, ніж інші варіанти кривої[182]. Один із таких шаблонів

можна завантажити за посиланням: www.woolcock.org.au/resources/asthma-peak-flow-chart.

Зростає інтерес до моніторингу астми онлайн або по телефону. З огляду на наявні результати досліджень, імовірно, максимальну користь від такого моніторингу отримають пацієнти з тяжким перебігом астми (рівень доказів B)[538].

Письмові плани дій щодо астми

Індивідуально складений письмовий план дій щодо астми є інструкцією щодо коригування лікування в короткостроковій перспективі у відповідь на зміни симптомів та/або ПШВ. У ньому також описано, як і коли потрібно звертатися за медичною допомогою[539, 540]. Письмові плани дій включають друковані, цифрові або ілюстровані плани (тобто інструкції в письмовій формі).

Позитивний вплив навчання самоконтролю на пов'язану з астмою захворюваність є суттєвішим у дорослих, коли плани дій передбачають як перехід на вищий крок в лікуванні ІКС, так і додавання ОКС; для планів, що складаються на основі ПШВ, більша користь спостерігається, коли вони базуються на особистому найкращому показнику ПШВ, а не на відсотку від прогнозованого значення (рівень доказів A)[540].

Ефективність навчання самоконтролю не залежить від того, чи пацієнти самостійно коригують медикаментозну терапію згідно з індивідуальним письмовим планом, чи це робить лікар (рівень доказів A)[537]. Тож пацієнти, які не опанували навички самоконтролю, можуть отримати користь від структурованої програми регулярного аналізу лікування медичним працівником.

Плани дій для пацієнтів, які застосовують БАКД для полегшення симптомів

Приклади шаблонів письмових планів дій для пацієнтів з астмою, які отримують лікування БАКД для полегшення симптомів, у тому числі для дорослих і дітей із низьким рівнем грамотності, можна знайти на вебсайтах різних організацій (наприклад, організації «Asthma UK», www.asthma.org.uk; Канадського товариства з питань астми (Asthma Society of Canada), www.asthma.ca; Канадської групи сімейних лікарів із питань захворювань дихальних шляхів (Family Physician Airways Group of Canada), www.fpagc.com; Національної ради Австралії з питань астми (National Asthma Council Australia), www.nationalasthma.org.au) і в наукових публікаціях[541, 542].

План дій для пацієнтів, які застосовують ІКС-формотерол за потреби для полегшення симптомів

Пацієнтам, які застосовують ІКС-формотерол за потреби як лікарський засіб для полегшення симптомів у межах Шляху 1 GINA, необхідний план дій іншого типу, оскільки першим заходом у разі погіршення перебігу астми є збільшення дози ІКС-формотеролу за потреби, а не застосування БАКД та/або інтенсифікація підтримувальної терапії. Приклад такого індивідуалізованого шаблону можна знайти в оглядовій статті про практичне застосування режиму MART[327]. Схожий шаблон плану дій можна використовувати для пацієнтів, які застосовують ІКС-формотерол тільки за потреби[328].

Надавачі медичної допомоги мають ознайомитися з планами дій, які відповідають вимогам місцевої системи охорони здоров'я, доступним варіантам

лікування, а також культурному контексту та рівню грамотності пацієнтів. Детальна інформація про специфічні заходи з коригування лікування, які можуть бути рекомендовані в письмових планах дій щодо астми, наведена в розділі 9 (вставка 9-2).

РЕГУЛЯРНИЙ АНАЛІЗ ЛІКУВАННЯ НАДАВАЧЕМ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ АБО ПРАЦІВНИКОМ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я З ВІДПОВІДНОЮ ПІДГОТОВКОЮ

Третім компонентом ефективного навчання самоконтролю астми є регулярний аналіз лікування надавачем медичної допомоги або працівником у сфері охорони здоров'я з відповідною підготовкою. Консультації в межах подальшого спостереження мають відбуватися через регулярні проміжки часу. Регулярний аналіз має включати зазначені нижче кроки.

- **З'ясуйте в пацієнта, чи є в нього запитання або занепокоєння**
  - Обговоріть проблеми та за потреби проведіть додаткове навчання.
  - За можливості направте пацієнта до працівника, який отримав підготовку щодо навчання пацієнтів із питань астми.
- **Оцініть контроль астми, фактори ризику загострень і супутні захворювання**
  - Проаналізуйте рівень контролю симптомів і фактори ризику в пацієнта (вставка 2-2).
  - Запитайте про загострення, щоб виявити фактори, які їх спричиняють, і чи була реакція пацієнта на загострення відповідною (наприклад, чи скористався пацієнт планом дій?).
  - Проаналізуйте симптоми або щоденник показників ПШВ пацієнта, якщо він його веде.
  - Оцініть супутні захворювання.
- **Оцініть проблеми, пов'язані з лікуванням**
  - Перевірте, як пацієнт користується інгалятором, виправте помилки та повторно перевірте техніку за потреби (вставка 5-2).
  - Оцініть прихильність до медикаментозної терапії та запитайте пацієнта, що заважає йому дотримуватися режиму лікування (вставка 5-3).
  - Запитайте про дотримання ним інших рекомендацій (наприклад, щодо відмови від куріння).
  - Перегляньте план дій та оновіть його, якщо рівень контролю або лікування астми змінилися[543].

Було доведено, що підказки для лікарів у форматі односторінкового документа покращують надання профілактичної допомоги дітям з астмою під час амбулаторних візитів[544] . Подальше спостереження за допомогою технологій телемедицини навряд чи принесе користь пацієнтам з астмою, яка добре контролюється на нижньому кроці лікування, проте може бути корисним для пацієнтів із тяжкою формою захворювання, які мають ризик госпіталізації[538].

ПРОГРАМИ ДЛЯ ДІТЕЙ НА БАЗІ ШКІЛ

У рамках систематичного огляду було виявлено, що навчальні програми на базі шкіл (переважно у США та Канаді), які охоплювали опанування навичок самоконтролю дітьми віком 5–18 років, були пов’язані зі зменшенням кількості звернень до відділень екстреної медичної допомоги на 30% та значущим зменшенням кількості випадків госпіталізації і днів зі зниженою активністю[545].

6. Ведення астми в пацієнтів із поліморбідністю та в окремих групах пацієнтів

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Поліморбідність – поширене явище в пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як астма. Важливо виявляти поліморбідність та надавати відповідну допомогу, оскільки вона призводить до погіршення якості життя, збільшення частоти користування послугами у сфері охорони здоров'я та кількості побічних ефектів медикаментозної терапії.

Деякі супутні захворювання, такі як риносинусит, ожиріння, тривожність та/або депресія, ГЕРХ, також можуть сприяти розвитку респіраторних симптомів, а деякі – погіршенню контролю астми. Такі стани або «ознаки, що піддаються коригуванню», необхідно лікувати/коригувати в межах комплексної персоналізованої допомоги.

У пацієнтів із задишкою або свистячими хрипами під час фізичного навантаження:

- Необхідно розрізняти бронхоконстрикцію, пов'язану із фізичним навантаженням, і симптоми, які виникають внаслідок ожиріння, недостатньої фізичної підготовки або спричинені іншими станами, такими як індукована обструкція гортані.
- Надавайте рекомендації щодо запобігання та усунення бронхоконстрикції, пов'язаної з фізичним навантаженням.
- За потреби рекомендуйте легеневу реабілітацію.

Усі підлітки та дорослі з астмою мають отримувати лікування ІКС для зниження ризику тяжких загострень. Їх необхідно застосовувати щодня або (альтернативний варіант для пацієнтів із легкою формою астми) за потреби для полегшення симптомів у комбінації ІКС-формотерол.

Направляйте пацієнтів з астмою, яка складно піддається лікуванню, і тяжкою астмою до спеціаліста або в заклад, який обслуговує пацієнтів із тяжкою астмою, після розв'язання поширених проблем, таких як помилки діагностики, неправильна техніка користування інгалятором, поточний вплив факторів довкілля та низька прихильність до лікування (див. розділ 8).

Якщо жінка з астмою вагітна або планує завагітніти, їй необхідно рекомендувати не припиняти лікування ІКС, оскільки загострення підвищують ризик несприятливих перинатальних наслідків. Переваги активного лікування астми під час вагітності за допомогою ІКС значно перевищують будь-які потенційні ризики, пов'язані із цими лікарськими засобами.

ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОЛІМОРБІДНІСТЮ

Поліморбідність – поширена проблема в пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як астма. Це явище пов'язане з погіршенням якості життя, підвищенням частоти користування послугами у сфері охорони здоров'я та виникнення побічних ефектів лікування[199]. Поліморбідність особливо поширена серед пацієнтів з астмою, яка складно піддається лікуванню, або

тяжкою астмою[99]. Важливим є активне лікування супутніх захворювань, таких як риносинусит, тривожність та/або депресія, ожиріння та ГЕРХ, оскільки вони також можуть сприяти посиленню респіраторних симптомів і призводити до взаємодії між лікарськими засобами. Деякі супутні захворювання також сприяють поганому контролю астми[546]. Наведені нижче поради стосуються деяких найпоширеніших супутніх захворювань у пацієнтів з астмою, але цей перелік не є вичерпним.

Ожиріння

Клінічні ознаки

Надлишкова вага або ожиріння є фактором ризику астми та свистячих хрипів у дітей, особливо в дівчаток[547]. У пацієнтів з ожирінням астму складніше контролювати[276, 548–550]. Це може бути пов'язано з іншим типом запалення дихальних шляхів, супутніми захворюваннями, такими як обструктивне апное сну та ГЕРХ, що додатково обтяжують перебіг астми, механічними або іншими ще не визначеними факторами. Крім того, задишка може виникати через недостатню фізичну підготовку та зменшення об'єму легень через абдомінальне ожиріння.

Діагностика

Розраховуйте та записуйте індекс маси тіла у всіх пацієнтів з астмою. Зважаючи на інші потенційні фактори, що можуть спричиняти задишку та свистячі хрипи в пацієнтів з ожирінням, важливо підтверджувати діагноз астми за допомогою об'єктивного вимірювання варіабельності потоку повітря на видиху (вставка 1-2). Астма більш поширена в пацієнтів з ожирінням, ніж у пацієнтів без ожиріння[79], але в пацієнтів з ожирінням можлива як гіпер-, так і гіподіагностика астми[55, 80]. Взаємозв'язок між біомаркерами запалення 2 типу в людей з ожирінням відсутній[22, 48].

Ведення випадків

Як і для решти пацієнтів з астмою, лікування ІКС украй важливе для пацієнтів з ожирінням (рівень доказів В), хоча відповідь на лікування в разі ожиріння може бути зниженою[276]. Зниження маси тіла необхідно додати до плану лікування пацієнтів з ожирінням та астмою (рівень доказів В). Тільки збільшення фізичних навантажень видається недостатнім (рівень доказів В)[283]. Зниження маси тіла може сприяти покращенню контролю астми, функції легень і стану здоров'я та зменшенню потреби в медикаментозному лікуванні в пацієнтів з ожирінням[278, 279], але дослідження, проведені для вивчення цього питання, зазвичай були невеликими, якість деяких досліджень – низькою, а втручання та результати варіювалися[277]. Найбільш значущі результати спостерігалися після баріатричної операції[280, 281, 551], але зниження маси тіла навіть на 5–10% може сприяти поліпшенню контролю астми та якості життя[283]. В одному дослідженні було виявлено значуще зменшення кількості загострень помірної тяжкості після 6 місяців терапії із застосуванням постійного позитивного тиску у дихальних шляхах у пацієнтів із супутнім обструктивним апное сну[552].

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

Клінічні ознаки

ГЕРХ може спричиняти такі симптоми, як печія, біль в епігастральній ділянці або грудній клітці, а також є поширеною причиною сухого кашлю. Симптоми ГЕРХ та/або діагноз ГЕРХ частіше виявляють у людей з астмою, ніж у загальній популяції[546], але це може бути частково пов'язано з тим, що кашель приписують астмі; крім того, застосування деяких протиастматичних лікарських засобів, таких як бета$_2$-агоністи і теофілін, спричиняє розслаблення нижнього стравохідного сфінктера. Безсимптомний гастроезофагеальний рефлюкс – малоймовірна причина поганого контролю астми[546].

Діагностика

У пацієнтів із підтвердженим діагнозом астми ГЕРХ необхідно розглядати як можливу причину сухого кашлю; однак скринінг пацієнтів з неконтрольованою астмою на наявність ГЕРХ не має особливої цінності (рівень доказів А). У пацієнтів з астмою та симптомами, що свідчать про рефлюкс, можна розглядати доцільність емпіричного пробного лікування антирефлюксними лікарськими засобами, такими як інгібітори протонної помпи або стимулятори моторики шлунково-кишкового тракту, як і в загальній популяції пацієнтів. У разі стійких симптомів рефлюксу можна розглядати доцільність проведення спеціальних досліджень, таких як добовий pH-моніторинг або ендоскопія.

Ведення випадків

У клінічних випробуваннях інгібіторів протонної помпи за участю пацієнтів із підтвердженим діагнозом астми, більшість із яких мали діагноз ГЕРХ, було виявлено, що вони мають невеликий позитивний ефект на функцію легень, але не приносять значущої користі щодо інших результатів лікування астми[553, 554]. У дослідженні за участю дорослих пацієнтів із симптомами астми, але без симптомів ГЕРХ, лікування високими дозами інгібіторів протонної помпи не зменшувало кількість симптомів або загострень астми[555]. Загалом користь застосування інгібіторів протонної помпи в пацієнтів з астмою обмежується популяцією пацієнтів із симптоматичним рефлюксом і нічними респіраторними симптомами[556]. Інші варіанти лікування включають застосування стимуляторів моторики шлунково-кишкового тракту, зміни способу життя та фундоплікацію. Отже, симптоматичний рефлюкс необхідно лікувати, але пацієнтам із погано контрольованою астмою не варто призначати антирефлюксну терапію, за винятком випадків симптоматичного рефлюксу (рівень доказів А)[554]. Даних щодо дітей із симптомами астми та ГЕРХ дуже мало[557, 558].

Тривожність і депресія

Клінічні ознаки

Симптоми тривожності та психічні розлади, особливо депресивні та тривожні, більш поширені серед людей з астмою[559, 560]. Наявність супутніх психічних розладів також пов'язана з гіршим контролем симптомів астми та гіршою прихильністю до лікування, а також гіршою якістю життя, пов'язаною з астмою[561]. Симптоми тривожності й депресії пов'язані з підвищеною частотою

загострень астми та звернення до відділень екстреної медичної допомоги[548]. Панічні атаки також можна сплутати з астмою.

Діагностика

Хоча доступно кілька інструментів для скринінгу тривожної та депресивної симптоматики на рівні первинної медичної допомоги, більшість із них не були валідовані в популяції пацієнтів з астмою. Труднощі в розрізненні тривожності або депресії та симптомів, зумовлених астмою, можуть призводити до помилок діагностики. Звертайте увагу на можливі ознаки депресії та/або тривожності в людей з астмою, особливо за наявності даних про такі порушення в анамнезі. Якщо застосовно, пацієнтів потрібно направляти до психіатра або проводити оцінювання за допомогою специфічних інструментів діагностики психічних розладів для виявлення потенційних випадків депресії та/або тривожності.

Ведення випадків

Було проведено мало випробувань фармакологічного та нефармакологічного лікування тривожності або депресії в пацієнтів з астмою високої якості. Систематичний огляд 15 РКД психологічних втручань для дорослих з астмою, проведений у 2006 р., охоплював когнітивно-поведінкову терапію, психоосвіту, релаксацію та біологічний зворотний зв'язок[549]. Результати щодо тривожності були суперечливими, і жодне з досліджень не виявило значущих відмінностей у лікуванні депресії. У систематичному огляді 2024 р. була виявлена обмеженість доказів РКД на підтримку психологічних втручань у дітей і підлітків з астмою через значну неоднорідність, невеликі розміри вибірок і нестандартизовані результати доступних випробувань. Медикаментозне лікування та когнітивно-поведінкова терапія[550] продемонстрували певну користь для пацієнтів з астмою та тривожністю, а в аналізі 3 плацебо-контрольованих досліджень антидепресантів у пацієнтів з астмою та великим депресивним розладом було виявлено зменшення застосування ОКС[562]. Однак наявні дані обмежені за обсягом і якістю.

Харчова алергія та анафілаксія

Клінічні ознаки

У рідкісних випадках харчова алергія провокує симптоми астми (< 2% людей з астмою). Проте в пацієнтів із підтвердженою харчовою алергічною реакцією (анафілаксією) супутня астма є сильним фактором ризику тяжчих і навіть летальних реакцій. Харчова анафілаксія часто проявляється як астма, що загрожує життю[100]. Аналіз 63 смертей у США, пов'язаних з анафілаксією, показав, що майже у всіх в анамнезі була астма; найчастіше причиною смерті були арахіс і деревні горіхи[563]. У дослідженні 48 смертей, пов'язаних з анафілаксією, проведеному у Сполученому Королівстві, було виявлено, що більшість померлих отримували регулярне лікування астми і в більшості з них астма була погано контрольованою[564].

Діагностика

Пацієнтів із підтвердженою харчовою алергією необхідно обстежувати на наявність астми. У дітей із харчовою алергією ймовірність астми в чотири рази вища, ніж у дітей без харчової алергії[565]. Пацієнтів із підозрою на харчову

алергію або непереносимість потрібно направляти до спеціаліста для проведення алергологічного обстеження. Воно може охоплювати відповідні алергологічні тести, такі як шкірні проби (прик-тести) та/або аналіз крові на специфічний IgE. Іноді може знадобитися проведення пероральних провокаційних харчових проб під ретельним наглядом.

Ведення випадків

У пацієнтів із групи ризику анафілаксії через підтверджену харчову алергію має постійно бути із собою автоін'єктор з адреналіном; також їх необхідно навчити користуватися автоін'єктором. Таких пацієнтів і членів їхніх сімей необхідно навчити відповідним стратегіям уникання певних харчових продуктів, а в медичній документації у них має бути позначка, що вони належать до групи високого ризику. Особливо важливо забезпечувати, щоб астма в таких пацієнтів була добре контрольованою, вони мали письмовий план дій, розуміли різницю між астмою та анафілаксією та регулярно проходили обстеження.

Алергічний риніт

Клінічні ознаки

Наявні дані чітко підтверджують зв'язок між захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів[566]. Більшість пацієнтів з астмою, як алергічною, так і неалергічною, мають супутній риніт, а 10–40% пацієнтів з алергічним ринітом мають астму[567]. Залежно від сенсибілізації та контакту з алергенами алергічний риніт може бути сезонним (наприклад, на амброзію або пилок трав), постійним (наприклад, на алергени пилових кліщів, шерсть хатніх тварин у пацієнта вдома) або періодичним (наприклад, на шерсть хатніх тварин в інших місцях)[568]. Риніт визначається як подразнення та запалення слизової оболонки носа. Алергічний риніт може супроводжуватися симптомами з боку очей (кон'юнктивітом).

Діагностика

Риніт може бути класифікований як алергічний або неалергічний, залежно від того, чи виявлена алергічна сенсибілізація. Варіабельність симптомів залежно від сезону або контакту з факторами довкілля та/або професійного середовища (наприклад, шерстю хатніх тварин, пиловими кліщами, цвіллю, пилком) вказує на алергічний риніт. Пацієнтам із тяжким перебігом астми необхідно призначати обстеження верхніх дихальних шляхів.

Ведення випадків

У міжнародних доказових настановах[566, 569] для лікування алергічного риніту рекомендовані інтраназальні кортикостероїди. У дослідженні «випадок-контроль» лікування риніту інтраназальними кортикостероїдами було пов'язане зі зменшенням потреби в госпіталізації у зв'язку з астмою та зверненні до відділень екстреної медичної допомоги[570], але в ході мета-аналізу поліпшення результатів лікування астми було виявлене тільки в пацієнтів, які не отримували додатково ІКС[571]. Алергенспецифічна імунотерапія є потенційним варіантом лікування для деяких пацієнтів з алергічним ринітом і астмою.

Хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСзНП) і без назальних поліпів (ХРСбНП)

Риносинусит – це запалення носа та навколоносових пазух, що характеризується більше ніж двома симптомами, включно із закладеністю носа/назальною обструкцією та/або виділеннями з носа (ринореєю/синдромом постназального затікання)[572]. Інші можливі симптоми – біль/відчуття тиску в ділянці обличчя та/або порушення або втрата нюху. Синусит рідко виникає за відсутності риніту.

Риносинусит визначається як гострий, коли симптоми тривають < 12 тижнів із подальшим повним зникненням, або хронічний, коли симптоми виникають у більшість днів упродовж щонайменше 12 тижнів без повного зникнення.

Хронічний риносинусит – запальне захворювання придаткових пазух носа, яке охоплює дві клінічно відмінні форми: ХРСбНП і ХРСзНП[573]. Неоднорідність структури випадків хронічного риносинуситу може пояснити широку варіабельність показників поширеності цього захворювання в загальній популяції, що коливається від 1% до 10% для форми без поліпів і 4% для форми з поліпами. Наявність хронічного риносинуситу пов’язана з тяжчим перебігом астми, особливо в пацієнтів із назальними поліпами[574].

Діагностика

Ендоскопія носової порожнини та/або КТ навколоносових пазух може допомогти виявити зміни, які свідчать про ХРСзНП або ХРСбНП. У пацієнтів із тяжкою астмою наявність назальних поліпів може допомогти у виборі біологічної терапії (див. вставку 8-4).

Ведення випадків

Хронічний риносинусит, незалежно від наявності назальних поліпів, має суттєвий вплив на якість життя пацієнтів. Були опубліковані настанови щодо ведення пацієнтів із хронічним риносинуситом із ХРСзНП і ХРСбНП[575, 576].

У систематичному огляді досліджень, проведеному в 2022 р., у якому повідомлялися результати лікування пацієнтів як з астмою, так і з хронічним риносинуситом, було виявлено, що медикаментозне лікування (включно з інтраназальним зрошенням фізіологічним розчином, введенням інтраназальних кортикостероїдів шляхом зрошення, у формі крапель (лише по одному невеликому дослідженню для кожного шляху введення) або спреїв, пероральними антибіотиками (невеликі дослідження з еритроміцином) та пероральними кортикостероїдами) покращувало пов’язану з захворюваннями навколоносових пазух і носа якість життя в пацієнтів із хронічним риносинуситом (найчастіше з назальними поліпами) і астмою. Однак люди з хронічним риносинуситом та астмою можуть мати менш виражену відповідь на лікування риносинуситу, ніж люди без астми[577]. Було отримано обмежені докази поліпшення функції легень та контролю астми; при цьому дані про вплив інтраназальних кортикостероїдів на функцію легень або контроль астми відсутні[577].

В систематичному огляді РКД були виявлені переконливі докази того, що анти-IL4Rα та анти-IL5/5Rα-терапія покращує перебіг риносинуситу, включно зі

зменшенням кількості поліпів, а також покращує результати лікування астми в пацієнтів з астмою та ХРСзНП, у яких спостерігалася недостатня відповідь на терапію, відмінну від біологічної[577]. Біологічні лікарські засоби виявилися менш ефективними в лікуванні хронічного синуситу без назальних поліпів у пацієнтів з астмою[577]. У ході огляду не було виявлено досліджень, у яких би безпосередньо порівнювали біологічну терапію з ендоскопічним хірургічним втручанням на навколоносових пазухах у пацієнтів із ХРСзНП та астмою. Отримано помірні та сильні докази того, що ендоскопічне хірургічне втручання на навколоносових пазухах покращує пов'язану із захворюваннями навколоносових пазух і носа якість життя та якість життя, пов'язану з астмою, в пацієнтів із хронічним риносинуситом та астмою та може покращувати контроль симптомів астми, але доказів впливу на функцію легень недостатньо[577].

Сучасні дані свідчать на підтримку поетапного лікування хронічного риносинуситу в людей з астмою, починаючи з місцевих зрошень носової порожнини фізіологічним розчином і місцевих назальних стероїдів як основного лікування. Пероральні антибіотики можна застосовувати за потреби, зважаючи на ризики та мікробну резистентність. Лікування пероральними кортикостероїдами є ефективним, але його варто мінімізувати через побічні ефекти (вставка 9-3). У пацієнтів із ХРСзНП омалізумаб[578], меполізумаб[579, 580] і дупілумаб[581] сприяли покращенню результатів суб'єктивних та об'єктивних оцінювань, включно із симптомами з боку носа та розміром поліпів, порівняно з застосуванням плацебо. Ендоскопічне хірургічне втручання на навколоносових пазухах можна розглядати у пацієнтів з астмою, які мають недостатню відповідь на медикаментозну терапію хронічного риносинуситу, але таке втручання не покращує результати, пов'язані з астмою.

Ведення пацієнтів з астмою під час пандемії COVID-19

Чи мають люди з астмою вищий ризик COVID-19 або тяжкого перебігу COVID-19?

Видається, що люди з астмою не мають підвищеного ризику COVID-19; у систематичних оглядах також не було виявлено підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19 у людей із добре контрольованою легкою астмою та астмою помірної тяжкості. Загалом, результати проведених на сьогодні досліджень вказують на те, що люди з добре контрольованою астмою не мають підвищеного ризику смерті від COVID-19[582, 583], а результати одного мета-аналізу свідчать про те, що смертність від COVID-19 у таких пацієнтів нижча, ніж у людей без астми[584]. Утім, підвищений ризик смерті від COVID-19 мали люди, які нещодавно потребували застосування ОКС для лікування астми[468, 582], і госпіталізовані пацієнти з тяжкою формою астми[468, 585]. Тому важливо прагнути забезпечення хорошого контролю астми, застосовуючи стратегії, спрямовані на підтримання належного контролю симптомів, зниження ризику тяжких загострень і мінімізацію потреби в ОКС. В одному дослідженні за участю госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів віком ≥50 років смертність серед людей з астмою, які застосовували ІКС, була нижчою, ніж серед пацієнтів без супутніх респіраторних захворювань[585].

У 2020 р. та 2021 р. у багатьох країнах було зафіксовано зменшення кількості загострень астми і зниження захворюваності на грип. Причини достеменно не відомі, але можуть бути пов'язані з миттям рук, носінням масок і соціальним/фізичним дистанціюванням, що знизило частоту виникнення інших респіраторних інфекцій, включно з грипом[469].

Під час пандемії радьте пацієнтам з астмою не припиняти застосування призначених протиастматичних лікарських засобів, особливо ІКС, а також ОКС, якщо їх було призначено

Під час пандемії COVID-19 важливо, щоби пацієнти продовжували застосовувати призначені протиастматичні лікарські засоби у звичайному режимі. До них належать ІКС (окремо або в комбінації з БАТД), а також додаткова терапія, включно з біологічною терапією в разі тяжкої астми. Припинення застосування ІКС часто призводить до потенційно небезпечного погіршення перебігу астми. Інформацію щодо протиастматичних лікарських засобів, схем медикаментозного лікування та стратегій нефармакологічного лікування див. у розділі 4; інформацію щодо навчання самоконтролю астми з підтримкою та тренування відповідних навичок див. у розділі 5.

Невелика частка пацієнтів із тяжкою астмою іноді може потребувати довготривалого застосування ОКС, і припиняти його раптово дуже небезпечно. Розділ 8 містить поради щодо обстеження та ведення астми, яка складно піддається лікуванню, і тяжкої астми, включно з додаванням біологічної терапії для мінімізації застосування ОКС.

Рекомендуйте пацієнтам консультуватися з вами, перш ніж припиняти застосування будь-якого протиастматичного лікарського засобу.

У всіх пацієнтів обов'язково мають бути письмові плани дій щодо астми

Письмовий план дій (друкований, цифровий або ілюстрований) містить інформацію для пацієнта про те, як розпізнати погіршення перебігу астми, як збільшити дозу лікарських засобів для полегшення симптомів і підтримувальної терапії, а також коли звертатися за медичною допомогою. Короткий курс ОКС може знадобитися в разі тяжких загострень астми. У вставці 9-2 наведено додаткову інформацію стосовно конкретних інструкцій для плану дій щодо збільшення дози лікарських засобів для полегшення симптомів (або MART) залежно від звичної схеми терапії.

Станом на зараз немає чітких даних щодо того, як відрізнити погіршення перебігу астми внаслідок респіраторних вірусних інфекцій (наприклад, риновірусної інфекції та грипу) і COVID-19.

Якщо ризик COVID-19 у регіоні визначений як помірний або високий, за можливості уникайте використання небулайзерів через ризик передавання інфекції іншим пацієнтам/членам сім'ї пацієнта та працівникам у сфері охорони здоров'я

Через небулайзери частинки респіраторних вірусів можуть поширюватися на відстань щонайменше 1 м[586]. Використання небулайзерів для застосування бронхолітиків переважно обмежене лікуванням астми, що загрожує життю, в умовах невідкладної допомоги. Натомість для введення БАКД в разі загострення

астми у дорослих і дітей використовуйте ДАІ під тиском і спейсери, за потреби – з маскою, яка добре прилягає. Ознайомтеся з інструкціями виробника щодо можливості автоклавування спейсерів. Якщо автоклавування спейсерів заборонено (як у випадку з багатьма типами спейсерів), або якщо є сумніви, обмежте використання спейсерів до одного пацієнта. Якщо використання небулайзера необхідне в умовах, де можливе інфікування COVID-19, дотримуйтеся суворих процедур інфекційного контролю.

Нагадуйте пацієнтам про заборону користуватися інгаляторами або спейсерами спільно із членами сім'ї, щоб уникнути передавання інфекції.

Уникайте проведення спірометрії в пацієнтів із підтвердженою/підозрюваною інфекцією COVID-19

У закладах охорони здоров'я дотримуйтесь місцевих рекомендацій щодо тестування на COVID-19 і процедур інфекційного контролю, якщо необхідно провести спірометрію або пікфлоуметрію[31]. Використання вбудованого фільтра мінімізує ризик передавання інфекції під час спірометрії, але багато пацієнтів після проведення спірометрії кашляють; перед проведенням спірометрії проінструктуйте пацієнта, що за потреби покашляти робити це необхідно, утримуючи мундштук.

Якщо спірометрія недоступна через місцеві обмеження відповідно до правил інфекційного контролю, а інформація про функцію легень необхідна, розглядайте можливість домашнього моніторингу функції легень.

Дотримуйтесь рекомендацій щодо інфекційного контролю у разі необхідності проведення процедур з утворенням аерозолю

На додаток до згаданих вище, інші процедури з утворенням аерозолю включають кисневу терапію (зокрема через назальні канюлі – «кисневі вуса»), індукування мокротиння, ручну вентиляцію легень, неінвазивну вентиляцію легень та інтубацію трахеї. Дотримуйтесь місцевих рекомендацій у сфері охорони здоров'я щодо стратегій гігієни та використання засобів індивідуального захисту, щойно у вашій країні чи регіоні з'явиться нова інформація.

Вичерпні рекомендації для надавачів медичної допомоги і систем охорони здоров'я щодо профілактики та лікування COVID-19 див. на вебсайті ВООЗ.

Ведення пацієнтів з астмою, інфікованих COVID-19

Люди з астмою, які захворіли на COVID-19, не мають підвищеного ризику тяжкого перебігу COVID-19. Однак варто пам'ятати, що люди з погано контрольованою астмою (наприклад, які нещодавно потребували застосування ОКС) мають вищий ризик госпіталізації у зв'язку з тяжким перебігом захворювання, якщо вони захворіють на COVID-19[468, 582, 585]. Порадьте пацієнтам не припиняти застосування протиастматичних лікарських засобів, які вони отримують зазвичай. Пацієнти з тяжкою астмою мають і надалі застосовувати біологічну терапію або ОКС, якщо їх було призначено.

Щоб знизити ризик передавання інфекції, як зазначено вище, за можливості уникайте використання небулайзерів (натомість використовуйте ДАІ під тиском

і спейсер), уникайте проведення спірометрії та інструктуйте пацієнтів, щоб вони не використовували інгалятори/спейсери спільно з іншими людьми.

Перш ніж призначати противірусну терапію, ознайомтеся з місцевими настановами щодо її призначення. Ретельно аналізуйте потенційну взаємодію між протиастматичними лікарськими засобами та лікарськими засобами для лікування COVID-19. Наприклад, нірматрелвір, підсилений ритонавіром (NMV/r), є потужним інгібітором CYP3A4. Хоча це навряд чи спричинить клінічно значущі побічні ефекти, пов'язані з кортикостероїдами, через коротку тривалість застосування лікарських засобів для лікування COVID-19 пильнуйте, ретельно розглядайте доцільність призначення NMV/r пацієнтам, які отримують ІКС-сальметерол або ІКС-вілантерол, оскільки взаємодія між лікарськими засобами може підвищувати кардіотоксичність БАТД[165]. В інформації про лікарський засіб зазначено, що пацієнтам, які отримують ІКС-сальметерол або ІКС-вілантерол, не рекомендується одночасне застосування NMV/r з інгібіторами CYP3A4. На деяких вебсайтах щодо взаємодії лікарських засобів трапляються поради припиняти застосування ІКС-сальметеролу або ІКС-вілантеролу під час лікування NMV/r і протягом кількох днів після цього, але це може підвищити ризик загострення астми. Натомість розглядайте можливість призначення альтернативної противірусної терапії (за наявності) або переходу на застосування тільки ІКС чи ІКС-формотеролу (за наявності таких лікарських форм) на період лікування NVM/r і протягом 5 днів після цього[165]. У разі необхідності переходу на інший інгалятор обов'язково навчайте пацієнта правильній техніці користування новим інгалятором.

Рекомендуйте людям з астмою своєчасно (ре)вакцинуватися проти COVID-19

Багато вакцин проти COVID-19 були досліджені та зараз широко використовуються. Згодом з'являтимуться нові дані про вакцини, у тому числі про їх застосування у людей з астмою. Загалом алергічні реакції на вакцини трапляються рідко. Пацієнтам, які в анамнезі мали тяжку алергічну реакцію на певний інгредієнт вакцини проти COVID-19 (наприклад, поліетиленгліколь у вакцинах Pfizer/BioNTech або Moderna чи полісорбат 80 у вакцинах AstraZeneca або J&J/Janssen), необхідно імунізуватися іншою вакциною проти COVID-19. Однак люди з анафілактичною реакцією на харчові продукти, отруту комах або інші лікарські засоби можуть безпечно вакцинуватися проти COVID-19. Як завжди, пацієнти мають обговорювати всі проблеми, які виникають, зі своїм лікарем. Дотримуйтесь місцевих рекомендацій щодо моніторингу пацієнтів після вакцинації проти COVID-19.

Застосовуються звичайні запобіжні заходи щодо вакцинації. Наприклад, запитуйте, чи була в пацієнта в анамнезі алергія на будь-які компоненти вакцини, та, якщо в пацієнта підвищена температура тіла або виявлена інша інфекція, відкладайте вакцинацію, поки він не одужає.

Для людей із тяжкою формою астми GINA рекомендує за можливості не вводити першу дозу біологічної терапії та вакцину проти COVID-19 в один день, щоб простіше було розрізнити побічні ефекти обох лікарських засобів.

Нагадуйте людям з астмою про необхідність щорічної вакцинації проти грипу. Вакцину проти грипу та вакцину проти COVID-19 можна вводити в один день.

7. Діагностика та початкове лікування дорослих із проявами астми, ХОЗЛ або обох станів

Ключові моменти

Астма та хронічне обструктивне захворювання легень – це гетерогенні та перекривні стани

Терміни **«астма»** та **«ХОЗЛ»** охоплюють гетерогенні хвороби, що характеризуються хронічним ураженням дихальних шляхів та/або легеневої тканини. Обидва стани включають кілька клінічних фенотипів і можуть мати різні механізми розвитку, деякі з яких спільні для астми й ХОЗЛ.

Симптоми можуть бути схожими, а діагностичні критерії – перекриватися.

Чому ярлики «астма» та «ХОЗЛ» все ще важливі?

Існують надзвичайно важливі відмінності у рекомендаціях щодо лікування астми та ХОЗЛ, які ґрунтуються на доказах. Наприклад, лікування за допомогою БАТД та/або МХТД без ІКС рекомендується як початкове лікування при ХОЗЛ, але протипоказане при астмі через ризик тяжких загострень і смерті.

Ці ж ризики спостерігаються і у пацієнтів, які мають одночасно діагнози астми та ХОЗЛ, що робить дуже важливим ідентифікацію дорослих пацієнтів, яким не можна призначати лише тривалодіючі бронхолітики без стероїдів із міркувань безпеки.

ІКС знижують смертність і частоту госпіталізацій у пацієнтів з астмою, включно з тими, хто має супутнє ХОЗЛ.

Багато пацієнтів мають ознаки як астми, так і ХОЗЛ

Розмежування астми та ХОЗЛ може бути складним, особливо у курців та літніх пацієнтів, і в деяких осіб можуть одночасно проявлятися ознаки як астми, так і ХОЗЛ.

Терміни «астма-ХОЗЛ перехрест» (asthma-COPD overlap) або «астма+ХОЗЛ» (asthma+COPD) є простими описовими позначеннями для пацієнтів, у яких наявні риси обох захворювань.

Ці терміни не означають окрему нозологічну одиницю, а охоплюють пацієнтів із кількома клінічними фенотипами, які, ймовірно, спричинені різними патофізіологічними механізмами.

Потрібні додаткові дослідження, щоб краще визначити ці фенотипи та механізми, але тим часом безпека фармакологічного лікування залишається пріоритетом.

Діагностика

Діагностика у пацієнтів із хронічними респіраторними симптомами передбачає покроковий підхід: спочатку необхідно визначити наявність хронічного захворювання дихальних шляхів, а потім класифікувати його за

синдромом – типова астма, типове ХОЗЛ, поєднання ознак обох або наявність/відсутність інших станів, таких як бронхоектатична хвороба.

Дослідження функції легень є необхідним для підтвердження стійкого обмеження повітряного потоку, однак змінну обструкцію дихальних шляхів можна виявити за допомогою серійних вимірювань пікової швидкості видиху та/або вимірювань до і після застосування бронходилататора. Якщо обструкція є варіабельною, проводять повторні вимірювання до і після бронхолітика.

Початкове лікування з урахуванням безпеки та ефективності

Для астми: Лікування ІКС є необхідним – як самостійно, так і в комбінації з БАТД – для зниження ризику тяжких загострень і смерті. Не слід лікувати лише БАТД та/або МХТД без ІКС.

Для пацієнтів, у яких є ознаки як астми, так і ХОЗЛ, лікування слід проводити як при астмі. Терапія, що містить ІКС, є важливою для зменшення ризику тяжких загострень і смерті. Не призначайте БАТД та/або МХТД без ІКС.

Для ХОЗЛ: Лікування проводиться відповідно до поточних рекомендацій Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD)[76]. Початкова терапія включає МХТД та БАТД, а також БАКД за потреби. Додайте ІКС для пацієнтів, які мають: госпіталізації, ≥2 загострення на рік, що потребують ОКС, або якщо рівень еозинофілів у крові ≥300/мкл. Уникайте високих доз ІКС через підвищений ризик розвитку пневмонії.

Усі пацієнти: Необхідно проводити структуроване навчання, з особливим акцентом на правильну техніку використання інгалятора та дотримання режиму лікування. Також слід оцінювати та лікувати інші клінічні проблеми, зокрема надавати поради щодо відмови від куріння, проводити вакцинацію, заохочувати фізичну активність і забезпечувати контроль супутніх захворювань.

Направлення до спеціаліста: рекомендується для додаткових обстежень пацієнтів із поєднанням астми та ХОЗЛ (астма+ХОЗЛ), оскільки в них частіше спостерігаються гірші результати лікування, ніж у пацієнтів із лише астмою або лише ХОЗЛ.

ЦІЛІ

Цілі цього розділу Звіту про стратегію GINA полягають у наступному:

- Допомогти лікарям первинної ланки розпізнавати типові випадки астми та ХОЗЛ, а також визначати ситуації, коли пацієнти мають ознаки обох захворювань. Це особливо важливо для пацієнтів віком від 40 років і старше.
- Надати рекомендації щодо безпечного та ефективного початкового лікування.
- Надати вказівки щодо показань для направлення пацієнтів до спеціаліста.

ПЕРЕДУМОВИ ДІАГНОСТИКИ АСТМИ ТА/АБО ХОЗЛ У ДОРОСЛИХ ПАЦІЄНТІВ

Чому позначення «астма» та «ХОЗЛ» усе ще важливі?

Астма та ХОЗЛ є гетерогенними захворюваннями, які характеризуються обструкцією дихальних шляхів. Кожне з цих «парасолькових» понять охоплює кілька різних клінічних моделей проявів (фенотипів), які можуть перекриватися. Кожне з них також може включати різні типи запальних процесів і різні механізми розвитку захворювання, деякі з яких можуть бути спільними як для астми, так і для ХОЗЛ[658].

Найбільш легко розпізнавані фенотипи астми та ХОЗЛ, такі як алергічна астма у дітей або молодих дорослих та емфізема у літніх курців, чітко відрізняються між собою. Регуляторні дослідження фармакотерапії при астмі та ХОЗЛ зазвичай проводяться серед пацієнтів із чітко визначеними формами цих захворювань. Однак у реальних клінічних умовах ознаки астми та ХОЗЛ можуть перекриватися, особливо в осіб старшого віку.

Існують надзвичайно важливі відмінності в рекомендаціях щодо лікування астми та ХОЗЛ. Зокрема, лікування лише довготривало діючими бронходилататорами (тобто без ІКС) рекомендується як початкове лікування при ХОЗЛ, але протипоказане при астмі через ризик тяжких загострень і смерті[158, 416, 659, 660]. Кілька досліджень також показали, що пацієнти, у яких діагностовано і астму, і ХОЗЛ, мають підвищений ризик госпіталізації або смерті, якщо вони лікуються БАТД або БАТД-МХТД без ІКС, порівняно з тими, хто отримує ІКС–БАТД (або ІКС-БАТД-МХТД)[661-663].

Труднощі клінічної діагностики астми та ХОЗЛ: Хоча астма характеризується варіабельним видихальним повітряним потоком (принаймні спочатку), а ХОЗЛ – стійким обмеженням повітряного потоку[76], визначення астми та ХОЗЛ не є взаємовиключними. Це означає, що клінічні ознаки також мають важливе значення у постановці діагнозу та виборі відповідного лікування.

У дітей та молодих дорослих із хронічними або повторюваними респіраторними симптомами диференціальна діагностика відрізняється від такої у старших пацієнтів. Після виключення інфекційних хвороб та непульмональних причин (наприклад, вроджена вада серця, індукована обструкція гортані), найімовірнішим хронічним захворюванням дихальних шляхів у дітей і молодих дорослих є астма.

Однак у дорослих із тривалою історією астми[664, 665] може з часом розвинутися стійке обмеження повітряного потоку[666-670]. Відрізнити це від ХОЗЛ складно, особливо якщо пацієнт є курцем або має інші фактори ризику ХОЗЛ[671-674]. З іншого боку, у пацієнтів із ХОЗЛ іноді можна спостерігати реакцію на бронходилататори, що є ознакою, більш типовою для астми. У медичних записах такі пацієнти часто отримують обидва діагнози – астма та ХОЗЛ[78, 675].

Відповідно до загальноприйнятого використання терміна «перекриття» (overlap) в інших контекстах (наприклад, для опису зв’язку ХОЗЛ із порушеннями сну або синдромами перекриття колагенових судинних

захворювань), для опису таких пацієнтів часто використовувався термін «астма–ХОЗЛ перхрест» (asthma–COPD overlap).

Термін «астма-ХОЗЛ перехрест» застосовується для опису пацієнтів, яких часто спостерігають у клінічній практиці, і які становлять гетерогенну групу. Цей термін не означає єдину нозологічну форму. Щоб уникнути плутанини, тепер надається перевага терміну «астма+ХОЗЛ».

Вставка 7-1. Поточні визначення астми та ХОЗЛ і клінічний опис астма+ХОЗЛ

Стан	Визначення / опис
Астма (GINA)	Астма – це гетерогенне захворювання, зазвичай пов'язане з хронічним запаленням дихальних шляхів. Вона визначається за наявністю респіраторних симптомів (свистяче дихання, задишка, відчуття стискання у грудній клітці, кашель), які змінюються з часом і за інтенсивністю, а також супроводжуються варіабельним експіраторним потоком повітря.
ХОЗЛ (GOLD)	ХОЗЛ – це гетерогенний стан, що характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, продукція мокротиння, загострення), спричиненими аномаліями дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та/або альвеол (емфізема), які призводять до стійкої, часто прогресуючої обструкції повітряного потоку[76].
Астма+ХОЗЛ, що також називається астма–ХОЗЛ перехрест	Термін **«астма–ХОЗЛ перехрест»** або **«астма+ХОЗЛ»** використовується для опису пацієнтів, у яких спостерігається постійне обмеження повітряного потоку, а також клінічні ознаки, характерні для обох станів – астми і ХОЗЛ. Це не окреме захворювання, **а** описовий клінічний термін, який охоплює різні фенотипи з різними механізмами розвитку.

Поширеність і захворюваність при астмі+ХОЗЛ

В епідеміологічних дослідженнях поширеність астми+ХОЗЛ серед пацієнтів із будь-яким із цих діагнозів варіює від 9% до 55%, залежно від статі та віку[669, 676-678]. Такий широкий діапазон пояснюється різними критеріями, які застосовували дослідники. Супутній діагноз астми та ХОЗЛ, поставлений лікарем, реєструється у 15–32% пацієнтів із одним або іншим діагнозом[675, 679, 680].

Існує загальне погодження, що пацієнти, які мають ознаки як астми, так і ХОЗЛ, зазвичай мають: більший тягар симптомів[681], частіші загострення[78, 667, 681], гіршу якість життя, швидше зниження функції легень[681], вищу смертність[667, 675] та більше використання медичних ресурсів, порівняно з пацієнтами, які мають лише астму або лише ХОЗЛ.

ОЦІНКА ТА ВЕДЕННЯ ХРОНІЧНИХ РЕСПІРАТОРНИХ СИМПТОМІВ

1. Анамнез і клінічна оцінка

Під час збору анамнезу необхідно з'ясувати:

- характер і перебіг респіраторних симптомів (варіабельні чи постійні);
- історію діагнозу астми (у дитинстві або в дорослому віці);
- історію впливу факторів ризику (куріння, професійні або екологічні впливи).

Ознаки, які є найбільш корисними для виявлення та розмежування астми від ХОЗЛ, а також ті, які мають спонукати до лікування пацієнта як при астмі, щоб знизити ризик тяжких загострень і смерті, наведені у вставці 7-2.

Вставка 7-2. Синдромний підхід до початкового лікування пацієнтів із астмою та/або ХОЗЛ

Клінічний фенотип – дорослі з хронічними респіраторними симптомами ***(задишка, кашель, відчуття стискання у грудях, свистяче дихання)***		
Ймовірно астма ***(якщо наявні кілька з таких ознак – лікувати як астму)***	**Ознаки і астми, і ХОЗЛ** ***(лікувати як астму)***	**Ймовірно ХОЗЛ** ***(якщо наявні кілька з таких ознак – лікувати як ХОЗЛ)***
Анамнез: • Симптоми змінюються з часом і за інтенсивністю. • Провокуючі фактори: сміх, фізичні навантаження, алергени, сезонність. • Початок захворювання до 40 років. • Симптоми минають спонтанно або після бронхолітиків (протягом хвилин) чи ІКС (протягом днів–тижнів). • Поточний або минулий діагноз астми (у дитинстві). **Функція легень:** • Варіабельна обструкція повітряного потоку.	**Анамнез:** • Симптоми періодичні або епізодичні. • Початок до або після 40 років. • Історія куріння або інших токсичних впливів, низька маса тіла при народженні, туберкульоз. • Ознаки астми можуть бути частковими (провокуючі фактори, покращення після ІКС або бронхолітиків, минулий діагноз астми). **Функція легень:** • Стійке обмеження повітряного потоку. • Може бути або не бути оборотність після бронходилатації.	**Анамнез:** • Задишка майже щодня, обмеження фізичної активності. • Початок після 40 років. • Кашель/мокротиння можуть передувати задишці. • Історія куріння або інших шкідливих впливів, низька маса тіла при народженні, туберкульоз. • Немає поточного чи минулого діагнозу астми. **Функція легень:** • Стійке обмеження повітряного потоку. • Може бути або не бути оборотність після бронходилатації.

<table>
<tr><td>• Може бути стійке обмеження потоку.</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Початкове фармакологічне лікування
(поряд із лікуванням супутніх захворювань і факторів ризику)</td></tr>
<tr><td>Лікування, що містить ІКС, є обов’язковим для зниження ризику тяжких загострень і смерті.

Шлях 1 з ІКС-формотеролом як лікарським засобом для полегшення симптомів є переважним варіантом. (див. вставки 4-6 та 4-8).

НЕ ПРИЗНАЧАТИ БАТД та/або МХТД без ІКС.

Підтримувальну терапію ОКС використовувати лише як крайній засіб.</td><td>Лікування, що містить ІКС, є обов’язковим для зниження ризику тяжких загострень і смерті.

Зазвичай також потрібне додавання БАТД та/або МХТД.

Додаткові методи лікування ХОЗЛ – згідно з рекомендаціями GOLD.

НЕ ПРИЗНАЧАТИ БАТД та/або МХТД без ІКС.

Підтримувальну терапію ОКС використовувати лише як крайній засіб.</td><td>Лікувати як ХОЗЛ (згідно зі звітом GOLD):

Початково – підтримувальна терапія БАТД-МХТД.

Додавати ІКС, якщо пацієнт має:
• госпіталізації,
• ≥2 загострення/рік, що потребують системних стероїдів (ОКС),
• або рівень еозинофілів у крові ≥300/мкл.

Уникати високих доз ІКС, уникати підтримувальної терапії ОКС.

Не рекомендується використовувати лікарські засоби для полегшення симптомів, що містять ІКС.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Оцінити стан пацієнта через 2–3 місяці. У разі діагностичної невизначеності або недостатньої відповіді на лікування – направити до спеціаліста.</td></tr>
</table>

Зауваження: Слід розглядати альтернативні діагнози, зокрема інші захворювання дихальних шляхів – такі як бронхоектази або хронічний бронхіт, а також інші форми ураження легень, наприклад інтерстиціальні захворювання легень, які можуть мати подібні прояви. Цей підхід до діагностики не замінює повного клінічного обстеження пацієнтів із респіраторними симптомами – спершу потрібно виключити нереспіраторні причини, такі як серцева недостатність. Фізикальне обстеження може надати додаткову інформацію для уточнення діагнозу.

2. Обов’язкове дослідження функції легень

Необхідно провести дослідження функції легень, щоб підтвердити:

- Стійке обмеження експіраторного потоку повітря
- Варіабельність експіраторного потоку повітря

Спірометрію слід проводити під час первинного обстеження, якщо це можливо.

У разі клінічної невідкладності її можна відкласти до наступного візиту, але підтвердження діагнозу може бути складнішим, якщо пацієнт уже розпочав терапію, що містить ІКС (див. вставку 1-4). Раннє підтвердження (або виключення) наявності персистуючого обмеження експіраторного потоку допомагає уникнути непотрібних спроб лікування чи затримок в інших дослідженнях. Спірометрія може підтвердити як стійке обмеження повітряного потоку, так і реакцію на бронхолітик (див. вставку 7-2 і 7-3).

Вимірювання ПШВ, проведене повторно на тому самому приладі протягом 1–2 тижнів, може допомогти підтвердити варіабельність повітряного потоку та діагноз астми, продемонструвавши надмірні коливання (див. вставку 1-2). Однак ПШВ менш надійний, ніж спірометрія, і нормальні показники ПШВ не виключають ні астму, ні ХОЗЛ.

Вставка 7-3. Спірометричні показники при астмі та ХОЗЛ

Спірометричний показник	Астма	ХОЗЛ	Астма+ХОЗЛ
Нормальне співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ до або після БД	Сумісне з астмою. Якщо пацієнт має симптоми при нормальній функції легень – варто розглянути альтернативний діагноз.	Несумісне з ХОЗЛ.	Несумісне.
Знижене співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ після БД (<нижньої межі норми або <0,7)	Вказує на обмеження потоку повітря, але може покращитися спонтанно або на тлі лікування.	Необхідне для діагнозу ХОЗЛ.	Необхідне для діагнозу астма+ХОЗЛ.
Після БД $ОФВ_1$ ≥80% від прогнозованого	Відповідає доброму контролю астми або періоду ремісії.	Відповідає легкому постійному обмеженню потоку повітря, якщо співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ після БД знижений.	Відповідає легкому постійному обмеженню потоку, якщо співвідношення $ОФВ_1$ до ФЖЄЛ після БД знижений.
Після БД $ОФВ_1$ <80% від прогнозованого	Сумісне з діагнозом астми. Є фактором ризику загострень.	Показник тяжкості обмеження повітряного потоку та ризику майбутніх подій	Так само, як при астмі й ХОЗЛ.

		(наприклад, загострень або смерті).	
Підвищення $ОФВ_1$ після БД ≥12% і ≥200 мл від вихідного рівня (ознака варіабельного потоку повітря)	Типово для нелікованої астми, але може бути відсутнім у пацієнтів, які добре контролюються на терапії з ІКС.	Часто спостерігається, особливо коли $ОФВ_1$ низький.	Часто спостерігається, особливо коли $ОФВ_1$ низький.
Підвищення $ОФВ_1$ після БД ≥12% і ≥400 мл від вихідного рівня (виражена відповідь)	Вказує на високу ймовірність астми.	Рідкісне при ХОЗЛ.	Відповідає астмі+ХОЗЛ.

3. Вибір початкового лікування відповідно до діагнозу (див. вставку 7-2)

Для астми

Починайте лікування відповідно до розділу 4, перевагу має Шлях 1 – з використанням **ППП**С, що містить **ІКС-формотерол** (див. вставку 4-4 та 4-5). Фармакотерапія ґрунтується на **ІКС,** які знижують ризик тяжких загострень і смертності та покращують контроль симптомів. За потреби додають інші лікарські засоби, наприклад **БАТД** та/або **МХТД**.

Для ХОЗЛ

Розпочинайте лікування відповідно до **поточної стратегії GOLD**[76]. Фармакотерапія починається із симптоматичного лікування за допомогою бронходилататорів тривалої дії (БАТД і МХТД). **Використання ІКС наполегливо рекомендується** для пацієнтів, які мали:

- госпіталізації протягом останнього року,
- **≥2 загострення/рік**, що потребували прийому ОКС,
- рівень **еозинофілів у крові ≥300/мкл**,
- або **анамнез астми** чи супутню астму[76].

Однак ІКС не слід застосовувати як монотерапію без БАТД та/або МХТД. Інгаляційну терапію потрібно оптимізувати, щоб зменшити потребу в ОКС. У пацієнтів із ознаками ХОЗЛ слід уникати високих доз ІКС, оскільки це підвищує ризик розвитку пневмонії[683, 684].

Для пацієнтів з ознаками астми та ХОЗЛ

Починайте лікування **як при астмі** (див. вставки 4-4 і 4-5), доки не буде проведено додаткових обстежень. **ІКС-вміщуюча терапія** є важливою для профілактики ускладнень і навіть смерті у пацієнтів із неконтрольованими симптомами астми, навіть якщо ці симптоми здаються «легкими» (порівняно з помірним або тяжким ХОЗЛ), оскільки вони можуть нести значний ризик небезпечного для життя нападу[685]. Для пацієнтів із астма+ХОЗЛ ІКС слід

спочатку застосовувати у низькій або середній дозі (див. вставку 4-2), залежно від рівня симптомів і ризику побічних ефектів**,** включаючи пневмонію.

Пацієнти з ознаками або діагнозом як астми, так і ХОЗЛ зазвичай також потребують додаткового лікування лікарськими засобами БАТД та/або МХТД, щоб забезпечити адекватний контроль симптомів.

Пацієнтів із будь-якими ознаками астми не можна лікувати лише БАТД або МХТД без ІКС. Великі дослідження типу «випадок–контроль» серед пацієнтів із нещодавно діагностованим ХОЗЛ показали, що ті, хто також мав діагноз астми, мали нижчий ризик госпіталізацій і смерті від ХОЗЛ, якщо отримували комбінацію ІКС–БАТД, порівняно з тими, хто лікувався лише БАТД. В іншому великому ретроспективному когортному дослідженні пацієнтів віком ≥66 років, ті, у кого в медичних записах було зазначено астму з ХОЗЛ, мали нижчу захворюваність і частоту госпіталізацій, якщо отримували лікування ІКС; подібний ефект спостерігався також у пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою астмою.

Усі пацієнти з хронічним обмеженням повітряного потоку

Надайте рекомендації з таких питань (див. розділи 3, 5 і 6, а також звіт GOLD)[76]:

- Лікування змінюваних факторів ризику, включно з порадами щодо відмови від куріння.
- Лікування супутніх захворювань.
- Нефармакологічні стратегії, зокрема фізична активність, а для пацієнтів із ХОЗЛ або астма+ХОЗЛ – також легенева реабілітація та вакцинація.
- Відповідні стратегії самоконтролю.
- Регулярне спостереження.

Для більшості пацієнтів на початкових етапах астму та ХОЗЛ зазвичай можна задовільно контролювати на рівні первинної медичної допомоги. Однак, направлення до спеціаліста рекомендоване, якщо є показання для додаткових діагностичних процедур (див. нижче)[76]. Особливо важливо направляти пацієнтів із ознаками як астми, так і ХОЗЛ, оскільки така комбінація пов’язана з гіршими результатами лікування та вищим рівнем використання медичних послуг.

4. Направлення на спеціалізовані обстеження (за потреби)

Направлення до спеціаліста для консультації та подальшого діагностичного обстеження (див. вставку 7-4) рекомендовано пацієнтам із такими ознаками:

- Персистуючі симптоми та/або загострення попри лікування.
- Невизначений діагноз, особливо якщо потрібні додаткові обстеження для виключення інших захворювань (наприклад, бронхоектатична хвороба, посттуберкульозні зміни, бронхіоліт, легеневий фіброз, легенева гіпертензія, серцево-судинні захворювання або інші причини респіраторних симптомів).
- Підозра на астму чи ХОЗЛ із нетиповими або додатковими симптомами чи ознаками (наприклад, кровохаркання, значна втрата ваги, нічна пітливість, гарячка, ознаки бронхоектазів або іншої структурної патології легень), що вказують на можливу додаткову легеневу патологію – у таких випадках необхідне раннє направлення, без очікування результатів пробного лікування.

- Підозра на хронічне захворювання дихальних шляхів, але з незначною кількістю типових ознак астми чи ХОЗЛ.
- Супутні захворювання, що можуть ускладнювати оцінку або лікування хвороби дихальних шляхів, зокрема серцево-судинні захворювання.

Направлення до спеціаліста також може бути доцільним для пацієнтів, у яких виникають ускладнення або проблеми під час поточного лікування астми, ХОЗЛ або комбінації астма+ХОЗЛ.

Вставка 7-4. Спеціалізовані дослідження, які іноді застосовуються у пацієнтів із ознаками астми та ХОЗЛ

Показник / Метод	Астма	ХОЗЛ
Функціональні тести легень		
Дифузійна здатність легень для оксиду вуглецю (DLCO)	Нормальна (або дещо підвищений)	Часто знижена
Газовий склад артеріальної крові	Нормальний між загостреннями	Може бути хронічно зміненим між загостреннями при тяжких формах ХОЗЛ
Тести на гіперреактивність дихальних шляхів	Самі по собі не допомагають відрізнити астму від ХОЗЛ, але виражена гіперреактивність - на користь астми	
Візуалізація (іміджинг)		
КТ високої роздільності (HRCT)	Зазвичай нормальна, але можливе виявлення повітряних пасток і потовщення стінок бронхів	Можуть визначатися ділянки низької щільності, що відповідають повітряним пасткам або емфізематозним змінам; можливе потовщення стінок бронхів і ознаки легеневої гіпертензії
Біомаркери *(детальніше – додаток А)*		
Тести на атопію (специфічний IgE та/або шкірні прик-тести на аероалергени)	Позитивний тест підвищує ймовірність алергічної астми, але не є обов'язковим для встановлення діагнозу астми	Відповідає фоновій поширеності алергічної сенсибілізації; позитивний тест не виключає ХОЗЛ
FeNO (фракційний вміст оксиду азоту у видиху)	Високий рівень (>50 ppb) у некурців помірно корелює з еозинофільним запаленням дихальних шляхів	Зазвичай нормальний, знижений у курців
Кількість еозинофілів у крові	Еозинофілія підтверджує наявність еозинофільного запалення дихальних шляхів	Еозинофілія може спостерігатися при ХОЗЛ, особливо під час загострень
Кількість запальних клітин у мокротинні	Може допомагати у диференціальній діагностиці, але метод не стандартизований для великих популяцій	

Клінічні запитання без відповіді

Існує нагальна потреба у подальших дослідженнях цієї теми, щоб покращити розпізнавання захворювань, а також забезпечити безпечне та ефективне лікування. Пацієнти, у яких немає класичних ознак астми або ХОЗЛ, або які мають ознаки обох хвороб, зазвичай виключалися з рандомізованих контрольованих досліджень більшості терапевтичних втручань при захворюваннях дихальних шляхів, а також з багатьох механістичних досліджень.

Майбутні дослідження мають охоплювати клінічні та фізіологічні характеристики; біомаркери, результати лікування та патогенетичні механізми; великі популяції пацієнтів із респіраторними симптомами або хронічним обмеженням повітряного потоку. Поки що цей розділ надає проміжні рекомендації щодо діагностики та початкового лікування, зокрема для лікарів первинної ланки та фахівців в інших сферах медицини (не пульмонологів). Потрібні подальші дослідження для створення заснованих на доказах визначень, більш детальної класифікації пацієнтів із перекривними ознаками астми та ХОЗЛ, а також для розробки цілеспрямованих клінічних втручань.

8. СКЛАДНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АСТМА, Й ТЯЖКА АСТМА В ДОРОСЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ

ОСНОВНІ МОМЕНТИ

Що таке складна для лікування астма й тяжка астма?

Складан для лікування астма – це астма, яка не контролюється, незважаючи на призначення лікування у середніх або високих дозах ІКС у комбінації з БАТД, або потребує лікування ІКС-БАТД у високих дозах для підтримання задовільного контролю симптомів та зменшення загострень. Це не означає «трудний пацієнт».

Тяжка астма – це астма, яка не контролюється, незважаючи на прихильність до оптимізованої терапії ІКС-БАТД у високих дозах та лікування супутніх факторів, або яка погіршується при зниженні лікування у високих дозах. Приблизно у 3–10% осіб із астмою мають тяжку астму.

Тяжка астма накладає велике фізичне, розумове, емоційне, соціальне та економічне навантаження на пацієнтів. Вона часто пов'язана з мультиморбідністю.

Як слід оцінювати цих пацієнтів?

Оцінюйте всіх пацієнтів з астмою, що погано піддається лікуванню, щоб підтвердити діагноз астми, а також виявляйте і контролюйте фактори, які можуть сприяти появі симптомів, низькій якості життя або загостренням.

Направляйте на консультацію до спеціаліста на будь-якій стадії або якщо астма не покращується у відповідь на оптимізацію лікування.

У пацієнтів з симптомами та/або загостреннями, що зберігаються, незважаючи на терапію з високими дозами ІКС (при високій прихильності до лікування та правильній техніці інгаляції), слід оцінити клінічний або запальний фенотип, оскільки це може допомогти у виборі додаткового лікування.

Лікування тяжкої астми

Хоча більшість пацієнтів можуть досягти довготривалого контролю астми, у деяких пацієнтів астма залишається неконтрольованою, попри оптимізоване лікування.

Залежно від запального фенотипу та інших клінічних характеристик, для лікування тяжкої астми можуть застосовуватися додаткові засоби, зокрема МХТД, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, низькі дози азитроміцину (для дорослих), біологічні лікарські засоби, призначені для лікування тяжкої астми.

ОКС у низьких підтримувальних дозах слід застосовувати лише як крайній варіант, якщо інші методи недоступні, через ризик серйозних довгострокових побічних ефектів.

Необхідно оцінювати ефективність будь-якої додаткової терапії, припиняти неефективні методи та розглядати альтернативні варіанти.

Рекомендується залучати мультидисциплінарні команди (за наявності), а також оптимізувати лікування супутніх станів, таких як алергічний риніт, хронічний риносинусит із поліпами та ожиріння.

Для пацієнтів із тяжкою астмою слід продовжувати оптимізацію лікування у співпраці з лікарем первинної ланки, враховуючи психологічні та соціальні аспекти пацієнта.

Рекомендується запрошувати пацієнтів брати участь у реєстрах або клінічних дослідженнях, якщо це можливо, щоб сприяти заповненню прогалин у доказовій базі.

Див. вставки 8-2 – 8-5 для перегляду дерева рішень щодо тяжкої астми за GINA.

Цей розділ GINA оновлюється щороку як короткий посібник для медичних працівників. Додаткові ресурси щодо ведення тяжкої астми доступні в онлайн-інструментарії Австралійського центру досконалості у сфері тяжкої астми (www.toolkit.severeasthma.org.au).

ВИЗНАЧЕННЯ: НЕКОНТРОЛЬОВАНА, ТЯЖКО КОНТРОЛЬОВАНА ТА ТЯЖКА АСТМА

Розуміння понять тяжко контрольованої **та** тяжкої астми починається з визначення неконтрольованої астми.

Неконтрольована астма включає одне або обидва з наведеного:

- **Поганий контроль симптомів** (часті симптоми або потреба у лікарському засобі для полегшення, обмеження активності через астму, нічні пробудження через астму).
- **Часті загострення** (≥2 на рік), що потребують застосування ОКС, або **тяжкі загострення** (≥1 на рік), які потребують **госпіталізації.**

Складна для лікування астма (difficult-to-treat asthma): Це астма, яка залишається неконтрольованою, незважаючи на призначення середніх або високих доз ІКС у поєднанні з другим контролюючим лікарським засобом (зазвичай БАТД) або з підтримувальною терапією ОКС або така, що потребує високих доз терапії для підтримання контролю симптомів і зниження ризику загострень[183]. Це не означає, що пацієнт є «трудним». У багатьох випадках поганий контроль може бути зумовлений факторами, що можуть бути модифіковані, такими як неправильна техніка інгаляції, низька прихильність до лікування, куріння, супутні захворювання, або неправильний діагноз.

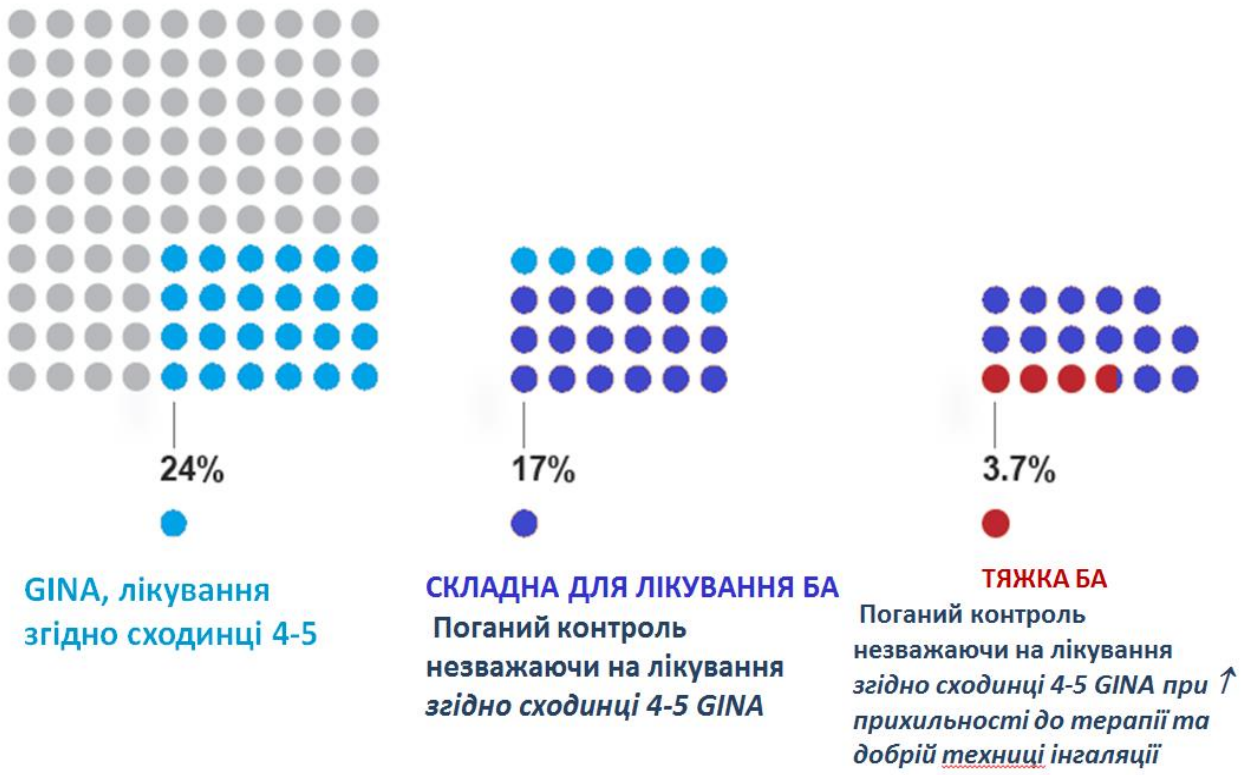
Тяжка астма є підтипом складної для лікування астми (див. вставка 8-1). Вона визначається як астма, яка залишається неконтрольованою, незважаючи на добру прихильність до максимально оптимізованого лікування високими дозами ІКС-БАТД та належне лікування супутніх факторів, або така, що погіршується, коли зменшують дозу високої інтенсивності терапії[183]. На сьогодні, таким чином, термін «тяжка астма» вважається ретроспективною класифікацією. Раніше її також називали «рефрактерною тяжкою астмою», оскільки вона визначалась як астма, резистентна до лікування високими дозами інгаляційних лікарських засобів. Проте з появою біологічної терапії термін «рефрактерна» більше не вважається точним.

Астму не класифікують як тяжку, якщо стан значно покращується після усунення чинників, таких як неправильна техніка інгаляції чи недотримання лікування.

ПОШИРЕНІСТЬ: СКІЛЬКИ ЛЮДЕЙ МАЮТЬ ТЯЖКУ АСТМУ?

Дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що близько 3,7% пацієнтів з астмою мають тяжку форму. Цей показник базується на кількості пацієнтів, яким призначали високі дози ІКС-БАТД, або середні/високі дози ІКС-БАТД у поєднанні з тривалою терапією ОКС, які, незважаючи на добру прихильність і правильну техніку інгаляції, все ще мали поганий контроль симптомів (за результатами Анкети контролю астми – Asthma Control Questionnaire, вставка 8-1).

Вставка 8-1. Яка частка дорослих має астму, що погано піддається лікуванню, або тяжку астму?



Дані із Нідерландів, Hekking та співавт., 2015[686]

ВАЖЛИВІСТЬ: ВПЛИВ ТЯЖКОЇ АСТМИ

Перспективи пацієнта

Пацієнти з тяжкою астмою стикаються із значним тягарем симптомів, частими загостреннями та побічними ефектами лікарських засобів. Постійна задишка, свистяче дихання, відчуття стискання в грудях і кашель серйозно впливають на щоденне життя, сон і фізичну активність. Загострення можуть бути

жахливими або непередбачуваними (також відомі як напади чи тяжкі загострення).

Побічні ефекти лікарських засобів, особливо ОКС[406], є дуже поширеними та проблемними. У минулому ОКС були основним методом лікування тяжкої астми, але їх довготривале або часте застосування може призвести до ожиріння, діабету, остеопорозу та переломів[622], катаракти, гіпертонії, пригнічення функції наднирників, а також психологічних ефектів, таких як депресія та тривожність[687]. Навіть короткочасне застосування ОКС може спричинити порушення сну, а також підвищити ризик інфекцій, фіброзу та тромбоемболії[592]. Тому мінімізація потреби у застосуванні ОКС є одним із основних пріоритетів лікування.

Тяжка астма часто впливає на сімейне, соціальне та професійне життя, обмежує вибір кар'єри та можливості подорожей, а також негативно позначається на емоційному та психічному здоров'ї. Пацієнти з тяжкою астмою часто почуваються самотніми та нерозумілими, оскільки їхній досвід суттєво відрізняється від досвіду більшості людей із типовою астмою[687].

Підлітки з тяжкою астмою

Підлітковий вік – це період інтенсивного психологічного та фізіологічного розвитку, який може впливати на управління астмою. Важливо, щоб молоді люди добре розуміли свій стан і лікування, мали відповідні знання для самостійного контролю хвороби. Перехід від педіатричної до дорослої системи охорони здоров'я повинен бути ретельно організований, щоб допомогти підлітку набути більшої автономії та відповідальності за власне здоров'я та добробут. Дослідження показують, що тяжка астма у підлітків може покращитись протягом 3 років приблизно у 30% хлопців і дівчат. Єдиним надійним показником того, що астма з часом може перейти у легшу форму, є вищий базовий рівень еозинофілів у крові. Для підтвердження цих спостережень потрібні довготривалі дослідження.

Використання медичних ресурсів і витрати

Тяжка астма пов'язана з дуже високими витратами на медичне обслуговування, включно з вартістю медикаментів, відвідування лікарів, госпіталізацій та побічних ефектів ОКС. У дослідженні, проведеному у Великій Британії, витрати на лікування одного пацієнта з тяжкою астмою були вищими, ніж у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, інсультом або ХОЗЛ[689]. У Канаді інше дослідження показало, що неконтрольована тяжка астма забирає понад 60% усіх витрат, пов'язаних з астмою[690].

Пацієнти з тяжкою астмою та їхні родини також несуть значне фінансове навантаження – не лише через медичну допомогу та лікарські засоби, але й через втрачені доходи та обмеження у виборі професії.

ОГЛЯД ДЕРЕВА РІШЕНЬ ДЛЯ ОЦІНКИ ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ТЯЖКО КОНТРОЛЬОВАНОЮ ТА ТЯЖКОЮ АСТМОЮ

Клінічне **«дерево рішень»** узагальнює покроковий, доказовий підхід до обстеження й лікування складної для лікування астми у дорослих та підлітків,

оцінки та терапії фенотипів тяжкої астми, а також моніторингу та корекції лікування. Дерево рішень поділено на три основні етапи:

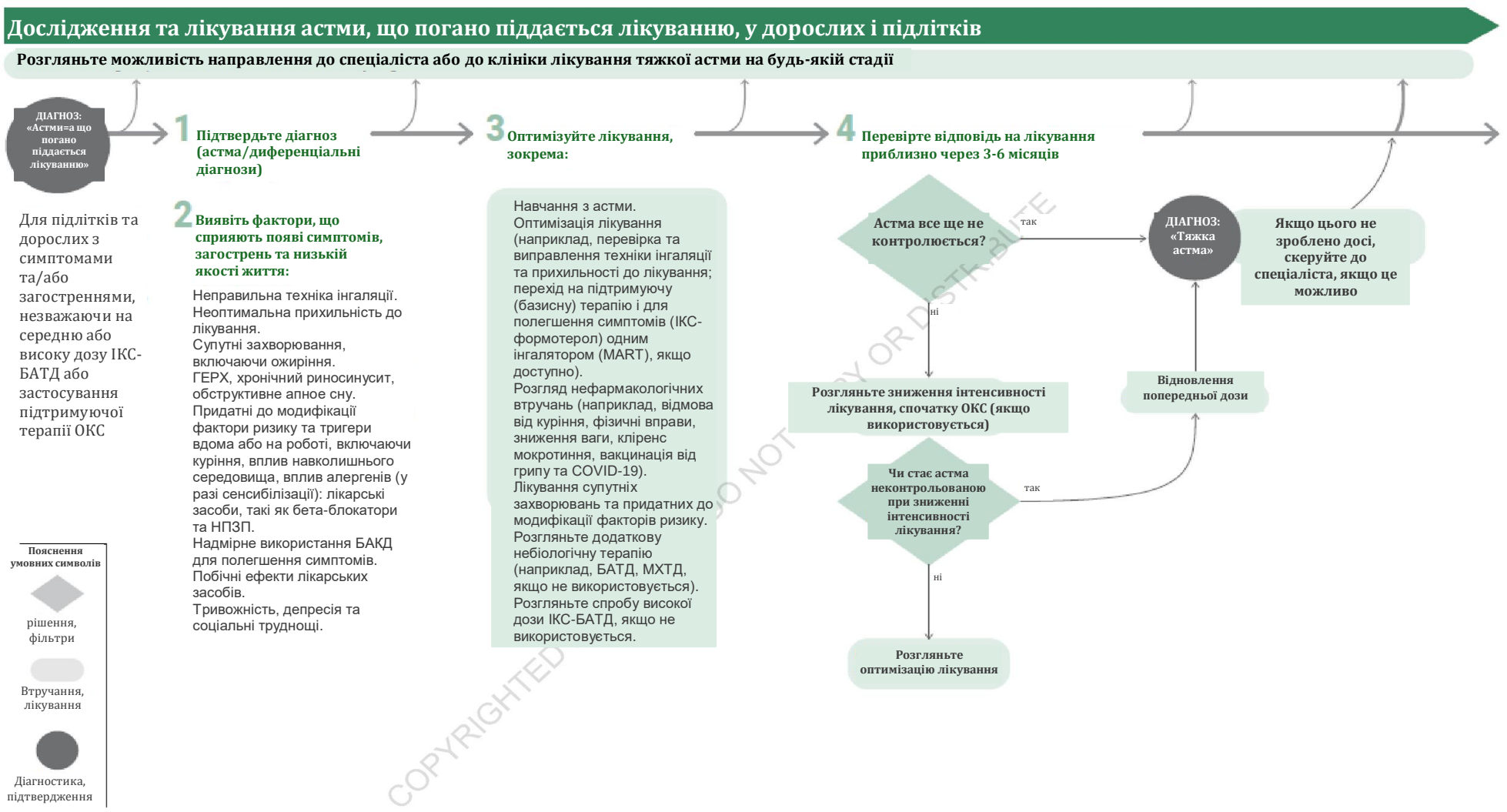
- **Етапи 1–4 (зелений колір):** призначені для використання в **первинній медичній допомозі** та/або **спеціалізованій медичній практиці.**
- **Етапи 5–8 (синій колір):** стосуються переважно спеціалістів із респіраторних захворювань.
- **Етапи 9–10 (коричневий колір):** зосереджені на підтримці постійної співпраці між пацієнтом, лікарем первинної ланки, спеціалістом та іншими медичними працівниками.

Посібник із тяжкої астми та дерево рішень були розроблені у співпраці з експертами, щоб перекласти складну клінічну інформацію у зручний візуальний формат.

Після дерева рішень подано детальніший опис кожного етапу оцінки та ведення пацієнтів.

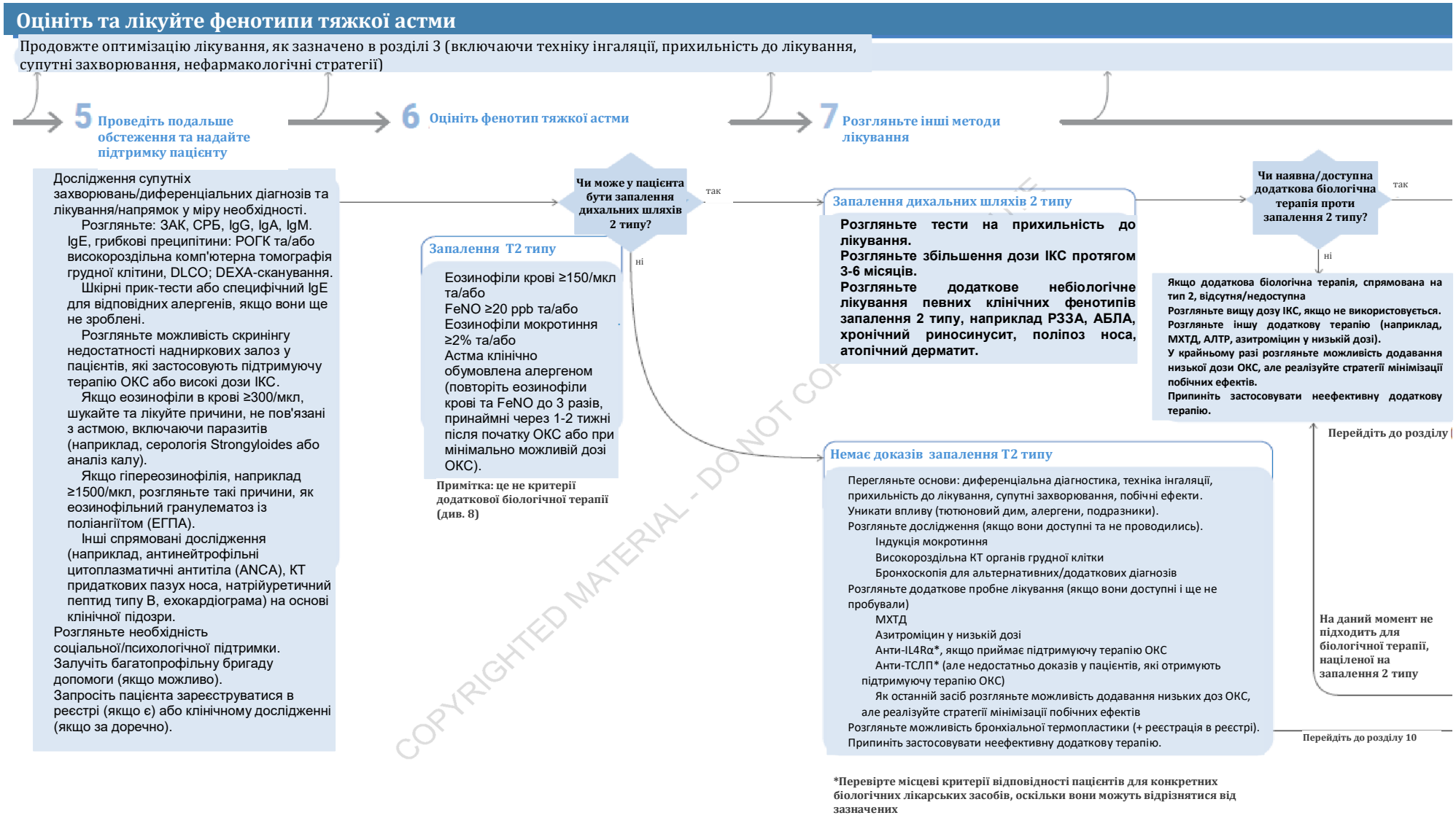
Вставка 8-2. Дерево прийняття рішень – дослідження та лікування складної для лікування астми у дорослих та підлітків

ЛІКАР ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ АБО СПЕЦІАЛІСТ



Вставка 8-3. Дерево прийняття рішень – оцінка та лікування тяжких фенотипів астми

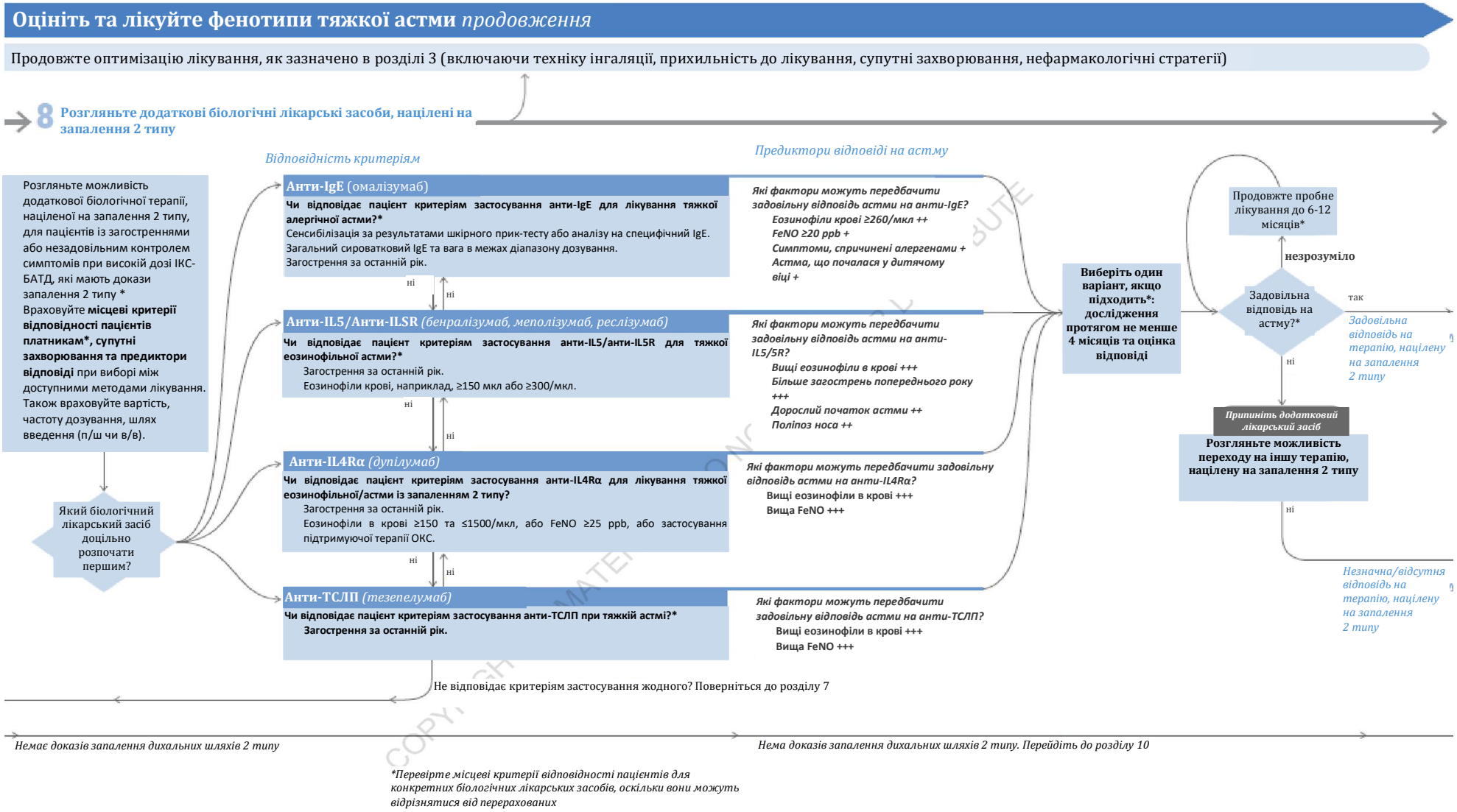
СПЕЦІАЛІЗОВАНА ДОПОМОГА; КЛІНІКА ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОЇ АСТМИ, ЗА НАЯВНОСТІ



COPYRIGHTED MATERIAL - DO NOT COPY

Вставка 8-4. Дерево прийняття рішень – розгляд можливості додаткового біологічного лікування, спрямованого на 2-й тип

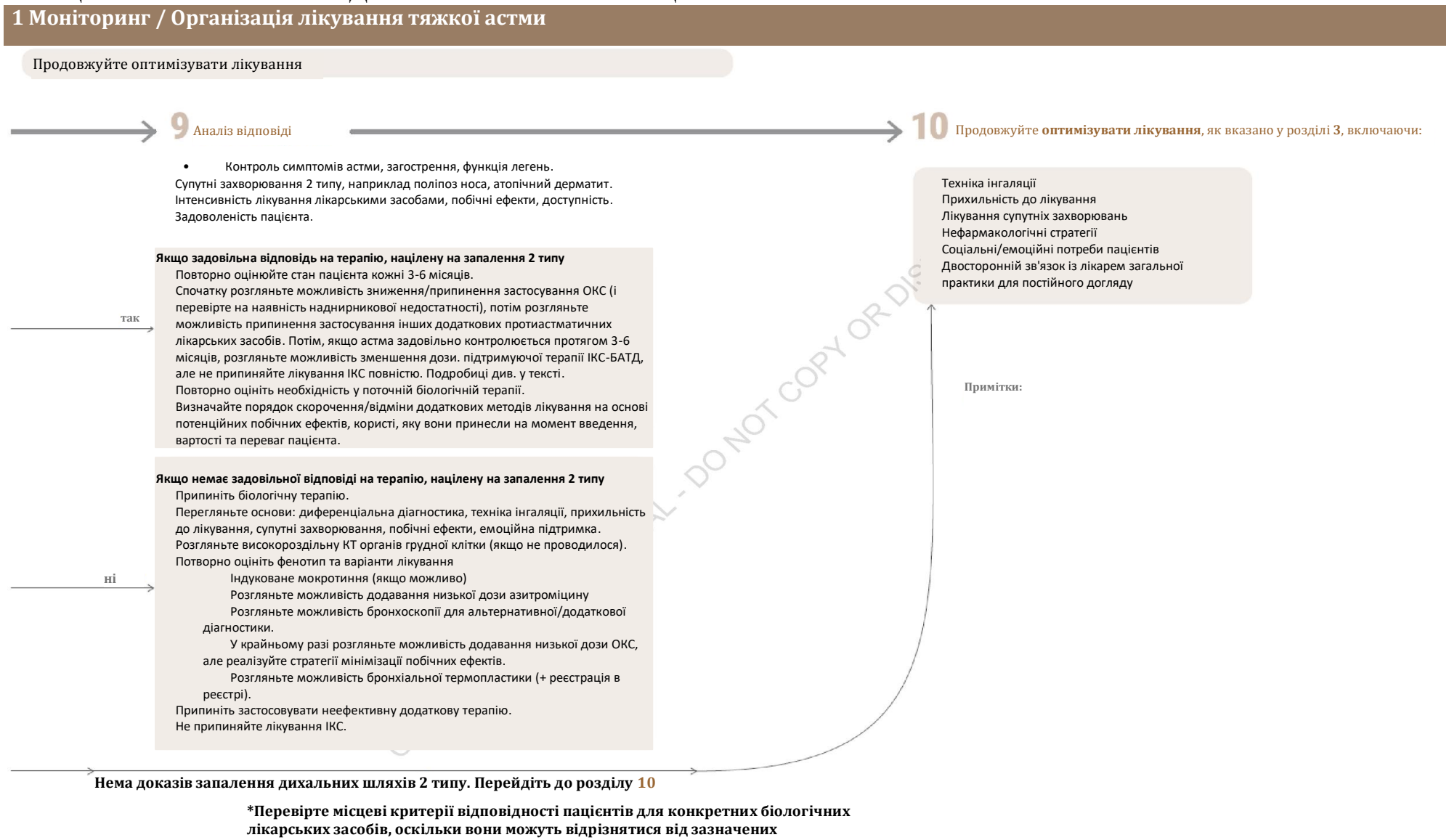
СПЕЦІАЛІЗОВАНА ДОПОМОГА; КЛІНІКА ЛІКУВАННЯ ТЯЖКОЇ АСТМИ, ЗА НАЯВНОСТІ



*Перевірте місцеві критерії відповідності пацієнтів для конкретних біологічних лікарських засобів, оскільки вони можуть відрізнятися від перерахованих

Вставка 8-5. Дерево прийняття рішень – контроль та організація лікування тяжкої астми

СПЕЦІАЛІСТ І ПЕРВИННА ДОПОМОГА У СПІВПРАЦІ



ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ВЕДЕННЯ СКЛАДНОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АСТМИ У ДОРОСЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ

1. Підтвердження діагнозу (астма або диференціальні діагнози)

Етапи 1–5 можуть проводитися у первинній або спеціалізованій медичній допомозі. Пацієнт класифікується як такий, що має складну до лікування астму, якщо спостерігаються стійкі симптоми астми та/або загострення, незважаючи на призначення середніх або високих доз ІКС у поєднанні з іншим контролером, наприклад БАТД, або якщо потрібне постійне приймання ОКС, або високі дози ІКС-БАТД для підтримки контролю симптомів і запобігання загостренням. Складна до лікування астма не означає «тяжкий пацієнт».

Розгляньте направлення до спеціаліста або клініки тяжкої астми на будь-якому етапі, особливо якщо:

- Є труднощі з підтвердженням діагнозу астми
- Пацієнт часто звертається за невідкладною медичною допомогою
- Пацієнту потрібні часті або постійні курси ОКС
- Підозрюється професійна астма
- Пацієнт має підтверджену харчову алергію або анамнез анафілаксії, що підвищує ризик смерті
- Симптоми нагадують інфекційне або серцеве захворювання
- Симптоми вказують на ускладнення, наприклад бронхоектази
- Пацієнт має мультиморбідність (кілька супутніх хвороб)

Чи симптоми спричинені астмою?

Проведіть ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження, щоб визначити, чи симптоми є типовими для астми, чи, можливо, зумовлені іншим діагнозом або супутнім захворюванням:

- **Задишка:** ХОЗЛ, ожиріння, серцеві захворювання, погіршення фізичного стану
- **Кашель:** Індукована ларингеальна обструкція (також відома як дисфункція голосових зв'язок (ДГЗ)), синдром кашлю верхніх дихальних шляхів (також постназальний затік), ГЕРХ, бронхоектази, прийом інгібіторів АПФ
- **Свистячі хрипи (wheeze):** Ожиріння, ХОЗЛ, трахеобронхомаляція, ДГЗ.

Проводьте подальше обстеження відповідно до клінічних підозр та віку пацієнта (див. вставку 1-3).

Як можна підтвердити діагноз астми?

Підтвердження діагнозу має велике значення, оскільки у 12–50% людей, яким припускають наявність тяжкої астми, астма не підтверджується[691]. Проведіть спірометрію до та після застосування бронходилататора, щоб оцінити вихідну функцію легень і отримати об'єктивні докази варіабельності експіраторного (видихального) потоку. Якщо початковий тест на зворотність бронхообструкції (чутливість до бронходилататора) негативний (приріст $ОФВ_1$ <200 мл або <12%), розгляньте можливість повторного тестування після тимчасової відміни бронходилататорів або в період наявності симптомів, або корекцію контролюючої терапії (підвищення чи зниження дози) перед

подальшими дослідженнями, такими як бронхопровокаційний тест (див. вставку1-4). Перевірте повну петлю «потік-об'єм», щоб оцінити можливу обструкцію верхніх дихальних шляхів.Якщо спірометрія недоступна, виміряйте ПШВ до та після бронходилататора (беріть найвищий показник із 3 вимірювань кожного разу). Збільшення ПШВ ≥20% підтверджує діагноз астми. Якщо спірометрія нормальна – забезпечте пацієнта пікфлоуметром та щоденником для оцінки варіабельності, і розгляньте бронхопровокаційний тест, якщо пацієнт може тимчасово відмінити бронходилататори (БАКД – на 6 годин, БАТД – до 2 днів, залежно від тривалості дії)[40]. Для детальнішої інформації див. вставку 1-2. Обмеження повітряного потоку може зберігатися у пацієнтів із тривалою астмою через ремоделювання стінок дихальних шляхів або через недорозвинення легень у дитинстві. Важливо задокументувати функцію легень під час первинного встановлення діагнозу астми. Необхідно отримати консультацію спеціаліста, якщо анамнез вказує на астму, але діагноз не може бути підтверджений спірометрією.

2. Виявлення факторів, що сприяють симптомам і загостренням

Систематично розглядайте фактори, які можуть спричиняти неконтрольовані симптоми, загострення або погіршення якості життя, і які можна усунути.

Найважливіші фактори, що можуть бути **модифіковані** включають:

- ***Неправильна техніка використання інгалятора*** (спостерігається у до 80% пацієнтів): Попросіть пацієнта показати, як саме він використовує інгалятор; порівняйте його дії з контрольним списком або навчальним відео.
- ***Низька прихильність до лікування*** (до 75% пацієнтів із астмою): Ставте конкретні запитання щодо частоти використання лікарського засобу, наприклад: – «Багато пацієнтів не користуються інгалятором згідно з призначенням. За останні 4 тижні, скільки днів на тиждень ви його використовували – жодного, один, два, три чи більше?» – «Вам зручніше пам'ятати про прийом інгалятора вранці чи ввечері?» Запитуйте також про перешкоди для регулярного використання, зокрема вартість, необхідність лікування та побічні ефекти. Перевірте дані на інгаляторах і дані з аптек, якщо вони доступні. Тест на пригнічення FeNO (зниження рівня FeNO протягом тижня застосування високих доз ІКС разом із базовою терапією ІКС-БАТД) може допомогти виявити пацієнтів із поганою прихильністю (див. вставку 5-3)[236]. Електронний моніторинг використання інгалятора, якщо доступний, може бути корисним для виявлення низької прихильності – іноді це дозволяє уникнути необґрунтованого призначення біологічної терапії[518].
- ***Супутні захворювання:*** Оцініть анамнез і результати обстеження на наявність супутніх станів, які можуть сприяти появі респіраторних симптомів, загострень або погіршенню якості життя. До них належать: тривога та депресія, ожиріння, фізична детренованість, хронічний риносинусит, індукована ларингеальна обструкція, ГЕРХ, ХОЗЛ, обструктивне апное сну, бронхоектазії, серцеві захворювання, кіфоз, спричинений остеопорозом. Проводьте додаткові дослідження залежно від клінічних підозр.

- ***Фактори ризику та тригери,*** які можуть бути модифіковані: Визначте фактори, які можуть підвищувати ризик загострень, зокрема: куріння, вейпінг, вплив тютюнового диму в навколишньому середовищі, інші шкідливі впливи вдома або на роботі, включно з алергенами (у разі сенсибілізації), забруднення повітря (в приміщенні або на вулиці), цвіль і токсичні хімічні речовини, прийом медикаментів, таких як бета-блокатори або НПЗП. Для виявлення алергенів перевірте наявність сенсибілізації за допомогою **шкірних тестів** або визначення специфічного IgE.
- ***Регулярне або надмірне використання БАКД:*** Постійне застосування БАКД призводить до зниження чутливості β-рецепторів і зменшення відповіді організму[692], що, у свою чергу, викликає потребу у більшій дозі лікарського засобу. Надмірне використання БАКД може стати звичним. Використання ≥3 балонів БАКД на рік (приблизно частіше, ніж раз на день) пов'язане з підвищеним ризиком госпіталізації або відвідування відділення невідкладної допомоги, незалежно від тяжкості астми[92, 93]. Використання ≥12 балонів БАКД на рік (один на місяць) значно збільшує ризик смерті[93, 95]. Ризики ще вищі при застосуванні БАКД через небулайзер[693].
- ***Тривога, депресія, соціальні та економічні проблеми:*** Такі стани дуже поширені серед пацієнтів з астмою[687], особливо при тяжкому її перебігу. Вони погіршують симптоми, знижують якість життя та зменшують прихильність до лікування.
- ***Побічні ефекти медикаментів:*** Системні ефекти, особливо при частому або тривалому прийомі ОКС чи високих доз ІКС, можуть погіршувати якість життя і зменшувати прихильність до лікування. Місцеві побічні ефекти, такі як дисфонія (осиплість голосу) або кандидоз ротоглотки, часто виникають при високих дозах або неправильній техніці інгаляції. Слід також враховувати можливі лікарські взаємодії, наприклад ризик пригнічення функції надниркових залоз при одночасному прийомі інгібіторів CYP450, таких як ітраконазол.

3. Перегляд і оптимізація лікування

Проведіть оцінку та оптимізацію лікування астми, а також корекцію супутніх захворювань і факторів ризику**,** визначених на етапі 2.

- ***Надайте пацієнту освіту з самоконтролю астми:*** Переконайтеся, що пацієнт має (і вміє користуватися) персоналізованим письмовим або електронним планом дій при астмі. За можливості направте пацієнта до фахівця з освіти щодо астми.
- ***Оптимізуйте медикаментозне лікування астми:*** Переконайтеся, що інгалятор підходить пацієнту; перевірте та виправте техніку інгаляції за допомогою фізичної демонстрації й методу «повторного пояснення». Перевіряйте техніку інгаляції на кожному візиті[694]. Усуньте питання недотримання лікування (як навмисне, так і ненавмисне)[525]. Перейдіть на терапію підтримки та полегшення ІКС-формотеролом (MART), якщо це можливо, щоб знизити ризик загострень[233]. Електронний моніторинг інгалятора із зворотним зв'язком може допомогти покращити прихильність до лікування[518].

- ***Розгляньте немедикаментозні додаткові методи терапії,*** такі як: відмова від куріння, фізична активність[243], здорова дієта, зниження маси тіла, методи очищення слизу, вакцинація, зокрема проти грипу та РСВ, легенева реабілітація, дихальні вправи, уникнення алергенів – якщо пацієнт сенсибілізований і можливе уникнення контакту. Для делального роз'яснення див. вставку 3-6. Однак не відкладайте направлення до спеціаліста якщо пацієнт безуспішно намагався відмовитися від куріння або схуднути. Також розгляньте зменшення впливу респіраторних вірусів – наприклад, фізичне дистанціювання від хворих людей або використання маски.
- ***Лікування супутніх захворювань і модифікованих факторів ризику:*** Визначені на етапі 2 дерева рішень, ці чинники потрібно лікувати, якщо є докази користі. Однак немає доказів для рутинного лікування безсимптомної ГЕРХ. Уникайте медикаментів, які можуть погіршувати перебіг астми, наприклад β-блокатори (включно з очними краплями), аспірин або інші НПЗП у пацієнтів із аспірин-асоційованим респіраторним захворюванням. Якщо у пацієнта є психічні розлади, направте на відповідне лікування. Для детальної інформації про мультиморбідність, див. розділ 6 – включаючи рекомендації щодо лікування хронічного риносинуситу з або без назальних поліпів.
- ***Розгляньте випробування небіологічних лікарських засобів,*** які додаються до середніх доз ІКС, наприклад БАТД, МХТД, або АЛТР, якщо їх ще не застосовували. Зверніть увагу на можливі нейропсихіатричні побічні ефекти при використанні монтелукасту[309].
- ***Розгляньте короткострокове (3–6 місяців) випробування високих доз ІКС-БАТД,*** якщо така терапія наразі не використовується.

4. Перегляньте відповідь на лікування приблизно через 3–6 місяців

Заплануйте візит для повторної оцінки, щоб визначити відповідь на проведені втручання. Час цього візиту залежить від клінічної терміновості та змін у лікуванні, які були внесені.

Під час оцінювання відповіді на лікування обов'язково перевірте:

- Контроль симптомів (частота симптомів, використання БАКД для полегшення, нічні пробудження через астму, обмеження активності).
- Загострення з моменту попереднього візиту та способи їхнього лікування.
- Побічні ефекти медикаментів.
- Техніку використання інгалятора та прихильність до лікування.
- Функцію легень.
- Задоволеність пацієнта та наявні побоювання.

Чи астма залишається неконтрольованою, незважаючи на оптимізовану терапію?

ТАК: Якщо астма все ще неконтрольована, ймовірний діагноз тяжкої астми. Якщо цього ще не зроблено – направте пацієнта до спеціаліста або у клініку тяжкої астми, якщо можливо.

НІ: Якщо астма зараз добре контрольована, розгляньте поступове зниження лікування. Спочатку зменшіть або припиніть прийом ОКС, якщо вони

застосовуються, перевіривши наявність надниркової недостатності. Потім можна припинити інші додаткові лікарські засоби. Далі поступово зменшуйте дозу ІКС, але повністю не припиняйте їх. Детальні інструкції щодо поступового зниження інтенсивності лікування наведені у вставці 4-13.

Чи стає астма неконтрольованою після зниження інтенсивності лікування?

ТАК: Якщо симптоми астми знову стають неконтрольованими або виникає загострення після зменшення високих доз лікування, діагноз тяжкої астми ймовірний. Відновіть попередню дозу, щоб відновити належний контроль астми, та направте пацієнта до спеціаліста або клініки тяжкої астми, якщо це ще не зроблено.

НІ: Якщо симптоми й загострення залишаються добре контрольованими навіть після зменшення лікування, пацієнт не має тяжкої астми. Продовжуйте оптимізувати лікування.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОТИПУ ТЯЖКОЇ АСТМИ ТА РОЗГЛЯД НЕБІОЛОГІЧНИХ ТЕРАПІЙ

5. Поглиблене обстеження та підтримка пацієнта

Подальшу оцінку та ведення пацієнта має здійснювати спеціаліст, бажано в умовах багатопрофільної клініки тяжкої астми, якщо така доступна. До команди можуть входити: сертифікований фахівець з освіти щодо астми, медичні працівники, які спеціалізуються у сферах патології мовлення, отоларингології, фахівці з соціальної роботи та психічного здоров'я.

Які інші тести можуть бути розглянуті на спеціалізованому рівні?

Додаткові обстеження можуть бути доцільними для виявлення рідше зустрічуваних супутніх захворювань або диференціальної діагностики, які спричиняють симптоми та/або загострення.

Обстеження повинні проводитися на основі клінічних показань і можуть включати:

- Рентгенографію грудної клітки або високороздільну КТ легенів, якщо раніше не проводились.
- Алерготестування на клінічно значущі алергени: шкірні проби або визначення специфічного IgE, якщо раніше не виконувались.
- Дослідження інших захворювань дихальних шляхів / легень, наприклад: респіраторне захворювання, загострене аспірином (РЗЗА), ХРСзНП, індуктована ларингеальна обструкція, обструктивне апное сну, АБЛА, бронхоектазії, трахеобронхомаляція, інфекції (наприклад, туберкульоз, Mycobacterium avium complex), – залежно від клінічної підозри та інших даних.
- Денситометрія (оцінка щільності кісток) – через ризик остеопорозу при тривалому або частому застосуванні ОКС чи високих доз ІКС[410].
- Обстежте на наявність інших побічних ефектів ОКС або високих доз ІКС, наприклад, визначте ранковий рівень кортизолу в сироватці для оцінки можливості надниркової недостатності.

- Перевірте наявність інших не легеневих станів, які можуть сприяти появі респіраторних симптомів, загострень або погіршенню якості життя, таких як: ГЕРХ, серцева недостатність, легенева емболія, тривога чи депресія – залежно від клінічної підозри та результатів попередніх досліджень.

Якщо кількість еозинофілів у крові ≥300 клітин/мкл, необхідно шукати та лікувати неастматичні причини, включно з паразитарними інфекціями (наприклад, обстеження на *Strongyloides* – серологічно або за зразками калу), оскільки паразитарна інфекція може бути причиною еозинофілії. Крім того, призначення ОКС або біологічної терапії пацієнту з нелікованою паразитарною інфекцією може призвести до поширеної форми захворювання. Інфекція *Strongyloides* зазвичай протікає безсимптомно[695].

Якщо виявлено гіпереозинофілію, наприклад, еозинофіли крові ≥1500/мкл, слід розглянути такі причини, як ЕГПА.

Якщо інші причини симптомів і загострень у пацієнта виключено, діагноз тяжкої астми підтверджено.

Розгляньте необхідність соціальної/психологічної підтримки

Спрямуйте пацієнтів до служб підтримки (де це можливо), щоб допомогти їм упоратися з емоційним, соціальним і фінансовим навантаженням, пов'язаним із астмою та її лікуванням – у тому числі під час і після тяжких загострень[687].Також розгляньте необхідність психологічного або психіатричного направлення, особливо для пацієнтів із тривогою та/або депресією.

Залучайте мультидисциплінарну команду (якщо можливо)

Багатопрофільна оцінка та лікування пацієнтів із тяжкою астмою сприяють виявленню супутніх захворювань **і** покращують результати лікування[696].

Запропонуйте пацієнту зареєструватися в реєстрі (якщо доступно) або взяти участь у клінічному дослідженні (якщо це доречно)

Систематичний збір даних допомагає краще зрозуміти механізми та тягар тяжкої астми. Існує потреба у прагматичних клінічних дослідженнях із тяжкої астми, зокрема у випробуваннях, що порівнюють два або більше активних методів лікування. Учасники рандомізованих контрольованих досліджень, проведених для регуляторних цілей, не завжди репрезентативні для пацієнтів, яких лікарі бачать у реальній клінічній практиці. Наприклад, дані реєстру показали, що понад 80% пацієнтів із тяжкою астмою були б виключені з основних досліджень, які оцінювали біологічну терапію[383].

6. Оцінка фенотипу тяжкої астми

Наступний етап – оцінити запальний фенотип пацієнта: **чи є** ознаки запалення типу 2)?

Що таке запалення типу 2?

Ознаки **запалення типу 2** виявляють у більшості пацієнтів із тяжкою астмою. Воно часто характеризується наявністю цитокінів – таких як інтерлейкіни IL-4, IL-5 і IL-13, які продукуються адаптивною імунною системою у відповідь на розпізнавання алергенів. Адаптивна імунна система також може бути активована вірусами, бактеріями або подразниками, які стимулюють її через вироблення IL-33, IL-25 і тимічного стромального лімфопоетину (ТСЛП)

епітеліальними клітинами. Запалення 2 типу зазвичай проявляється: підвищеним рівнем еозинофілів у мокротинні або крові, або підвищеним рівнем FeNO. Воно також може супроводжуватися атопією та підвищеним рівнем IgE. Натомість у пацієнтів без ознак запалення типу 2 часто спостерігається підвищена кількість нейтрофілів[697].

Одноразово низький рівень еозинофілів у крові не виключає астму типу 2 і може відображати коливання показників. В одному дослідженні пацієнти з коливними рівнями еозинофілів мали таку саму частоту загострень, як і ті, у кого рівень залишався стабільно високим[698].

У багатьох пацієнтів із астмою запалення типу 2 швидко зменшується, якщо ІКС приймаються регулярно та правильно[236, 518]; такі пацієнти не мають тяжкої астми. Натомість при тяжкій астмі запалення типу 2 може бути відносно резистентним до високих доз ІКС. Воно може реагувати на ОКС, але їх слід уникати через серйозні побічні ефекти[234, 408].

У дорослих пацієнтів із неконтрольованою астмою, незважаючи на лікування середніми або високими дозами ІКС у поєднанні з БАТД або іншими контролюючими лікарськими засобами, наявність загострень протягом попереднього року, вищий рівень еозинофілів у крові та підвищені показники FeNO пов'язані з більшим ризиком тяжких загострень[14, 699]. Однак існують численні джерела варіацій у показниках еозинофілів у крові[53, 700] та FeNO[50], що може ускладнити документальне підтвердження відповідності пацієнта критеріям для біологічної терапії, спрямованої на запалення типу 2 (див. додаток А).

Чи може пацієнт мати рефрактерне або приховане запалення типу 2?

Можливість рефрактерного (резистентного) запалення типу 2 слід розглядати, якщо в пацієнта, який отримує високі дози ІКС або щоденно ОКС, виявлено будь-яку з наведених ознак:

- Еозинофіли крові ≥150 клітин/мкл
- FeNO ≥20 ppb
- Еозинофіли мокротиння ≥2%
- Астма має клінічно алергічний характер

Пацієнти, які потребують підтримувальної терапії ОКС, також можуть мати приховане запалення типу 2. Однак біомаркери запалення типу 2 (еозинофіли крові, еозинофіли мокротиння та FeNO) часто пригнічуються ОКС. Тому, якщо можливо, ці тести слід проводити до початку прийому ОКС (як короткого курсу, так і підтримувальної терапії), або принаймні через 1–2 тижні після завершення курсу ОКС, або на мінімально можливій дозі ОКС.

Існує багато причин варіацій рівня еозинофілів у крові та FeNO, узагальнених у додатку А. До них належить, зокрема, час доби: рівень еозинофілів у крові вищий вранці, а FeNO – у другій половині дня. В одному дослідженні пацієнтів із неконтрольованою астмою, які отримували середні або високі дози ІКС-БАТД, виявлено, що 65% мали зміни у своїй категорії еозинофілів крові протягом 48–56 тижнів[701]. Тому варто повторювати вимірювання еозинофілів крові та FeNO до трьох разів (наприклад, під час

загострення астми, до призначення ОКС, або через 1–2 тижні після курсу ОКС, або на мінімальній дозі ОКС) перед тим, як робити висновок, що пацієнт не підходить для терапії, спрямованої на запалення типу 2. Навіть перерва в прийомі ОКС на два дні може дозволити рівню еозинофілів у крові досягти порогового рівня, необхідного для придатності пацієнта для такої терапії[702].

Наведені вище критерії рекомендуються для початкової оцінки; показники еозинофілів у крові **та** FeNO базуються на найнижчих рівнях, які асоціюються з ефективною відповіддю на деякі біологічні лікарські засоби. Ці критерії не є офіційними критеріями відбору для біологічної терапії, спрямованої на запалення типу 2, – вони можуть відрізнятися. Див. етап 8 та місцеві регуляторні й страхові вимоги.

Чому запальний фенотип оцінюють під час прийому високих доз ІКС?

- Більшість доказів із РКД щодо біологічних лікарських засобів, спрямованих на запалення типу 2, отримано саме у таких пацієнтів.
- Проблеми терапії ІКС, які можна модифікувати, такі як погана прихильність до лікування або неправильна техніка використання інгалятора, є поширеними причинами неконтрольованого запалення типу 2.
- На сьогодні висока вартість біологічних лікарських засобів зазвичай обмежує їх широке застосування у пацієнтів, у яких симптоми або загострення, а також біомаркери запалення типу 2 покращуються при правильному використанні ІКС.

7.1. Розгляньте інші методи лікування, якщо немає ознак запалення типу 2

Якщо у пацієнта немає доказів персистуючого (стійкого) запалення типу 2 (етап 6):

- Перегляньте основні чинники, які можуть сприяти симптомам або загостренням: диференціальний діагноз, техніка використання інгалятора, прихильність до лікування, супутні захворювання, побічні ефекти медикаментів (див. етап 2).
- Рекомендуйте уникати відповідних факторів впливу – таких як тютюновий дим, забруднення повітря, алергени (якщо є сенсибілізація) – за наявності доказів користі від усунення подразників або інфекцій. Попросіть пацієнта розповісти про впливи вдома та на роботі.
- Розгляньте додаткові діагностичні дослідження (якщо вони доступні і ще не виконувалися): індукцію мокротиння для підтвердження запального фенотипу, КТ грудної клітки високої роздільної здатності, бронхоскопію для виключення рідкісних коморбідностей або альтернативних діагнозів (таких як трахеобронхомаляція, субглотичний стеноз, функціональна ларингоскопія для виявлення індукованої ларингеальної обструкції).
- Розгляньте спробу додаткового (add-on) лікування, якщо воно доступне і раніше не застосовувалося (але обов’язково перевірте місцеві критерії відбору та страхового покриття для конкретних методів терапії, оскільки вони можуть відрізнятися від наведених нижче):
    - МХТД[366].

- Азитроміцин у низькій дозі (для дорослих)[388, 389]: перед початком перевірити мокротиння на наявність атипових мікобактерій, зробити електрокардіографію (ЕКГ) для оцінки подовження інтервалу QTc (і повторити через місяць після початку лікування); також враховувати ризик розвитку антибіотикорезистентності.
- Антагоніст до IL4 рецепторів α (Анти-IL4Rα) – якщо пацієнт отримує підтримувальну терапію системними кортикостероїдами (див. деталі на етапі 8).
- Анти-ТСЛП – але доказів недостатньо у пацієнтів, які приймають підтримувальні системні кортикостероїди (див. етап 8).
- Як крайній варіант: розгляньте додаткове лікування низькими дозами ОКС, але використовуйте стратегії, наприклад, чергування днів прийому, щоб зменшити дозу та мінімізувати побічні ефекти.

- Розгляньте бронхіальну термопластику, бажано із включенням пацієнта до реєстру спостереження. Однак докази щодо ефективності та довготривалої безпеки цього методу обмежені[157, 477].
- Припиніть неефективні додаткові методи лікування.
- Продовжуйте оптимізувати терапію, включаючи: техніку використання інгалятора, дотримання режиму лікування, немедикаментозні стратегії, лікування супутніх захворювань (див. етапи 3 і 10).
- Повторно оцініть біомаркери запалення типу 2, якщо змінюється клінічна ситуація – наприклад, при припиненні або зниженні дози ОКС.

7.2. Розгляньте небіологічні варіанти лікування, якщо є ознаки запалення типу 2

Для пацієнтів із підвищеними біомаркерами запалення типу 2, незважаючи на терапію високими дозами ІКС (див. етап 5), спочатку слід розглянути небіологічні варіанти лікування, враховуючи високу вартість біологічної терапії:

- ***Об'єктивно оцініть прихильність до лікування*** за допомогою моніторингу рецептів або відпуску лікарських засобів, вимірювання рівня преднізону в крові, або електронного моніторингу інгалятора[504]. Зниження рівня FeNO після 5 днів безпосередньо контрольованої терапії є показником раніше недостатньої прихильності до лікування[236]. Це було виявлено майже у двох третин пацієнтів із труднощами в лікуванні астми[506]. В одному дослідженні електронний моніторинг дотримання терапії та техніки інгаляції із зворотним зв'язком для пацієнтів покращив прихильність **і** зменшив кількість випадків, коли доводилося переходити на біологічну терапію[518].
- ***Розгляньте підвищення дози ІКС*** на 3–6 місяців та повторну оцінку результатів.
- ***Розгляньте додаткове небіологічне лікування для певних клінічних фенотипів запалення типу 2*** (див. розділ 6). Наприклад: для РЗЗА – додайте АЛТР і, можливо, аспіринову десенсибілізацію. Для алергічного бронхолегеневого аспергільозу – додайте ОКС + протигрибковий лікарський засіб. Для хронічного риносинуситу з поліпами або без них – інтенсивна інтраназальна терапія кортикостероїдами, за потреби консультація хірурга. Для

атопічного дерматиту – можуть бути корисними місцеві стероїдні або нестероїдні засоби. Іноді при тяжкій астмі можна застосовувати імунотерапію алергенами, але її слід застосовувати при тяжкій астмі лише після досягнення хорошого контролю над захворюванням, щоб мінімізувати ризик серйозних побічних реакцій. Екстракти для підшкірної алерген-специфічної імунотерапії мають готуватися та вводитися лише клініцистами, які мають досвід у проведенні імунотерапії.

7.3. Чи доступна та фінансово посильна біологічна терапія, спрямована на запалення типу 2?

Якщо НІ:

- Розгляньте застосування вищої дози ІКС-БАТД, якщо її ще не використовували.
- Розгляньте інші додаткові терапії, наприклад МХТД, МЛ або низькі дози азитроміцину, якщо вони ще не призначалися.
- Як останній варіант – додайте низьку дозу ОКС, але впровадьте стратегії для мінімізації побічних ефектів.
- Припиніть неефективні додаткові терапії.
- Продовжуйте оптимізувати лікування, включаючи техніку інгаляції, прихильність до лікування, немедикаментозні методи та лікування супутніх захворювань (див. етапи 3 і 10).

РОЗГЛЯНУТИ БІОЛОГІЧНІ ТЕРАПІЇ, СПРЯМОВАНІ НА ЗАПАЛЕННЯ ТИПУ 2

8. Розгляньте додаткове біологічне лікування, спрямоване на запалення типу 2

Якщо доступне та фінансово посильне, розгляньте додаткову біологічну терапію, спрямовану на запалення типу 2, для пацієнтів із загостреннями та/або поганим контролем симптомів, попри прийом щонайменше високої дози ІКС-БАТД, які мають алергічні або еозинофільні біомаркери чи потребують підтримувальної терапії ОКС. Якщо це доречно, перевірте наявність паразитарної інфекції та проведіть лікування, якщо вона підтверджена, перед початком біологічної терапії (див. етап 5).

Розгляньте, з якого лікарського засобу почати: анти-IgE, анти-IL5/5Rα, анти-IL4Rα або анти-ТСЛП. Під час вибору між доступними біологічними терапіями враховуйте такі чинники:

- Чи відповідає пацієнт місцевим критеріям відшкодування вартості лікування?
- Наявність супутніх захворювань, пов’язаних із запаленням типу 2 (наприклад, атопічний дерматит, назальні поліпи).
- Клінічний анамнез, що свідчить про алерген-залежні симптоми.
- Прогностичні фактори відповіді на лікування астми (див. нижче).
- Вартість лікування.
- Частота введення лікарського засобу.

- Шлях введення (внутрішньовенно чи підшкірно; можливість самостійного введення).
- Переваги та побажання пацієнта.

Завжди перевіряйте місцеві критерії відшкодування вартості біологічної терапії, оскільки вони можуть суттєво відрізнятися. Однак GINA рекомендує застосовувати біологічну терапію лише у пацієнтів із тяжкою астмою **і** тільки після оптимізації основного лікування. Для будь-якої біологічної терапії слід дотримуватися інструкцій виробника та/або регулятора щодо умов зберігання, введення лікарського засобу та тривалості спостереження після введення.

Надайте пацієнту поради щодо дій у разі появи побічних ефектів, зокрема реакцій гіперчутливості. Ін'єкції омалізумабу містять полісорбат, який у деяких пацієнтів може спричиняти алергічні реакції. GINA рекомендує, щоб перша доза біологічної терапії при астмі не вводилася в той самий день, що й вакцина, щоб побічні ефекти від терапії та вакцинації можна було легше розрізнити.

Надайте пацієнтам практичні поради, наприклад: дайте шприцу або автоінжектору, який зберігався в холодильнику, нагрітися до кімнатної температури перед введенням біологічного лікарського засобу, оскільки це зменшує біль.

Існує нагальна потреба у прямому порівнянні ефективності різних біологічних лікарських засобів у пацієнтів, які відповідають критеріям для більш ніж одного виду біологічної терапії.

Додаткова терапія анти-IgE для тяжкої алергічної астми

Регуляторні показання можуть включати: омалізумаб для осіб віком від 6 років і старше, який вводиться підшкірно кожні 2–4 тижні, доза розраховується відповідно до маси тіла та рівня сироваткового IgE. Може також застосовуватися при назальних поліпах, хронічній спонтанній (ідіопатичній) кропив'янці, IgE-опосередкованій харчовій алергії. Можливо самостійне введення лікарського засобу. Перевіряйте місцеві критерії відшкодування вартості, оскільки вони можуть відрізнятися.

Механізм дії: зв'язується з Fc-ділянкою вільного IgE, запобігаючи його приєднанню до FcεR1-рецепторів, що призводить до зниження рівня вільного IgE та пригнічення експресії рецепторів.

Критерії відбору (на додаток до критеріїв для тяжкої астми) можуть відрізнятися залежно від страхової компанії або вікової групи, але зазвичай включають:

- Сенсибілізацію до інгаляційних алергенів, підтверджену шкірними прик-тестами або специфічним IgE.
- Загальний рівень IgE у сироватці крові та масу тіла в межах місцевого діапазону дозування.
- Більше ніж певну кількість загострень протягом останнього року.

Результати: Мета-аналіз РКД при тяжкій алергічній астмі показав, що терапія анти-IgE призводила до зниження кількості тяжких загострень на 44%, покращення якості життя та контролю симптомів, покращення функції легень –

статистично значущого, але меншого за клінічно важливий рівень[391]. Подвійних сліпих РКД, що оцінюють ОКС-спаринг ефект, не проводилося. Мета-аналіз спостережних досліджень у пацієнтів із тяжкою алергічною астмою показав зниження частоти загострень на 59%, зменшення на 41% кількості пацієнтів, які потребували підтримувальної терапії системними кортикостероїдами (ОКС), значне покращення контролю симптомів[704]. У пацієнтів із назальними поліпами омалізумаб покращував як суб'єктивні, так і об'єктивні показники стану носа[578]. Дослідження омалізумабу у вагітних не виявило підвищеного ризику вроджених вад розвитку[614].

Потенційні предиктори хорошої відповіді на омалізумаб при астмі:

- Базовий рівень IgE не передбачає ймовірність відповіді на лікування[705].
- Біомаркери типу 2: у післяаналізі одного клінічного дослідження більш виражене зниження частоти загострень (порівняно з плацебо) спостерігалося у пацієнтів із рівнем еозинофілів у крові ≥260/мкл[706, 707] або FeNO ≥19,5 ppb[706] (ці значення були медіанними у цьому дослідженні). Однак у двох великих спостережних дослідженнях зменшення кількості загострень відзначалося як у пацієнтів із низькими, так і з високими рівнями еозинофілів у крові[708-710] з або без підвищеного FeNO[710].
- Астма з початком в дитинстві.
- Клінічний анамнез, що свідчить про симптоми, зумовлені алергенами.

Побічні ефекти: реакції у місці ін'єкції, анафілаксія приблизно у 0,2% пацієнтів[711]. У дорослих безпечність і ефективність омалізумабу підтверджені при застосуванні протягом понад 5 років[712].

Рекомендована початкова тривалість терапевтичного курсу: щонайменше 4 місяці.

Додаткова терапія анти-IL5 або анти-IL5Rα для тяжкої еозинофільної астми

Регуляторні дозволи можуть включати:

- Для осіб віком ≥12 років: Меполізумаб (анти-IL5): 100 мг п/ш кожні 4 тижні, або Бенралізумаб (анти-IL5Rα): 30 мг п/ш кожні 4 тижні протягом перших 3 доз, а потім кожні 8 тижнів.
- Для осіб віком ≥18 років: Реслізумаб (анти-IL5): 3 мг/кг в/в кожні 4 тижні.
- Для дітей віком 6–11 років: Меполізумаб (анти-IL5): 40 мг п/ш кожні 4 тижні.

Меполізумаб і бенралізумаб також можуть бути показані при еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом, а меполізумаб – також при гіпереозинофільному синдромі та хронічному риносинуситі з носовими поліпами. Можливо самостійне введення лікарського засобу. Необхідно перевіряти місцеві критерії компенсації, оскільки вони можуть відрізнятися.

Механізм дії: Меполізумаб і реслізумаб зв'язуються з циркулюючим IL-5; бенралізумаб зв'язується з α-субодиницею рецептора IL-5, що призводить до апоптозу еозинофілів.

Критерії відбору (додатково до критеріїв тяжкої астми) відрізняються залежно від лікарського засобу та страхової компанії, але зазвичай включають:

- Більше певної кількості тяжких загострень протягом останнього року, та
- Рівень еозинофілів у крові, вищий за локально встановлений поріг (наприклад, ≥150 або ≥300 клітин/мкл). Іноді використовується інший поріг для еозинофілів у пацієнтів, які приймають ОКС.

Результати: Мета-аналіз РКД у пацієнтів із тяжкою еозинофільною астмою та загостреннями протягом останнього року показав, що анти-IL5 та анти-IL5Rα сприяли зниженню частоти загострень на 47–54% при різних рівнях еозинофілів. Покращення функції легень і контролю симптомів були статистично значущими[397], але меншими за клінічно важливі зміни. Меполізумаб продемонстрував покращення якості життя[397]. Усі біологічні лікарські засоби, спрямовані проти IL-5 або IL-5Rα, знижували кількість еозинофілів – майже повністю при застосуванні бенралізумабу[713]. У post hoc аналізі результати лікування меполізумабом **і** бенралізумабом були подібними як у пацієнтів з алергічним фенотипом астми, так і без нього[714, 715]. Проте у осіб із нетяжкою астмою, яка почалася в дитинстві, ці лікарські засоби не зменшували алергічну або метахолінову гіперреактивність дихальних шляхів[716]. У пацієнтів, які приймали ОКС, середню дозу ОКС вдалося знизити приблизно на 50% за допомогою меполізумабу[717] або бенралізумабу порівняно з плацебо[395]. У дітей віком від 6 років із загострюваною еозинофільною астмою підшкірне введення меполізумабу зменшувало кількість загострень порівняно з плацебо[396]. Різниць у функції легень чи загальному клінічному балу не відзначено[396]. У пацієнтів із назальними поліпами меполізумаб покращував суб'єктивні та об'єктивні показники, зменшував потребу в хірургії[579, 580], а бенралізумаб також **покращував якість життя** при поєднанні назальних поліпів та еозинофільної астми[718].

Можливі предиктори (фактори) гарної відповіді на лікування анти-IL5 або анти-IL5Rα:

- Вищий рівень еозинофілів у крові (сильний предиктор)[719]
- Більша кількість тяжких загострень протягом попереднього року (сильний предиктор)[719]
- Астма, що почалася у дорослому віці[720]
- Наявність назальних поліпів[715]
- Базова терапія підтримуючими ОКС[715]
- Знижена функція легень ($ОФВ_1$ < 65% від належного рівня) – за даними одного дослідження[721].

Побічні ефекти: У дорослих спостерігалися реакції у місці ін'єкції, анафілаксія – рідкісна; загальна частота побічних реакцій була подібною між активним лікарським засобом і плацебо. У дітей частіше, ніж при плацебо, спостерігалися порушення з боку шкіри/підшкірної клітковини та нервової системи (наприклад, головний біль, запаморочення, непритомність) при застосуванні ***меполізумабу*[396].** У дорослих довгострокова безпечність і

ефективність меполізумабу та бенралізумабу підтверджена при лікуванні понад 5 років[722, 723].

Рекомендована початкова тривалість терапевтичного курсу: щонайменше 4 місяці.

Додаткове лікування анти-IL4Rα при тяжкій еозинофільній/тип 2 астмі або у пацієнтів, які потребують підтримуючих ОКС

Регуляторні показання можуть включати: Для осіб віком від 12 років: дупілумаб (анти-IL4 рецептор α), 200 мг або 300 мг п/ш кожні 2 тижні при тяжкій еозинофільній/тип 2 астмі; 300 мг кожні 2 тижні – для тяжкої астми, залежної від ОКС, або при супутньому помірному/тяжкому атопічному дерматиті чи хронічному риносинуситі з назальними поліпами. Для дітей 6–11 років із тяжкою еозинофільною/тип 2 астмою – підшкірне введення, доза та частота введення залежать від маси тіла. Також може бути показаний для лікування помірного або тяжкого атопічного дерматиту, хронічного риносинуситу з назальними поліпами, ХОЗЛ з хронічним бронхітом і підвищеним рівнем еозинофілів у крові, еозинофільного езофагіту. Самостійне введення лікарського засобу пацієнтом можливе. Необхідно перевіряти місцеві критерії відшкодування, оскільки вони можуть відрізнятися.

Механізм дії: лікарський засіб зв'язується з рецептором IL-4Rα, блокуючи сигнальні шляхи IL-4 та IL-13.

Критерії відбору (додатково до критеріїв для тяжкої астми): вони можуть відрізнятися залежно від платника або вікової групи, але часто включають:

- Більше ніж визначена кількість тяжких загострень протягом минулого року; та
- Біомаркери типу 2 вище за встановлений рівень (наприклад, еозинофіли крові ≥150/мкл і ≤1500/мкл, або FeNO ≥25 ppb) АБО потреба у підтримувальній терапії ОКС.

Результати: мета-аналіз РКД у пацієнтів із неконтрольованою тяжкою астмою (ACQ-5 ≥1,5) і принаймні одним загостренням за останній рік показав, що лікування анти-IL4Rα призвело до зменшення кількості тяжких загострень на 56%. Спостерігалися також покращення якості життя, контролю симптомів і функції легень, які були статистично значущими[400], хоча менш вираженими, ніж клінічно важливі зміни. У post hoc аналізі клінічні результати були подібними у пацієнтів із алергічним і неалергічним фенотипом на початку дослідження[724]. У пацієнтів із тяжкою астмою, залежною від ОКС, без вимог до мінімального рівня еозинофілів чи FeNO, медіанне зниження дози ОКС при застосуванні анти-IL4Rα порівняно з плацебо становило 50%[725]. Це поліпшення зберігалося протягом 2 років спостереження[726]. У дітей віком 6–11 років з еозинофільною/тип 2 астмою дупілумаб зменшував частоту тяжких загострень та покращував функцію легень[401] (пацієнти, які приймали підтримувальні ОКС, були виключені з дослідження). У пацієнтів із хронічним риносинуситом із назальними поліпами дупілумаб покращував суб'єктивні та об'єктивні результати, а також зменшував потребу в ОКС або хірургічному втручанні для видалення поліпів[581, 727].

Потенційні предиктори хорошої відповіді на дупілумаб при астмі:

- Вищий рівень еозинофілів у крові (сильний предиктор)[398], зокрема у дітей[728]
- Вищий рівень FeNO (сильний предиктор)[398], зокрема у дітей[728].

Побічні ефекти: реакції в місці ін'єкції; тимчасова еозинофілія крові (зустрічається у 4–13% пацієнтів); рідкісні випадки ЕГПА можуть бути виявлені після зменшення/припинення лікування дупілумабом пероральними контрацептивами. Анти-IL4Rα не рекомендується застосовувати пацієнтам з початковим або історією рівня еозинофілів у крові >1500 клітин/мкл через обмеженість доказів (такі пацієнти були виключені з досліджень III фази). У дорослих повідомлялося про безпеку та ефективність дупілумабу протягом понад 5 років лікування, а у дітей – до 2 років[729].

Рекомендована початкова тривалість терапевтичного курсу: щонайменше 4 місяці.

Додаткова терапія анти-ТСЛП для тяжкої астми

Регуляторні дозволи можуть включати: для пацієнтів віком від 12 років і старше: тезепелумаб (анти-ТСЛП) у дозі 210 мг п/ш кожні 4 тижні. Можливо самостійна ін’єкція. Необхідно перевірити місцеві критерії відшкодування витрат, оскільки вони можуть відрізнятися.

Механізм дії: Тезепелумаб зв’язується з циркулюючим ТСЛП – сигнальним білком (алярміном), що виробляється епітеліальними клітинами бронхів і бере участь у кількох низхідних запальних процесах, пов’язаних із патофізіологією астми.

Критерії відбору: *(додатково до критеріїв для тяжкої астми).* Ці критерії можуть відрізнятися між страховими платниками, але зазвичай включають наявність тяжких загострень протягом останнього року.

Анти-ТСЛП також може розглядатися у пацієнтів без підвищених маркерів типу 2 запалення (див. етап 7.1).

Результати: У двох РКД серед пацієнтів із тяжкою астмою та частими загостреннями протягом останнього року анти-ТСЛП забезпечив зменшення кількості тяжких загострень на 30–70%, а також покращення якості життя, функції легень і контролю симптомів, незалежно від алергічного статусу[402, 403]. Було встановлено чітку кореляцію між вищими вихідними рівнями еозинофілів у крові або FeNO та кращими клінічними результатами[403]. У пацієнтів, які приймали підтримувальні дози ОКС, терапія анти-ТСЛП не призвела до зменшення дози ОКС порівняно з плацебо[404].

Потенційні предиктори гарної відповіді на анти-ТСЛП:

- Вищий рівень еозинофілів у крові (сильний предиктор).
- Вищі рівні FeNO (сильний предиктор).

Побічні ефекти: Реакції у місці ін’єкції, анафілаксія трапляється рідко; загальна частота побічних явищ була подібною між групами активного лікування та плацебо. У дорослих безпека та ефективність тезепелумабу підтверджені протягом до 2 років лікування[730].

Рекомендована початкова тривалість терапевтичного курсу: щонайменше 4 місяці.

Оцінка відповіді на початковий курс додаткової терапії, спрямованої на тип 2 запалення

- Наразі чітко визначених критеріїв хорошої відповіді не існує, однак слід враховувати частоту загострень, контроль симптомів, функцію легень, інтенсивність лікування (включно з дозою ОКС, задоволеність пацієнта.
- Якщо відповідь незрозуміла, розгляньте можливість продовження пробного курсу до 6–12 місяців.
- Моніторуйте можливі побічні ефекти, включно з інфекціями.
- Якщо відповіді немає, припиніть біологічну терапію та розгляньте перехід до іншої терапії, спрямованої на тип 2 запалення, якщо вона доступна і пацієнт відповідає критеріям. Також враховуйте біомаркери пацієнта (у динаміці та під час загострень, якщо є дані) і відповідь супутніх захворювань типу 2 (атопічний дерматит, назальні поліпи тощо). Проведіть повторну оцінку відповіді за вищенаведеними критеріями.

ОЦІНКА, ВЕДЕННЯ ТА МОНІТОРИНГ ПЕРЕБІГУ ТЯЖКОЇ АСТМИ

9. Оцінка відповіді та наслідків для лікування

Проводьте оцінку відповіді на додаткову біологічну терапію **через 3–4 місяці після початку**, а потім **кожні 3–6 місяців** у процесі подальшого спостереження, враховуючи такі аспекти:

- Астма: контроль симптомів – як поточний (за допомогою валідованих інструментів, наприклад, Asthma Control Test на 4 тижні та Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) на 1 тиждень), так і загальний контроль з часу останнього огляду; частота та тяжкість загострень (у тому числі, чи були потрібні ОКС); функція легень.
- Будь-які зміни у супутніх захворюваннях типу 2, наприклад, назальні поліпи, атопічний дерматит.
- Медикаментозна терапія: інтенсивність лікування, включно з курсами ОКС, дозами підтримувальної терапії, побічними ефектами та доступністю лікування.
- Задоволеність пацієнта.

Метою ведення пацієнтів (див. вставка 3-3) є досягнення найкращих можливих результатів для кожного пацієнта, включно з тривалим контролем симптомів і зменшенням довгострокових ризиків астми. Для пацієнтів із доброю відповіддю на лікування тяжкої астми це може включати клінічну ремісію на фоні терапії.

Якщо пацієнт продемонстрував добру відповідь на терапію, спрямовану на тип 2 запалення:

Переоцінюйте необхідність кожного лікарського засобу для лікування астми кожні 3–6 місяців, але наголошуйте пацієнтам і їхнім лікарям первинної ланки, що **не слід повністю припиняти терапію, яка містить ІКС.** Порядок зменшення або відміни додаткових лікарських засобів визначайте з урахуванням

можливих побічних ефектів, користі, отриманої після початку застосування лікарського засобу, факторів ризику пацієнта, вартості лікування, задоволеності пацієнта. Дуже важливим пріоритетом є мінімізація використання ОКС.

Після зменшення або припинення прийому будь-яких лікарських засобів, слід підтвердити стабільність астми перед внесенням будь-яких подальших змін у лікування.

Щодо пероральних лікарських засобів: поступово зменшуйте дозу або припиняйте прийом ОКС у першу чергу, оскільки вони мають значні побічні ефекти. Поступове зниження дози ОКС у пацієнтів із тяжкою астмою може супроводжуватися інтернет-моніторингом контролю симптомів і рівня FeNO[731]. Слід спостерігати за ризиком надниркової недостатності, вимірюючи ранковий рівень кортизолу в сироватці, а також надавати пацієнтові та його лікарю первинної ланки рекомендації щодо необхідності додаткових доз кортикостероїдів у разі травм, хвороби чи хірургічного втручання – протягом 6 місяців після припинення тривалого лікування ОКС. Продовжуйте оцінювати наявність остеопорозу та переглядайте потребу у профілактичних заходах, зокрема застосуванні бісфосфонатів[410].

Якщо астма залишається добре контрольованою, розгляньте можливість зменшення або відміни інших видів терапії, враховуючи наведені вище рекомендації.

Щодо інгаляційних лікарських засобів: розгляньте можливість припинення додаткової інгаляційної терапії, наприклад, МХТД, перед тим як зменшувати дозу ІКС-БАТД. Зменшення дози лікарських засобів, що містять ІКС, може бути розглянуте після того, як астма залишалася добре контрольованою на тлі біологічної терапії протягом щонайменше 3–6 місяців, і стабільність підтверджена після усіх інших змін у лікуванні. Однак повністю припиняти терапію, що містить ІКС, не рекомендується. Попередні рекомендації, засновані на консенсусі, передбачали продовження щонайменше середньої дози ІКС-БАТД. У відкритому дослідженні за участю пацієнтів із добре контрольованою астмою, які отримували анти-IL5Rα, більшість із них, призначених на фоні режиму MART з ІКС-формотеролом, могли поступово зменшити дозу ІКС-формотеролу (а в деяких випадках – припинити та використовувати лише за потреби) без загострень[385]. Проте у пацієнтів, які повністю припинили підтримувальну терапію ІКС-формотеролом, спостерігали ознаки недостатнього дозування ІКС, зниження функції легень та підвищення рівня FeNO. Це свідчить, що у осіб із тяжкою астмою підтримувальну терапію, що містить ІКС, не слід повністю припиняти[385]. Будь-яке зменшення дози ІКС слід розглядати як терапевтичний експеримент, і у разі погіршення стану потрібно повернутися до попередньої дози (див. вставку 4-13). Пацієнтам слід нагадувати про важливість продовження підтримувальної терапії, що містить ІКС.

Щодо біологічних лікарських засобів: згідно з поточним консенсусом, у пацієнтів, які демонструють добру відповідь на лікування, спроба відміни біологічної терапії не повинна розглядатися раніше ніж через 12 місяців

лікування, і лише за умови, що астма залишається добре контрольованою на тлі терапії, яка містить ІКС у середній дозі, а у разі алергічної астми – пацієнт більше не зазнає впливу раніше задокументованого алергену. Наявні лише поодинокі дослідження припинення біологічної терапії[732-734]. У цих дослідженнях контроль симптомів погіршувався, і/або загострення поверталися у багатьох (але не всіх) пацієнтів після відміни біологічного лікарського засобу. Наприклад, у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні значно більше пацієнтів, які припинили лікування меполізумабом, мали тяжке загострення протягом 12 місяців, ніж ті, хто продовжував терапію. У цьому дослідженні спостерігалося незначне підвищення показника ACQ-5, але суттєвої різниці у контролі симптомів між групами не було[735].

Якщо пацієнт НЕ мав доброї відповіді на жодну терапію, спрямовану на тип 2:

Припиніть біологічну терапію.

Перегляньте основні фактори, які можуть сприяти появі симптомів, загострень або погіршенню якості життя (див. розділ 2): діагноз / диференціальна діагностика, техніка використання інгалятора, прихильність до лікування, модифіковані фактори ризику та тригери, включно з курінням і впливом навколишнього середовища вдома чи на роботі, супутні захворювання (наприклад, ожиріння), побічні ефекти або взаємодія лікарських засобів, соціально-економічні та психічні чинники.

Розгляньте додаткові обстеження (якщо їх ще не проводили): високороздільна КТ грудної клітки, індуковане мокротиння для підтвердження запального фенотипу, бронхоскопія для виключення або підтвердження інших діагнозів, направлення до спеціаліста (якщо доступно), включно для виключення альтернативних захворювань.

Переоцініть варіанти лікування (якщо це ще не зроблено), наприклад:

- Додайте низькі дози азитроміцину[388, 389] (тільки для дорослих; спочатку перевірте мокротиння на атипові мікобактерії та зробіть ЕКГ для оцінки інтервалу QTc, повторіть через місяць після початку лікування); враховуйте можливість розвитку антибіотикорезистентності.
- Як останній варіант, розгляньте додавання низьких доз ОКС для підтримувальної терапії, але реалізуйте стратегії, як-от чергування днів прийому, додайте бісфосфонати для зменшення побічних ефектів на кісткову тканину[410] та попередьте пацієнта про необхідність додаткових доз кортикостероїдів під час хвороби чи операції.
- Розгляньте бронхіальну термопластику (із внесенням до реєстру пацієнтів).

Припиніть неефективні додаткові методи лікування, але не припиняйте повністю ІКС.

10. Продовжуйте спільну оптимізацію догляду за пацієнтом

Постійне ведення пацієнта з тяжкою астмою передбачає співпрацю між пацієнтом, лікарем первинної ланки, спеціалістами та іншими медичними працівниками з метою оптимізації клінічних результатів і задоволеності

пацієнта. Продовжуйте фармакологічне та нефармакологічне лікування, щоб досягти мети – отримати найкращі результати для конкретного пацієнта.

Продовжуйте оглядати пацієнта кожні 3–6 місяців, включаючи:

- Клінічні показники астми (контроль симптомів, загострення, функція легень).
- Супутні захворювання.
- Індивідуальні фактори ризику загострень.
- Лікування: перевірку техніки інгаляції та прихильності до терапії, оцінку необхідності додаткових методів лікування, побічних ефектів (зокрема від ОКС), а також оптимізацію лікування супутніх станів і нефармакологічних стратегій.
- Соціальні та емоційні потреби пацієнта.

Оптимальна частота та місце проведення огляду (лікар первинної ланки або спеціаліст) залежать від контролю астми у пацієнта, факторів ризику та супутніх захворювань, впевненості пацієнта у самостійному контролі стану, а також можуть залежати від вимог місцевих страхових програм і доступності лікарів-спеціалістів.

Регулярно підтримуйте зв'язок із сімейним лікарем та іншими членами медичної команди щодо:

- Результатів оглядових візитів (як зазначено вище).
- Скарг та занепокоєнь пацієнта.
- Плану дій у разі погіршення астми або інших ризиків.
- Змін у медикаментозній терапії (астма та інші захворювання), можливих побічних ефектів.
- Показань та контактної інформації для термінового огляду.

9. Ведення випадків погіршення перебігу та загострення астми у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

Термінологія

- Загострення – гостре або підгостре посилення симптомів і погіршення функції легень порівняно зі звичним станом пацієнта; також, у деяких випадках, пацієнт може вперше звернутися до лікаря під час загострення.
- Терміни «епізоди», «напади» й «гостра тяжка астма» також часто використовуються, але вони мають різні значення. Терміни «загострення» та «тяжке загострення» можна використовувати під час обговорення з більшістю пацієнтів.
- Пацієнтів, які мають підвищений ризик смерті від астми, необхідно ідентифікувати та позначати як таких, що потребують частішого аналізу.

Письмові плани дій щодо астми

- Усім пацієнтам необхідно надати письмовий (тобто друкований, цифровий або ілюстрований) план дій щодо астми, який відповідатиме їхньому віку, поточній схемі лікування й інгалятора (ІКС-формотерол, БАКД або комбінація ІКС-БАКД), рівню контролю астми та рівню грамотності в питаннях здоров’я, щоб вони знали, як розпізнати погіршення перебігу астми та як реагувати на нього.
- У плані дій зазначте, коли та як вносити зміни в застосування засобів для полегшення симптомів та/або засобів підтримувальної терапії, вживати ОКС, якщо це необхідно, і звертатися за медичною допомогою, якщо симптоми не реагують на лікування.
- Рекомендуйте пацієнтам, у яких в анамнезі є випадки швидкого погіршення стану, негайно звертатися до закладу невідкладної допомоги або до свого лікаря, якщо перебіг астми почне погіршуватися.
- Складайте план дій на основі змін симптомів; у дорослих до плану дій також можна додати ПШВ.

Ведення випадків загострень у закладі первинної медичної допомоги або в закладі невідкладної допомоги

- Оцінюйте тяжкість загострення за ступенем задишки, частотою дихання, частотою пульсу, сатурацією киснем і функцією легень (зазвичай ПШВ), одночасно розпочинаючи застосування БАКД та кисневу терапію. Цільові показники сатурації киснем необхідно коригувати з урахуванням висоти над рівнем моря, якщо застосовно.
- Негайно направляйте пацієнта до закладу невідкладної допомоги, якщо в нього є ознаки тяжкого загострення, або до ВІТ, якщо в пацієнта спостерігається сонливість, сплутаність свідомості або повна відсутність дихальних шумів («німа легеня»). Під час транспортування застосовуйте інгаляційні БАКД та іпратропію бромід, забезпечуйте контрольовану подачу кисню та застосовуйте системні кортикостероїди.

- Починайте лікування з повторного введення БАКД (у більшості пацієнтів – за допомогою ДАІ і спейсера), раннього призначення ОКС та кисневої терапії з регульованим потоком кисню, якщо вона доступна та необхідна. Через 1 годину перевірте відповідь за симптомами, сатурацією киснем і функцією легень. У разі помірного або тяжкого загострення призначте іпратропію бромід і системні кортикостероїди. Розглядайте можливість в/в введення сульфату магнію у пацієнтів із тяжким загостренням, які не реагують на початкове лікування.
- Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та призначення антибіотиків не рекомендовані на рутинних засадах при загостреннях астми.
- Рішення про госпіталізацію ухвалюють на основі клінічного стану пацієнта, його функції легень, відповіді на лікування, нещодавніх загострень і загострень загалом в анамнезі, а також здатності пацієнта контролювати астму в домашніх умовах.

Організація виписки пацієнтів

- Призначайте постійне лікування до виписки пацієнта; навчайте пацієнта користуватися інгалятором(-ами) і забезпечуйте його запасом лікарського(-их) засобу(-ів), якщо це можливо. У всіх пацієнтів слід розпочинати або продовжувати лікування ІКС і обмежувати застосування лікарських засобів для полегшення симптомів до застосування тільки за потреби.
- У пацієнтів, які застосовували БАКД як засіб для полегшення симптомів до загострення, розглядайте доцільність переходу на ІКС-формотерол в режимі MART (MART, Шлях 1), щоб зменшити ризик загострень у майбутньому. Якщо режим MART недоступний, розпочинайте лікування ІКС-БАТД у середній дозі або підвищуйте поточну дозу ІКС-БАТД до середньої до 2–4 тижнів.
- Пацієнтам, які застосовували протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів (наприклад, ІКС-формотерол) до загострення, необхідно відновити або продовжити його застосування замість БАКД як засобу для полегшення симптомів перед випискою або з моменту виписки. Якщо пацієнт раніше отримував ІКС-формотерол в режимі MART, він має повернутися на цей режим. Якщо пацієнт раніше отримував ІКС-формотерол тільки за потреби (схема «лише ППІС»), його слід перевести на режим MART, тобто додати підтримувальну терапію ІКС-формотеролом. Немає потреби призначати або застосовувати БАКД пацієнтам, які отримують ІКС-формотерол як засіб для полегшення симптомів.

Організуйте подальше спостереження на ранньому етапі після будь-якого загострення, незалежно від того, де пацієнт отримував медичну допомогу.

Під час візиту для подальшого спостереження:

- Проаналізуйте рівень контролю симптомів і фактори ризику подальших загострень.

- Призначте постійну терапію ІКС, щоб зменшити ризик подальших загострень. Якщо пацієнт уже отримує терапію ІКС, рекомендуйте продовжити терапію з підвищеними дозами протягом 2–4 тижнів, але не припиняйте терапію ІКС.
- Надайте пацієнту письмовий план дій щодо астми та, за потреби, поради щодо уникання факторів, які провокують загострення, включно з відповідними щепленнями.
- Перевірте техніку користування інгалятором і прихильність до лікування.

Інформацію щодо ведення загострень астми в дітей віком ≤ 5 років див. у розділі 12.

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

Визначення загострень астми

Загострення астми – це епізоди, що характеризуються поступовим посиленням симптомів – задишки, кашлю, свистячих хрипів або відчуття стискання в грудній клітці – та прогресуючим зниженням функції легень, тобто це зміна звичного стану пацієнта, достатня для того, щоб стати причиною внесення змін у лікуванні[37]. Загострення можуть виникати в пацієнтів із попередньо встановленим діагнозом астми або, іноді, як перший прояв астми.

Що провокує загострення астми?

Загострення зазвичай виникають у відповідь на вплив зовнішніх факторів, таких як вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, пилок[104] чи забруднення, та/або низьку прихильність до лікування ІКС, але в деяких пацієнтів їх початок може бути більш гострим і не пов'язаним із жодним відомим впливом факторів ризику[736, 737]. Тяжкі загострення можуть виникати в пацієнтів із легкими або добре контрольованими симптомами астми[27, 321]. У вставці 2-2В перелічені фактори, які підвищують ризик загострення астми, незалежно від рівня контролю симптомів.

Поширені тригери загострення:

- Вірусні респіраторні інфекції[738], наприклад, спричинені риновірусом, вірусом грипу, аденовірусом, вірусом кашлюку, респіраторно-синцитіальним вірусом;
- Вплив алергенів, наприклад, пилку трав та інших рослин[104, 301], соєвого пилу[302], спор грибів;
- Харчова алергія[100];
- Забруднення зовнішнього повітря[107, 108, 739];
- Сезонні зміни та/або повернення до навчальних закладів восени[740];
- Низька прихильність до лікування ІКС[741];
- Епідемії тяжких загострень астми можуть виникати раптово, створюючи великий тиск на місцеві системи охорони здоров'я. Такі епідемії були зареєстровані у зв'язку з весняними грозами та поширенням пилку жита або спор грибів[300], а також із контактом із соєвим пилом у довкіллі[302].

Виявлення пацієнтів, які мають ризик смерті від астми

Окрім уже відомих факторів, які підвищують ризик загострення астми (вставка 2-2), деякі фактори безпосередньо пов’язані з підвищенням ризику смерті від астми (вставка 9-1). Потрібно забезпечити, щоб записи про наявність одного або декількох із цих факторів ризику можна було швидко помітити в клінічній документації, та рекомендувати таким пацієнтам звертатися за невідкладною медичною допомогою на ранніх стадіях загострення.

Вставка 9-1. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком смерті, пов'язаної з астмою

- Анамнез майже летальної астми, яка потребує інтубації та штучної вентиляції легень[742]
- Госпіталізація[742, 743] або відвідування відділення невідкладної допомоги щодо астми минулого року
- Поточне використання або нещодавнє припинення ОКС (маркер тяжкості події)[95, 742]
- Поточна відсутність використання ІКС[96, 742]
- Надмірне використання БАКД, особливо в середньому більше одного балончика сальбутамолу (або еквівалента) на місяць[93, 117, 744] або використання небулайзерного БАКД[745]
- Низька прихильність до лікування лікарськими засобами, що містять ІКС, та/або погане дотримання (або відсутність) письмового плану дій при астмі[109]
- Анамнез психіатричного захворювання чи психосоціальних проблем[109]
- Харчова алергія у пацієнта з астмою[564, 746]
- Кілька супутніх захворювань, включаючи пневмонію, діабет та аритмії, були незалежно пов'язані з підвищеним ризиком смерті після госпіталізації через загострення астми[743]

Термінологія щодо загострень

Академічний термін «загострення» (англ. «exacerbation») широко використовується в науковій і клінічній літературі, хоча в дослідженнях, які проводяться на базі лікарень, частіше йдеться про «гостру тяжку астму». Однак термін «загострення» не завжди підходить для використання в клінічній практиці, оскільки багатьом пацієнтам складно його вимовити та запам’ятати[747, 748]. Англійський термін «flare-up», що також позначає загострення, простіший і дає зрозуміти, що астма не зникає навіть за відсутності симптомів. Термін «напад» використовується багатьма пацієнтами та надавачами медичної допомоги, але його значення дуже варіюється, і він може не сприйматися як такий, що пояснює поступове погіршення стану[747, 748]. У педіатричній літературі широко використовується термін «епізод», але невідомо, наскільки та як саме цей термін розуміють батьки/піклувальники.

ДІАГНОСТИКА ЗАГОСТРЕНЬ

Загострення – це зміна симптомів і функції легень порівняно зі звичним станом пацієнта[37]. Зменшення об'єму повітря на видиху можна кількісно оцінити за допомогою таких показників функції легень, як ПШВ або $ОФВ_1$[749], порівняно з попередніми показниками функції легень пацієнта або з прогнозованими значеннями. У разі загострення ці вимірювання є більш надійними показниками тяжкості загострення, ніж симптоми. Однак частота симптомів може бути більш чутливим показником початку загострення, ніж ПШВ[750]. Зважайте на можливість інфікування вірусом кашлюку в пацієнтів із нетиповим перебігом загострення, за якого кашель є основним симптомом.

Невелика кількість пацієнтів погано сприймає обмеження потоку повітря та може мати значне погіршення функції легень без зміни симптомів[159, 172, 180]. Це особливо часто спостерігається у пацієнтів із випадками майже летальних загострень астми в анамнезі та частіше спостерігається в чоловіків. У таких пацієнтів можна розглядати доцільність регулярного моніторингу ПШВ.

Тяжкі загострення можуть загрожувати життю, тому для їх лікування необхідно проводити ретельні оцінювання та моніторинг. Пацієнтам із тяжкими загостреннями потрібно рекомендувати негайно звертатися до свого лікаря або, залежно від того, як організована місцева система послуг з охорони здоров'я, до найближчого закладу, який надає невідкладну допомогу пацієнтам із гострою астмою.

САМОКОНТРОЛЬ ЗАГОСТРЕНЬ ВІДПОВІДНО ДО ПИСЬМОВОГО ПЛАНУ ДІЙ ЩОДО АСТМИ

Усі пацієнти з астмою та батьки/піклувальники дітей з астмою мають пройти навчання самоконтролю астми з підтримкою, як описано в розділі 5. Навчання самоконтролю з підтримкою передбачає моніторинг симптомів та/або функції легень, складання письмового плану дій щодо астми та проведення регулярного аналізу перебігу астми надавачем медичної допомоги[535] (інформацію щодо дітей віком ≤ 5 років див. у розділі 11).

Письмовий (тобто задокументований) план дій щодо астми може бути друкованим, цифровим або ілюстрованим, залежно від потреб і рівня грамотності пацієнта.

У письмовому плані дій щодо астми пояснено, як розпізнавати та в належний спосіб реагувати на погіршення перебігу астми. Він має містити конкретні інструкції для пацієнта щодо коригування застосування засобів для полегшення симптомів та/або підтримувальної терапії, щодо того, коли і як застосовувати ОКС (за необхідності) (вставка 9-2), а також щодо того, коли та як звертатися за медичною допомогою.

Використовуйте шаблон плану дій відповідно до застосовуваного пацієнтом засобу для полегшення симптомів – ІКС-формотерол, ІКС-БАКД або БАКД.

- Пацієнти, яким було призначено протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів (комбінація ІКС-формотерол або ІКС-БАКД), за потреби мають застосовувати додаткові дози такого лікарського засобу і продовжувати

застосовувати звичайну дозу ІКС як підтримувальну терапію. Протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів забезпечує отримання додаткової дози ІКС без затримки, а також введення додаткового бронхолітика швидкої дії щоразу, коли пацієнт використовує його з метою полегшення симптомів. Це значно знижує ризик прогресування до тяжкого загострення та потребу в ОКС порівняно із застосуванням БАКД як лікарського засобу для полегшення симптомів. У разі застосування ІКС-формотеролу за потреби як ІКС, так і формотерол сприяють зменшенню кількості тяжких загострень порівняно із застосуванням БАКД як засобу для полегшення симптомів[415]. Детальну інформацію про застосування ІКС-формотеролу за потреби, включно з назвами лікарських засобів і дозами, див. у вставці 4-8.

- У пацієнтів, яким було призначено лікування ІКС разом із БАКД як засобом для полегшення симптомів, критерії для початку підвищення дози підтримувальної терапії будуть варіюватися. У дослідженнях, у яких оцінювали підвищення дозування лікарських засобів для підтримувального лікування ІКС, дозування зазвичай підвищували після клінічно значущої зміни у звичному рівні контролю астми в пацієнта, наприклад, якщо симптоми астми заважали пацієнтові займатися звичною діяльністю або якщо ПШВ знижувалася на > 20% на більше ніж 2 дні[540].

Доступний спеціальний шаблон плану дій для пацієнтів, яким призначено ІКС-формотерол як MART[327]. Цей шаблон також можна адаптувати для пацієнтів, яким призначено ІКС-формотерол тільки за потреби.

Вставка 9-2. Варіанти медикаментозного лікування для письмових планів дій при астмі

Шлях і крок	Звичайне лікування астми	Короткострокова зміна плану дій (1–4 тижні) при загостренні астми	Рівень доказовості
GINA Шлях 1 із ІКС-формотеролом як лікарським засобом швидкої дії*			
Кроки 1–2	Тільки за потреби ІКС-формотерол (лише ПППС)	Для полегшення симптомів – використовувати 1 інгаляцію ІКС-формотеролу (наприклад, будесонід-формотерол 200/6 (160/4,5) мкг або БДП-формотерол 100/6 мкг) за потреби. Максимум – 12 інгаляцій протягом 24 годин.	**A**
Кроки 3–5	Підтримувальна терапія та лікарський засіб швидкої дії (MART) з ІКС-формотеролом	Продовжуйте звичайну підтримувальну дозу ІКС-формотеролу. Для полегшення симптомів – 1 інгаляція ІКС-формотеролу за потреби. Максимум 12 інгаляцій протягом 24 годин	**A**

		(включно з підтримувальними та за потреби дозами).	
GINA Шлях 2 з комбінацією ІКС-БАКД як лікарським засобом швидкої дії#			
Крок 1	Тільки за потреби комбінація ІКС-БАКД	Для полегшення симптомів – зробити 2 інгаляції ІКС-БАКД за потреби. Не перевищувати 6 доз (12 інгаляцій) протягом 24 годин.	**B**
Крок 2	Підтримувальна терапія ІКС	Продовжуйте звичайну підтримувальну дозу ІКС. Для полегшення симптомів – 2 інгаляції ІКС-БАКД за потреби. Не перевищувати 6 доз (12 інгаляцій) протягом 24 годин.	**A**
Кроки 3–4	Підтримувальна терапія ІКС-БАТД	Продовжуйте звичайну підтримувальну дозу ІКС-БАТД. Для полегшення симптомів – 2 інгаляції ІКС-БАКД за потреби. Не перевищувати 6 доз (12 інгаляцій) протягом 24 годин.	**B**
GINA Шлях 2 із БАКД як лікарським засобом швидкої дії			
Крок 1	За потреби БАКД + ІКС (окремі інгалятори)	Для полегшення симптомів використовуйте БАКД, як зазначено нижче, і приймайте ІКС кожного разу, коли використовується БАКД (наприклад, 1 інгаляція БДП 40 мкг на кожну інгаляцію БАКД).	**B**
Крок 2	Підтримувальна терапія ІКС	Розгляньте можливість збільшення підтримувальної дози ІКС у 4 рази на 1–2 тижні. Для полегшення симптомів використовуйте БАКД (див. нижче).	**B**
Кроки 3–4	Підтримувальна терапія ІКС-формотерол	Розгляньте можливість збільшення підтримувальної дози ІКС-формотеролу у 4 рази на 1–2 тижні. Для полегшення симптомів використовуйте БАКД (див. нижче).	**B**
	Підтримувальна терапія ІКС-	Розгляньте перехід на вищу дозу ІКС-БАТД, якщо	**D**

	БАТД (не формотерол)	доступна. Для дорослих також можна додати окремий інгалятор ІКС, щоб збільшити дозу ІКС у 4 рази. Для полегшення симптомів використовуйте БАКД (див. нижче).	
Лікарський засіб швидкої дії (Reliever)	За потреби БАКД	Для полегшення симптомів – 2 інгаляції БАКД кожні 4–6 годин за необхідності. Частіше або у більшій кількості використовувати не рекомендується.	**-**
Тяжкі загострення – усі режими лікування			
Усі етапи	• При тяжких загостреннях (наприклад, якщо ПШВ або $ОФВ_1$ <60% від персонального найкращого показника або прогнозованого значення), або якщо немає відповіді на попереднє лікування протягом 2–3 днів – розглянути короткий курс пероральних кортикостероїдів. Після першої дози перевагу надають ранковому прийому, щоб зменшити ризик безсоння. Попередьте пацієнтів про можливі побічні ефекти.		**A**
	• Звичайна доза преднізолону: дорослі/підлітки – 40–50 мг/день протягом 5–7 днів; діти – 0,5 мг/кг/день, максимум 40 мг/день, протягом 3–5 днів. Див. текст щодо інших системних варіантів кортикостероїдів.		**B**
	• Поступове зниження дози не потрібне, якщо ІКС приймали менше 2 тижнів.		**B**
	• Після кожного загострення необхідно переглянути фактори ризику та тригери, включаючи дотримання лікування та техніку інгаляції. Також слід переглянути індивідуальний план дій пацієнта. Якщо можливо – перейти на **Шлях 1,** щоб зменшити ризик подальших загострень. Див. вставку 9-5 для детальної інформації щодо огляду після загострення.		**B**

* Див. вставку 4-8 для деталей щодо інших лікарських засобів Шляху 1 з ІКС-формотеролом.

Комбінація будесонід-сальбуьамол (альбутерол) 2 вдихи 100/100 мкг (доставлена доза 80/90 мкг).

Варіанти лікування в письмових планах дій щодо астми: лікарські засоби для полегшення симптомів

Комбінована інгаляційна лікарська форма ІКС-формотеролу для полегшення симптомів

У дорослих і підлітків застосування комбінації ІКС-формотеролу в низьких дозах за потреби для полегшення симптомів (без підтримувального лікування) знижує ризик тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, звернення до відділення екстреної медичної допомоги чи госпіталізації, на 65% порівняно з лікуванням лише БАКД[191]. Застосування цієї комбінації також знижує ризик звернення до відділення екстреної медичної допомоги чи госпіталізації на 37% порівняно зі щоденним застосуванням ІКС плюс БАКД за потреби[191]. У великому 12-місячному РКД після застосування навіть невеликих підвищених доз ІКС-формотеролу за потреби впродовж однієї доби ризик тяжкого загострення протягом наступних 3 тижнів знижувався порівняно із застосуванням лише БАКД в тих самих дозах[134].

У дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років застосування режиму MART дуже низькими або низькими дозами ІКС-формотеролу знижує ризик тяжких загострень порівняно з такою самою або вищою дозою ІКС або ІКС-БАТД за аналогічного контролю симптомів[233, 235, 423].

Інформацію про конкретні лікарські засоби та дози для лікування ІКС-формотеролом за потреби див. у вставці 4-8. Що стосується дорослих і підлітків, більшість доказових даних описують застосування будесоніду-формотеролу 200/6 мкг через СПІ (доза, що доставляється: 160/4,5 мкг); щодо дітей віком 6–11 років, яким було призначено режим MART, наявні дані одного дослідження, в якому застосовували будесонід-формотерол 100/6 мкг через СПІ (доза, що доставляється: 80/4,5 мкг).

Пацієнти, яким призначено ІКС-формотерол як засіб для полегшення симптомів (із підтримувальною терапією ІКС-формотеролом або без неї), мають робити по 1 інгаляції ІКС-формотеролу щоразу, коли це необхідно для полегшення симптомів; у разі застосування лікарських форм, які містять дозу 3 мкг формотеролу (доза, що доставляється: 2,25 мкг) на одну інгаляцію, роблять по 2 інгаляції щоразу, коли це необхідно для полегшення симптомів. За необхідності можна застосовувати додаткову дозу за кілька хвилин.

Додаткові дози застосовують у разі повторного виникнення симптомів, навіть якщо це відбувається протягом 4 годин, але максимальна загальна рекомендована доза протягом однієї доби для дорослих і підлітків (дози за потреби плюс дози підтримувальної терапії, якщо вони застосовуються) становить 12 інгаляцій будесоніду-формотеролу (загалом 72 мкг формотеролу (доза, що доставляється: 54 мкг)). На основі численних доказів ефективності та безпечності будесоніду-формотеролу в дозах аж до зазначеної вище максимальної загальної дози протягом однієї доби GINA припускає, що така сама максимальна загальна доза протягом однієї доби має застосовуватися і до беклометазону-формотеролу. У дітей будесонід-формотерол можна, за необхідності, застосовувати в дозах до 8 інгаляцій на добу (ураховуються дози

за потреби та дози підтримувальної терапії, якщо вона застосовується). Це максимальна загальна доза, що є сумою доз за потреби та доз підтримувальної терапії, якщо вона застосовується. Докладніше див. у вставці 4-8.

Якщо стан пацієнта швидко погіршується або відповідь на збільшення дози ІКС-формотеролу за потреби відсутня протягом 2–3 днів, йому варто звернутися до свого лікаря або за медичною допомогою.

Комбінована інгаляційна лікарська форма ІКС-БАКД для полегшення симптомів

Для дорослих, яким призначено комбінацію ІКС-БАКД як засіб для полегшення симптомів за потреби разом із підтримувальною терапією ІКС, рекомендована доза становить 2 інгаляції будесоніду-сальбутамолу (альбутеролу) 100/100 мкг через дозувальний інгалятор (доза, що доставляється: 80/90 мкг) за потреби, максимум 6 разів на добу. Загалом, у пацієнтів, які отримують терапію згідно із кроками 3–5, це знижувало ризик тяжких загострень на 26% порівняно із застосуванням БАКД як засобу для полегшення симптомів; при цьому найбільша користь спостерігалася в пацієнтів, які отримували підтримувальну терапію низькими дозами ІКС-БАТД або середніми дозами ІКС[357]. На сьогоднішній день було опубліковане тільки одне дослідження щодо застосування тільки комбінації ІКС-БАКД за потреби, тобто без підтримувальної терапії ІКС або ІКС-БАТД[338].

Якщо симптоми/ознаки в пацієнта швидко погіршуються або він потребує повторних доз ІКС-БАКД за потреби для полегшення симптомів протягом 1–2 днів, йому варто звернутися до свого лікаря або за медичною допомогою.

Інгаляційна лікарська форма БАКД для полегшення симптомів

У пацієнтів, яким призначено бронхолітик із групи БАКД для полегшення симптомів, повторне застосування лікарського засобу забезпечує тимчасове полегшення, поки не буде усунена причина посилення симптомів або поки не спрацює підвищена доза ІКС. Однак застосування БАКД для полегшення симптомів є менш ефективним у запобіганні прогресуванню до тяжкого загострення, що потребує призначення ОКС, ніж застосування низьких доз ІКС-формотеролу для полегшення симптомів зі щоденним підтримувальним лікуванням ІКС[233] або без нього[315, 316], або ніж застосування комбінації ІКС-БАКД для полегшення симптомів (див. розділ 4).

Потреба в застосуванні повторних доз БАКД протягом більше ніж 1–2 днів сигналізує про необхідність перегляду і, можливо, інтенсифікації лікування ІКС, якщо цього не було зроблено раніше. Це особливо важливо в разі відсутності відповіді на лікування.

Варіанти лікування в письмових планах дій щодо астми: лікарські засоби для підтримувальної терапії

Комбінація ІКС-формотерол у низьких дозах як MART

У дорослих і підлітків комбінація БАТД, що має швидкий початок дії (формотеролу), і низьких доз ІКС (будесоніду або беклометазону) в одному інгаляторі як підтримувальна терапія та як засіб для полегшення симптомів є ефективною в поліпшенні контролю симптомів астми[332] та зменшує кількість

загострень, що потребують застосування ОКС, і випадків госпіталізації[233, 751-754] порівняно з аналогічною або вищою дозою ІКС чи ІКС-БАТД разом із БАКД за потреби для полегшення симптомів (рівень доказів А). Ця схема також ефективна для зменшення кількості загострень у дітей віком 4–11 років (рівень доказів В)[423].

Для дорослих і підлітків, яким призначено режим MART, рекомендована максимальна загальна доза формотеролу за добу в разі застосування будесоніду-формотеролу становить 72 мкг (доза, що доставляється: 54 мкг); на користь такої рекомендації свідчать численні дані великих досліджень безпечності й ефективності застосування цієї комбінації із частотою аж до зазначеної протягом однієї доби (як зазначено вище). На основі таких доказів GINA пропонує застосовувати таку саму максимальну загальну дозу за одну добу і в разі лікування беклометазоном-формотеролом (див. вставку 4-8). Цей підхід не варто намагатися застосовувати до інших комбінацій ІКС-БАТД з БАТД, що має повільнішу дію (наприклад, ІКС-сальметеролу), або до лікарських засобів, дозозалежна відповідь на які та профіль безпечності яких не відповідають критеріям для застосування як MART.

Ефективність схеми MART у зниженні ризику тяжких загострень, що потребують застосування ОКС, очевидно, пов’язана зі збільшенням доз як ІКС, так і формотеролу на дуже ранній стадії погіршення перебігу астми[132–134].

У плані дій для пацієнтів, яким призначено ІКС-формотерол в режимі MART, зазвичай не передбачається збільшення дози підтримувальної терапії. Натомість пацієнтам рекомендують збільшення дози ІКС-формотеролу, яку вони застосовують за потреби. Докладніше про лікарські засоби та дози для різних вікових груп див. у вставці 4-8. Приклади планів дій, адаптованих для схеми MART, доступні онлайн[327, 328].

Інші схеми підтримувальної терапії ІКС та ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби

За даними систематичного огляду, в дослідженнях щодо самоконтролю, у яких доза ІКС була щонайменше подвоєна, були виявлені поліпшення результатів лікування астми та зменшення користування послугами з охорони здоров’я (рівень доказів А)[540]. У плацебо-контрольованих випробуваннях тимчасове подвоєння дози ІКС виявилося неефективним (рівень доказів А)[755]; однак на це могла вплинути затримка перед збільшенням дози ІКС (у середньому 5–7 днів)[752, 753]. За результатами низки досліджень серед дорослих[754] і дітей молодшого віку[756], вищі дози ІКС можуть допомагати запобігти прогресуванню погіршення перебігу астми до тяжкого загострення. У РКД на рівні первинної медичної допомоги за участю пацієнтів віком ≥ 16 років пацієнти, у яких було збільшено дозу ІКС в чотири рази (у середньому до 2 000 мкг/добу в еквіваленті БДП) після зниження ПШВ, значно рідше потребували призначення ОКС[757]. У відкритому РКД на рівні первинної медичної допомоги за участю дорослих і підлітків, які застосовували ІКС у комбінації з БАТД або без БАТД, раннє збільшення дози ІКС у чотири рази (у середньому до 3 200 мкг/добу в еквіваленті БДП) було пов’язане з помірним зниженням частоти призначення ОКС[758]. Однак

у плацебо-контрольованому дослідженні з подвійним засліпленням за участю дітей віком 5–11 років із високою прихильністю до лікування низькими дозами ІКС не було виявлено різниці в частоті тяжких загострень, що потребують призначення ОКС, у разі збільшення підтримувальної дози ІКС у п’ять разів (до 1 600 мкг в еквіваленті БДП) порівняно з продовженням підтримувальної терапії низькими дозами[759]. З огляду на форму кривої «доза–ефект» для ІКС, збільшення підтримувальної дози ІКС навряд чи буде ефективним у пацієнтів із високою прихильністю до лікування.

Крім того, у кількох дослідженнях, у яких оцінювали збільшення дози ІКС[752, 753, 759], пацієнти мали досягти попередньо визначеного рівня посилення симптомів (± погіршення показників функції легень) до того, як їм могли призначити додаткову дозу ІКС. Імовірно, цим можна пояснити більш значне зменшення кількості тяжких загострень у разі застосування ІКС-формотеролу як MART, при якому відсутня затримка до збільшення дози ІКС і формотеролу.

У дорослих із гострим погіршенням перебігу астми застосування високих доз ІКС протягом 7–14 днів (500–1 600 мкг HFA(гідрофторалкану)-БДП в еквіваленті стандартних частинок) приносило користь, еквівалентну короткому курсу ОКС (рівень доказів А)[754]. У дорослих, які отримують комбінацію ІКС-БАТД із БАКД за потреби, дозу ІКС можна збільшувати шляхом додавання окремого інгалятора з ІКС (рівень доказів D)[754, 758].

Антагоністи рецепторів лейкотрієну

Спеціальні дослідження щодо ведення погіршення перебігу астми у пацієнтів, які застосовують АЛТР як єдиний лікарський засіб для контролю астми, не проводилися. Рекомендовано спиратися на думку лікарів (рівень доказів D). Що стосується постійного лікування, пацієнта слід перевести на лікарський засіб для контролю астми, що містить ІКС, щоб зменшити ризик подальших загострень[361].

Пероральні кортикостероїди

У більшості випадків письмовий план дій щодо астми має містити інструкції щодо того, коли та як розпочинати застосування ОКС. Зазвичай короткий курс ОКС (наприклад, у дорослих – 40-50 мг/добу зазвичай протягом 5-7 днів, рівень доказів В)[754] застосовують у випадку:

- Симптомів, які не відповідають на збільшення дози лікарського засобу для полегшення симптомів та/або лікарського засобу для підтримувальної терапії, що містять ІКС, протягом 2-3 днів
- Швидкого погіршення клінічного стану або ПШВ/ОФВ$_1$ < 60% від особистого найкращого показника чи прогнозованого значення
- Погіршення перебігу астми в пацієнта з раптовими тяжкими загостреннями в анамнезі

Для дітей віком 6-11 років рекомендована доза преднізону становить 1-2 мг/кг/добу з можливістю підвищення до максимальної дози 40 мг/добу (рівень доказів В), зазвичай протягом 3-5 днів. Пацієнта потрібно інформувати про поширені побічні ефекти цієї групи лікарських засобів, включно з порушеннями

сну, підвищенням апетиту, рефлюксом і змінами настрою[760]. У разі початку застосування ОКС пацієнт має звернутися до свого лікаря (рівень доказів D).

Навіть епізодичні короткі курси ОКС пов'язані зі значними короткостроковими та кумулятивними довгостроковими побічними ефектами[234, 592] з вираженою дозозалежністю. Тому у всіх пацієнтів ведення астми необхідно оптимізувати, щоб зменшити ризик подальших загострень, які потребуватимуть застосування ОКС. Це передбачає оптимізацію терапії ІКС (у дорослих і підлітків – перехід на Шлях 1 із застосуванням ІКС-формотеролу у разі доступності такого лікування), усунення факторів ризику, що піддаються коригуванню/лікування супутніх захворювань, використання відповідних стратегій нефармакологічного лікування, а також проведення навчання та тренування навичок, включно зі складанням письмового плану дій щодо астми (детальну інформацію див. у вставці 9-2 і розділі 5).

Вставка 9-3. Оптимізація лікування астми для мінімізації потреби в ОКС

Оптимізація лікування астми для мінімізації кумулятивних побічних ефектів внаслідок використання ОКС

- ОКС можуть врятувати життя під час тяжких загострень астми, але зростає ризик повторних курсів.
- У дорослих короткострокові побічні ефекти ОКС включають порушення сну, підвищення апетиту, рефлюкс, зміни настрою[760], сепсис, пневмонію та тромбоемболію[592].
- У дорослих навіть 4–5 курсів ОКС протягом життя пов'язані зі значно підвищеним дозозалежним ризиком діабету, катаракти, серцевої недостатності, остеопорозу та інших станів[234].
- Потребу в ОКС можна знизити оптимізацією терапії астми, включаючи лікарські засоби, що містять ІКС, лікування придатних до модифікації факторів ризику, використання відповідних нефармакологічних стратегій, освіта, навчання пацієнтів щодо атсми та тренування навичок, включаючи техніку інгаляції та прихильність до лікування. За необхідності скеруйте пацієнтів на консультацію до спеціаліста (вставка 3-8).
- Переконайтеся, що всі пацієнти одержують терапію, яка включає ІКС. Для дорослих та підлітків GINA Шлях 1 з комбінацією ІКС-формотерол як протизапальним бронходилататором для полегшення симптомів знижує ризик тяжких загострень, що вимагають застосування ОКС, порівняно з використанням БАКД для полегшення симптомів (див. вставку 4-6).
- У всіх пацієнтів повинен бути письмовий план дій при астмі, де вказано, як збільшити дозу інгаляційних лікарських засобів та коли звертатися за медичною допомогою.

Аналіз відповіді на лікування

Пацієнти мають негайно звернутися до лікаря або до закладу невідкладної допомоги, якщо перебіг астми продовжує погіршуватися попри дотримання письмового плану дій або в разі раптового погіршення перебігу астми.

Подальше спостереження після самоконтролю загострення

Після самоконтролю загострення пацієнти мають звернутися до надавача первинної медичної допомоги для огляду в найближчий термін (наприклад, протягом 1–2 тижнів, але бажано до припинення застосування ОКС, якщо вони були призначені), оцінювання контролю симптомів і додаткових факторів ризику загострення (вставка 2-2) та виявлення потенційної причини загострення. Потрібно переглянути письмовий план дій щодо астми, щоби переконатися, що він відповідає потребам пацієнта. Під час такого візиту можна провести або запланувати додаткове навчання з питань астми, яке може проводити кваліфікований фахівець щодо астми або працівник у сфері охорони здоров'я, який не має відповідної спеціалізації, однак пройшов необхідну підготовку.

Переконайтеся, що пацієнти використовують свій інгалятор для полегшення симптомів справді за потреби, а не регулярно. У пацієнтів, яким призначено схему лікування Шлях 2 GINA із застосуванням БАКД за потреби, дозування підтримувальної терапії астми зазвичай можна знизити до попереднього рівня за 2–4 тижні після загострення (рівень доказів D), якщо анамнез не вказує на те, що загострення сталося через тривалий період погано контрольованої астми. У такій ситуації після перевірки техніки користування інгалятором і прихильності до лікування може бути показаний перехід на вищий крок лікування (вставка 4-6).

Пацієнтів із більш ніж 1–2 загостреннями на рік попри терапію, що відповідає крокам 4–5 (або терапію кроку 4 в дітей віком 6–11 років), або пацієнтів, у яких зафіксовано декілька звернень до відділення екстреної медичної допомоги, слід направляти до спеціалізованого центру (за наявності) для оцінювання та розроблення стратегій, спрямованих на зниження ризику майбутніх загострень і потреби в призначенні ОКС. Алгоритм ухвалення рішень щодо астми, яка складно піддається лікуванню, і тяжкої астми див. у розділі 8.

ВЕДЕННЯ ЗАГОСТРЕНЬ АСТМИ НА РІВНІ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ (У ДОРОСЛИХ, ПІДЛІТКІВ І ДІТЕЙ ВІКОМ 6–11 РОКІВ)

Оцінювання ступеня тяжкості загострення

Одночасно з негайним початком терапії необхідно в скороченому варіанті прицільно зібрати анамнез і провести відповідне фізикальне обстеження, а результати занотувати у відповідних документах. Якщо в пацієнта є ознаки тяжкого загострення або загострення, що загрожує життю, потрібно розпочати лікування БАКД, контрольовану подачу кисню та системне введення кортикостероїдів; одночасно потрібно організувати термінове переведення пацієнта до закладу невідкладної допомоги, де доступний моніторинг і наявний персонал з відповідними експертними знаннями. Загострення більш легкого

ступеня зазвичай можна лікувати на рівні первинної медичної допомоги, залежно від доступних ресурсів і кваліфікації персоналу.

Анамнез

Збирання анамнезу має охоплювати такі питання:

- Час початку та причину (якщо відома) поточного загострення
- Тяжкість симптомів астми, включно з обмеженням фізичних навантажень або порушенням сну через симптоми
- Будь-які симптоми анафілаксії або анафілаксія в анамнезі
- Будь-які фактори ризику смерті від астми (вставка 9-1)
- Усі застосовувані на поточний момент лікарські засоби для полегшення симптомів і підтримувальної терапії, включно з призначеними дозами та зазначенням пристроїв, профіль прихильності до лікування, будь-які нещодавні зміни дози та відповідь на поточну терапію.

Фізикальний огляд

У ході фізикального огляду потрібно оцінювати:

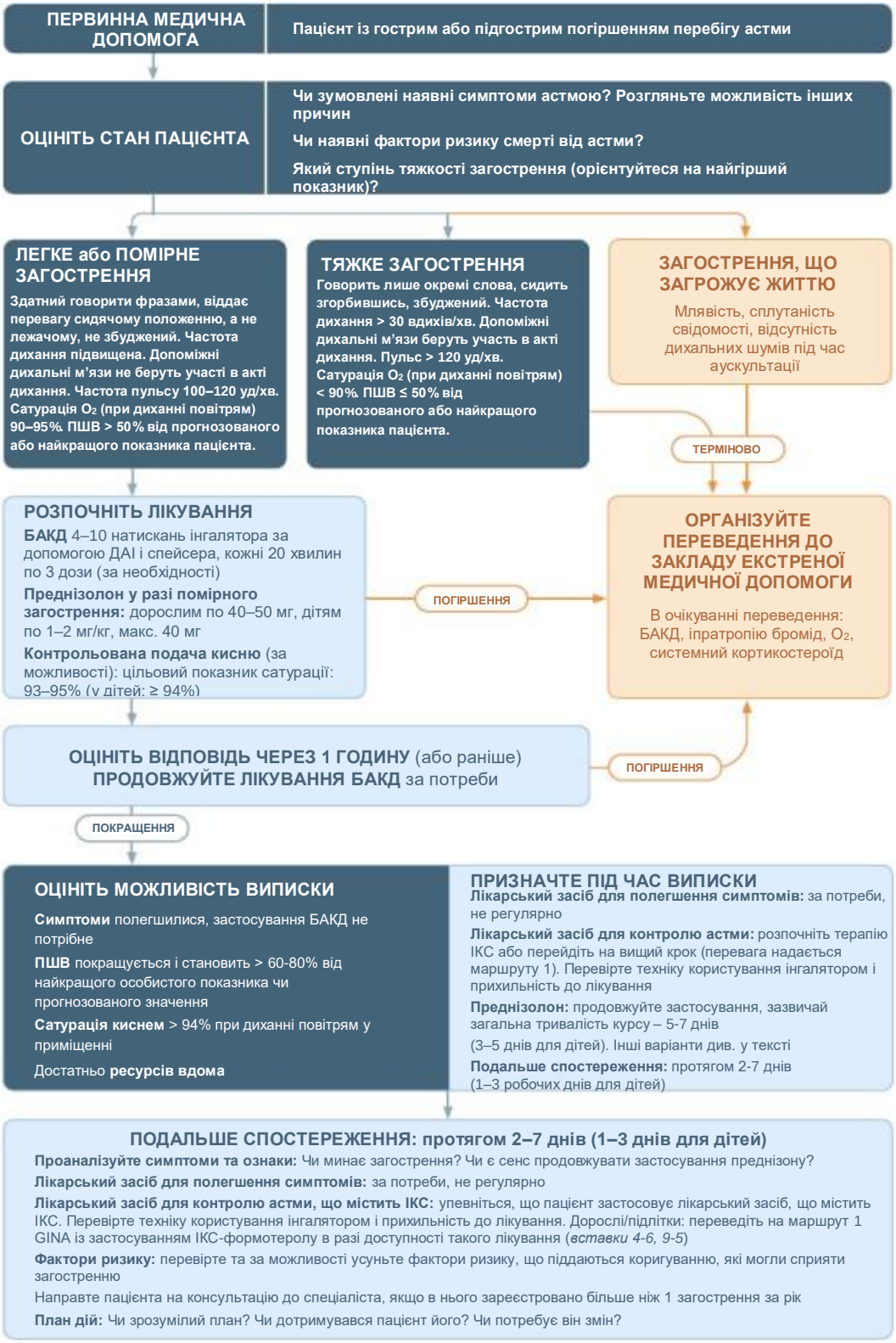
- Ознаки тяжкості загострення (вставка 9-4) і життєві показники (наприклад, рівень свідомості, температуру тіла, частоту пульсу, частоту дихання, артеріальний тиск, здатність говорити повними реченнями, участь допоміжних дихальних м’язів в акті дихання, свистячі хрипи)
- Фактори, що ускладнюють перебіг астми (наприклад, анафілаксія, пневмонія, пневмоторакс)
- Ознаки альтернативних станів/захворювань, які можуть пояснити гостру задишку (наприклад, серцевої недостатності, індукованої обструкції гортані, аспірації сторонніх предметів або емболії легень).

Об’єктивні вимірювання

Пульсоксиметрія. Рівень сатурації < 90% у дітей або дорослих сигналізує про необхідність інтенсивної терапії. В умовах гіпоксемії показники сатурації киснем за даними пульсоксиметрії можуть бути завищеними в людей із темним кольором шкіри[761]. Цільові показники сатурації киснем необхідно коригувати з урахуванням висоти над рівнем моря, якщо застосовно[762].

ПШВ у пацієнтів старше 5 років (вставка 9-4).

Вставка 9-4. Ведення загострень астми на рівні первинної медичної допомоги (у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років)



БАКД – бета$_2$-агоніст короткої дії (дози наведені для сальбутамолу (альбутеролу) 100 мкг/інгаляцію); ІКС – інгаляційний кортикостероїд; ПШВ – пікова швидкість видиху.

Лікування загострень на рівні первинної медичної допомоги

Основна початкова терапія при загостреннях (вставка 9-4) включає повторне введення інгаляційних бронхолітиків швидкої дії, раннє введення системних кортикостероїдів у разі помірних або тяжких загострень, а також кисневу підтримку з регульованим потоком кисню[749]. Метою є швидке усунення обструкції дихальних шляхів і гіпоксемії, усунення патофізіологічного підґрунтя запалення, що лежить в основі загострення, і запобігання рецидиву. Якщо в пацієнта є симптоми респіраторної вірусної інфекції, дотримуйтеся процедур інфекційного контролю.

Інгаляційні бета$_2$-агоністи короткої дії

На сучасному етапі інгаляційний сальбутамол (альбутерол) вважається стандартним бронхолітиком для лікування гострої астми. У разі легких і помірних загострень повторне застосування інгаляційних БАКД (до 4–10 натискань інгалятора кожні 20 хвилин, загалом 3 дози **за потреби**) є ефективним і дієвим способом швидкого усунення обмеження потоку повітря (рівень доказів А)[763]. Після першої години додаткове застосування БАКД не потрібне, якщо реєструється належна відповідь на початкове лікування (наприклад, ПШВ набуває значення > 60–80% від прогнозованого значення або особистого найкращого показника протягом 3–4 годин). Якщо симптоми зберігаються або рецидивують, необхідна доза БАКД варіюється від 4–10 натискань інгалятора кожні 3–4 години до 6–10 натискань інгалятора кожні 1–2 години або частіше.

Застосування БАКД за допомогою ДАІ і спейсера або СПІ забезпечує покращення функції легень, аналогічне покращенню в разі застосування через небулайзер (рівень доказів А)[763, 764]; однак пацієнтів із тяжким загостренням астми не залучали до відповідних досліджень. Найбільш економічно ефективним способом введення є ДАІ і спейсер[765] за умови, що пацієнт вміє користуватися цим типом інгалятора. Це також дає змогу уникнути потенційного передавання інфекцій через використання небулайзера. Через статичний заряд деякі спейсери перед використанням необхідно попередньо вимити з мийним засобом. Дотримуйтеся рекомендацій виробника.

Застосування комбінації ІКС-формотерол у веденні загострень астми

Комбінація ІКС-формотерол (будесонід-формотерол або беклометазон-формотерол) зараз широко використовується як протизапальний лікарський засіб для полегшення симптомів у межах рутинного ведення астми у дорослих і підлітків, оскільки вона знижує ризик тяжких загострень та необхідності призначення ОКС порівняно з використанням БАКД для полегшення симптомів (Шлях 1 GINA). Максимальна загальна доза становить 12 інгаляцій будесоніду-формотеролу 200/6 мкг (доза, що доставляється: 160/4,5 мкг) протягом однієї доби за потреби (зазначена доза є сумою доз за потреби та доз підтримувальної терапії, якщо остання застосовується), на підтримку чого свідчать дані великих досліджень ефективності та безпечності цієї комбінації в дозуванні аж до зазначеної дози[233, 235]. З огляду на численні докази, GINA пропонує застосовувати

таку саму максимальну загальну дозу за одну добу і до беклометазону-формотеролу (докладніше про лікарські засоби та дози див. у вставці 4-8).

У проведеному на базі відділень екстреної медичної допомоги РКД за участю дорослих і підлітків із середнім $ОФВ_1$ 42–45% від прогнозованих значень порівнювали ефект 2 доз будесоніду-формотеролу 400/12 мкг (доза, що доставляється: 320/9 мкг) та 8 доз сальбутамолу (альбутеролу) 100 мкг (доза, що доставляється: 90 мкг), що вводилися повторно через 5 хвилин; при цьому всі пацієнти отримували ОКС. Функція легень була аналогічною в обох групах протягом 3 годин, але частота пульсу була вищою в групі БАКД[766]. У ході мета-аналізу попередніх РКД було виявлено, що ефективність і безпечність монотерапії формотеролом була подібною до ефективності та безпечності сальбутамолу (альбутеролу) в лікуванні гострої астми[767]. Формотерол більше не застосовується з цією метою, але немає жодних доказів того, що комбінація будесонід-формотерол буде менш ефективною в лікуванні загострень астми[767]. Щодо цього питання необхідні додаткові дослідження. Станом на зараз відсутні опубліковані дані щодо застосування комбінації ІКС-БАКД у відділеннях екстреної медичної допомоги.

Контрольована киснева терапія (за можливості та необхідності)

Кисневу терапію титрують за даними пульсоксиметрії (у разі можливості її проведення) для підтримання сатурації киснем на рівні 93–95% (≥ 94% у дітей віком 6–11 років). Враховуйте можливість завищених показників сатурації киснем у людей із темним кольором шкіри[761]. Цільові показники сатурації киснем необхідно коригувати з урахуванням висоти над рівнем моря, якщо застосовно[762]. У госпіталізованих пацієнтів з астмою контрольована киснева терапія або киснева терапія з титруванням пов'язана з нижчою смертністю та кращими результатами, ніж подача кисню високої концентрації (100%) (рівень доказів А)[768–771]. Якщо проведення оксиметрії неможливе, не відмовляйтеся від кисневої терапії, але здійснюйте моніторинг на предмет погіршення стану, сонливості або втоми через ризик гіперкапнії та дихальної недостатності[768–771]. Під час забезпечення подачі кисню сатурацію киснем у дорослих необхідно підтримувати на рівні не більше ніж 96%[772].

Системні кортикостероїди

ОКС призначають негайно в разі помірних або тяжких загострень, особливо якщо стан пацієнта погіршується, а також якщо у пацієнта була відсутня відповідь на підвищену дозу лікарського засобу для полегшення симптомів та/або підтримувальної терапії, що містить ІКС, перед зверненням (рівень доказів В). Рекомендована доза преднізолону для дорослих становить 1 мг/кг/добу до максимальної дози 50 мг/добу, а для дітей віком 6-11 років – 1-2 мг/кг/добу до максимальної дози 40 мг/добу.

Застосування ОКС зазвичай необхідно продовжувати протягом 5-7 днів у дорослих[773, 774] і 3-5 днів у дітей (рівень доказів В)[775]. Пацієнтів необхідно інформувати про часті короткострокові побічні ефекти, включно з порушеннями сну, підвищенням апетиту, рефлюксом і змінами настрою[760]. У дорослих після короткого курсу ОКС також підвищується ризик сепсису та тромбоемболії[592].

Хоча ОКС є рятівними лікарськими засобами в разі тяжкого загострення астми, застосування 4–5 курсів такого лікування протягом життя у дорослих пов'язане з дозозалежним підвищеним ризиком довгострокових побічних ефектів, таких як остеопороз, переломи, цукровий діабет, серцева недостатність і катаракта[234]. Це підкреслює важливість оптимізації ведення астми після будь-якого тяжкого загострення, націленої на зменшення ризику подальших загострень (див. вставку 9-3 і розділ 4).

Лікарські засоби, що містять ІКС, для підтримувальної терапії

Пацієнтам, які отримують лікарські засоби, що містять ІКС, для підтримувальної терапії разом із БАКД за потреби (Шлях 2 GINA), потрібно рекомендувати збільшити дозу підтримувальної терапії ІКС або ІКС-БАТД протягом наступних 2–4 тижнів, як зазначено у вставці 9-2. Пацієнтам, які на цей момент не застосовують лікарські засоби для контролю астми, потрібно розпочати терапію ІКС, щоб зменшити ризик подальших загострень; лікування астми лише БАКД більше не вважається рекомендованою схемою. У разі початку терапії ІКС під час/після загострення зазвичай потрібно починати із кроку 4, бажано з режиму MART (вставка 4-5). Розвиток загострення, що потребує медичної допомоги, вказує на те, що пацієнт має підвищений ризик загострень у майбутньому (вставка 2-2).

Антибіотики (не рекомендовані)

Наявні дані не підтримують рутинне використання антибіотиків для лікування загострень астми за відсутності переконливих доказів легеневої інфекції (наприклад, гарячки та гнійного мокротиння або ознак пневмонії за результатами рентгенологічного дослідження)[776].

Аналіз відповіді на лікування

Під час лікування пацієнти мають перебувати під ретельним моніторингом; лікування потрібно титрувати залежно від відповіді пацієнта на нього. Пацієнтів з ознаками тяжкого загострення або загострення, що загрожує життю (вставка 9-4), у яких відсутня відповідь на лікування або стан яких продовжує погіршуватися, необхідно негайно переводити до закладу невідкладної допомоги. Пацієнти з незначною або повільною відповіддю на лікування БАКД мають перебувати під ретельним моніторингом.

У багатьох пацієнтів після початку терапії БАКД можна проводити моніторинг функції легень. Додаткове лікування має тривати доти, доки показники ПШВ або $ОФВ_1$ не досягнуть плато або (в ідеалі) не повернуться до попередніх найкращих показників пацієнта. Після цього може бути ухвалене рішення про виписку пацієнта або переведення до закладу невідкладної допомоги.

Подальше спостереження

Лікування, яке призначається при виписці, має включати регулярну підтримувальну терапію лікарським засобом, що містить ІКС (див. вставку 4-8 і вставку 9-5), лікарський засіб для полегшення симптомів за потреби (низькі дози ІКС-формотеролу, ІКС-БАКД або БАКД) і короткий курс ОКС. Лікування лише БАКД не рекомендується. Перед випискою необхідно перевірити техніку

користування інгалятором і прихильність до лікування. Пацієнтам необхідно рекомендувати застосовувати інгалятор із засобом для полегшення симптомів тільки за потреби, а не регулярно. Контрольний огляд призначають приблизно через 2–7 днів залежно від клінічного та соціального контексту.

Під час контрольного огляду надавач медичної допомоги має оцінити, чи минуло загострення і чи можна припинити застосування ОКС. Також необхідно оцінити рівень контролю симптомів і фактори ризику; виявити потенційну причину загострення; переглянути письмовий план дій щодо астми (або скласти його, якщо пацієнт досі його не має). Пацієнтам, яким було призначено MART, потрібно нагадати, що вони мають застосовувати ІКС-формотерол для полегшення симптомів, а також для зниження ризику нового загострення; БАКД застосовувати не потрібно. Через 2–4 тижні після загострення підтримувальну терапію ІКС зазвичай можна повернути до рівня, що застосовувався до загострення. Однак, якщо загостренню передували симптоми, що вказують на хронічно погано контрольовану астму, а техніка користування інгалятором правильна і прихильність до лікування висока, може бути показаний перехід на вищий крок лікування (вставка 4-6).

Вставка 9-5. Організація виписки після надання невідкладної допомоги при астмі

Лікарські засоби

ІКС: Розпочніть терапію, що містить ІКС, до виписки пацієнта, якщо її ще не призначено. Переважним режимом є підтримувальна та швидкодіюча терапія з ІКС-формотеролом (режим MART) для дорослих і підлітків, починаючи з кроку 4, оскільки це зменшує ризик майбутніх загострень порівняно з використанням БАКД як лікарського засобу швидкої дії. Якщо призначено ІКС/ІКС-БАТД з БАКД для зменшення симптомів, підвищіть дозу ІКС на 2–4 тижні. Наголошуйте на важливості дотримання лікування та правильній техніці інгаляції.

ОКС: Призначте преднізолон 40–50 мг/день протягом 5–7 днів для дорослих і 1–2 мг/кг/день (до максимуму 40 мг/день) протягом 3–5 днів для дітей. Перед припиненням лікування необхідно оцінити динаміку. При використанні дексаметазону тривалість курсу має становити 1–2 дні, з переходом на преднізолон у разі рецидиву симптомів.

Лікарський засіб швидкої дії. Переведіть пацієнтів на використання за потреби, а не на регулярне застосування лікарського засобу для зменшення симптомів, оскільки навіть 1–2 тижні регулярного використання БАКД можуть погіршити астму, замаскувати погіршення стану або сприяти надмірному використанню. Іпратропію бромід може бути відмінений після виписки зі стаціонару. Пацієнти, які використовують для зменшення симптомів ІКС-формотерол, повинні повернутися до цього режиму до або під час виписки, якщо під час госпіталізації фіксована комбінація була змінена на БАКД.

Фактори ризику та тригери, що сприяли загостренню

Визначте фактори, які могли сприяти загостренню, та реалізуйте стратегії зниження придатних до модифікації факторів ризику. Наприклад:

- вплив подразників або алергенів,
- вірусні респіраторні інфекції,
- неналежне довгострокове лікування ІКС, проблеми з прихильністю до лікування
- та/або відсутність письмового плану дій при астмі.

Миття рук, маски та соціальне/фізичне дистанціювання можуть знизити ризик зараження вірусними респіраторними інфекціями.

Навички самодопомоги та письмовий план дій при астмі

- Перевірити та скоригувати техніку використання інгалятора.
- Надати або переглянути письмовий план дій при астмі.
- Оцінити, як розвивалося загострення, і чи була адекватною реакція пацієнта.
- Переглянути використання пацієнтом лікарських засобів до та під час загострення.

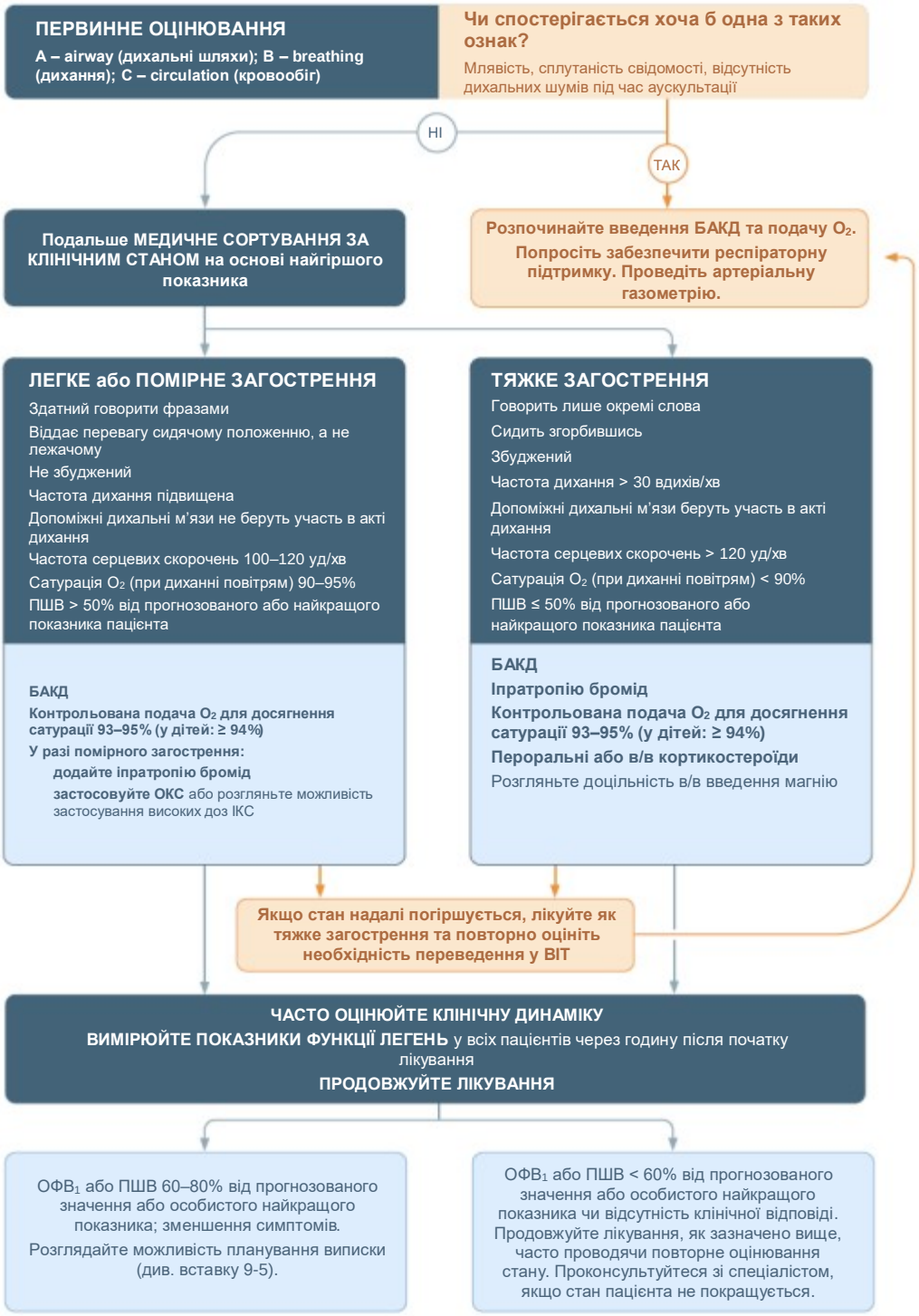
Подальше спостереження та комунікація

- Повідомити лікаря пацієнта про звернення до відділення невідкладної допомоги, госпіталізацію та рекомендації при виписці.
- Запланувати контрольний візит через 2–7 днів після виписки (для дітей – через 1–3 дні) для оцінки стану та дотримання лікування.
- Скерувати до фахівця, якщо пацієнт потребував лікування у відділенні інтенсивної терапії або мав одне чи більше загострень протягом останніх 12 місяців.

ВЕДЕННЯ ЗАГОСТРЕНЬ АСТМИ У ВІДДІЛЕННІ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ (У ДОРОСЛИХ, ПІДЛІТКІВ І ДІТЕЙ ВІКОМ 6–11 РОКІВ)

Тяжкі загострення астми є невідкладними станами, що загрожують життю, які найбезпечніше лікувати в умовах невідкладної допомоги, наприклад, у відділенні екстреної медичної допомоги (вставка 9-6). Ведення астми у ВІТ виходить за рамки цього звіту, тому читачам рекомендовано ознайомитися з комплексним оглядом[777].

Вставка 9-6. Ведення загострень астми в умовах невідкладної допомоги (напр., у відділенні екстреної медичної допомоги)



Оцінювання

Анамнез

Одночасно з негайним початком терапії необхідно в скороченому варіанті зібрати анамнез і провести відповідне фізикальне обстеження. Збирання анамнезу має охоплювати такі питання:

- Час початку та причину (якщо відома) поточного загострення

• Тяжкість симптомів астми, включно з обмеженням фізичних навантажень або порушенням сну через симптоми

• Будь-які симптоми анафілаксії

• Фактори ризику смерті від астми (вставка 9-1)

• Усі застосовувані на поточний момент лікарські засоби для полегшення симптомів і підтримувальної терапії, включно з призначеними дозами та зазначенням пристроїв, профіль прихильності до лікування, будь-які нещодавні зміни дози та відповідь на поточну терапію.

Фізикальний огляд

У ході фізикального огляду потрібно оцінювати:

• Ознаки тяжкості загострення (вставка 9-6) і життєві показники (наприклад, рівень свідомості, температуру тіла, частоту пульсу, частоту дихання, артеріальний тиск, здатність говорити повними реченнями, участь допоміжних дихальних м'язів в акті дихання)

• Фактори, що ускладнюють перебіг астми (наприклад, анафілаксія, пневмонія, ателектаз, пневмоторакс або пневмомедіастинум)

• Ознаки альтернативних станів/захворювань, які можуть пояснити гостру задишку (наприклад, серцевої недостатності, індукованої обструкції гортані, аспірації сторонніх предметів або емболії легень).

Об'єктивне оцінювання

Потрібно також проводити об'єктивні оцінювання, оскільки за допомогою тільки фізикального обстеження не завжди можна визначити тяжкість загострення[778, 779]. Проте в центрі уваги під час лікування має бути пацієнт, а не його показники лабораторних досліджень.

Вимірювання функції легень: щодо його проведення надана сильна рекомендація. За можливості, якщо це не спричинить невиправдану затримку в лікуванні, необхідно зареєструвати ПШВ або $ОФВ_1$ до початку лікування; утім, в дітей із гострою астмою проведення спірометрії може бути неможливим. Моніторинг функції легень потрібно здійснювати щогодини та з певними інтервалами до досягнення чіткої відповіді на лікування або плато показників.

Сатурація киснем: цей показник необхідно ретельно контролювати, бажано за допомогою пульсоксиметрії. У дітей сатурація киснем зазвичай становить $\geq 95\%$ при диханні повітрям у приміщенні за умови перебування на рівні моря, а сатурація $< 92\%$ є предиктором необхідності госпіталізації (рівень доказів С)[780]. Рівень сатурації $< 90\%$ у дітей або дорослих сигналізує про необхідність інтенсивної терапії. Залежно від клінічної нагальності, сатурацію оцінюють до початку подачі кисню, через 5 хвилин після припинення кисневої терапії або коли сатурація стабілізується. Зважайте на те, що в умовах гіпоксемії показники сатурації киснем за даними пульсоксиметрії можуть бути завищеними в людей із темним кольором шкіри[761]. Цільові показники сатурації киснем необхідно коригувати з урахуванням висоти над рівнем моря, якщо застосовно[762].

Проведення артеріальної газометрії на рутинних засадах зазвичай не є необхідним[781] – її доцільність варто розглядати для пацієнтів із ПШВ або $ОФВ_1$

< 50% від прогнозованого значення[782] або для людей, у яких відсутня відповідь на початкове лікування або стан яких погіршується. Контрольовану подачу кисню необхідно продовжувати до отримання результатів артеріальної газометрії. Під час загострення астми показник $PaCO_2$ часто є нижчим за норму (< 40 мм рт.ст.). Втома та сонливість вказують на можливе підвищення pCO_2, що може бути показанням до втручань, що стосуються дихальних шляхів. PaO_2 < 60 мм рт.ст. (8 кПа) і нормальний або підвищений рівень $PaCO_2$ (особливо > 45 мм рт.ст., 6 кПа) вказують на дихальну недостатність.

Проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки на рутинних засадах зазвичай не рекомендоване. У дорослих доцільність рентгенологічного дослідження органів грудної клітки необхідно розглядати в разі підозри на альтернативний патологічний процес або патологічний процес, що ускладнює перебіг астми, з боку серця чи легень (особливо у пацієнтів старшого віку), або у пацієнтів, в яких відсутня відповідь на лікування і пневмоторакс може бути складно діагностувати клінічно[783]. У дітей рутинне рентгенологічне дослідження органів грудної клітки також не рекомендоване, за винятком випадків, коли наявні фізичні ознаки, що вказують на пневмоторакс, ураження паренхіми легень або потрапляння сторонніх предметів у дихальні шляхи. Виявлення певних знахідок за результатами рентгенологічного дослідження органів грудної клітки в дітей пов'язане з іншими ознаками, такими як гарячка, відсутність астми в сімейному анамнезі та виявлення локалізованих змін за результатами обстеження легень[784].

Лікування в умовах невідкладної допомоги, наприклад, у відділенні екстреної медичної допомоги

Зазначені нижче методи лікування зазвичай застосовуються одночасно для досягнення швидкого покращення[785].

Кисень

Для досягнення сатурації артеріальної крові киснем на рівні 93–95% (≥ 94% для дітей віком 6–11 років) кисень необхідно подавати через назальні канюлі або маску. Враховуйте можливість завищених показників сатурації киснем у людей із темним кольором шкіри[761]. У дорослих із тяжкими загостреннями контрольована киснева терапія з низьким потоком кисню та контролем пульсоксиметрії для підтримання сатурації на рівні 93–95% пов'язана з кращими фізіологічними результатами, ніж подача кисню високої концентрації (100%) (рівень доказів B)[768–770]. Утім, не варто відмовлятися від кисневої терапії, якщо пульсоксиметрія недоступна (рівень доказів D). Щойно стан пацієнта стабілізується, розглядайте можливість припинення подачі кисню та проведення оксиметрії для визначення потреби в подальшій кисневій терапії. Цільові показники сатурації киснем необхідно коригувати з урахуванням висоти над рівнем моря, якщо застосовно[762].

Інгаляційні бета$_2$-агоністи короткої дії

На сучасному етапі інгаляційний сальбутамол (альбутерол) вважається стандартним бронхолітиком для лікування гострої астми. Найбільш ефективним, у тому числі економічно, пристроєм для його застосування є ДАІ під тиском зі

спейсером (рівень доказів А)[763, 765]. Докази на користь застосування ДАІ під тиском і спейсера є менш надійними у пацієнтів із тяжкою астмою та майже летальними загостреннями астми. Результати систематичних оглядів щодо застосування БАКД з перервами та безперервного застосування БАКД в пацієнтів із гострою астмою, які здебільшого отримували БАКД через небулайзер, є суперечливими. Використання небулайзерів може призводити до поширення аерозолів і сприяти поширенню респіраторних вірусних інфекцій[586].

Сучасні дані не підтримують рутинне застосування в/в бета$_2$-агоністів у більшості пацієнтів із тяжкими загостреннями астми (рівень доказів А)[786].

Комбінація ІКС-формотерол як альтернатива високим дозам БАКД

Якщо порівняти з БАКД, аналогічні ефективність і безпечність були виявлені в дослідженнях щодо застосування формотеролу у відділеннях екстреної медичної допомоги[767] та в одному дослідженні щодо застосування будесоніду-формотеролу[766]. В останньому дослідженні було виявлено, що високі дози будесоніду-формотеролу мають профіль ефективності та безпечності, подібний до профілю БАКД у високих дозах[766]. У згаданому дослідженні пацієнти отримували 2 дози будесоніду-формотеролу 400/12 мкг (доза, що доставляється: 320/9 мкг) або 8 доз сальбутамолу (альбутеролу) 100 мкг (доза, що доставляється: 90 мкг), інгаляцію яких повторювали один раз через 5 хвилин; усі пацієнти отримували ОКС[766]. Хоча необхідні додаткові дослідження, результати мета-аналізу даних попередніх досліджень, у яких порівнювали високі дози формотеролу з високими дозами сальбутамолу (альбутеролу) для лікування гострої астми у відділенні екстреної медичної допомоги, свідчать про те, що застосування будесоніду-формотеролу також має бути ефективним[767]. Монотерапія формотеролом більше не використовується з цією метою.

Адреналін (у разі анафілаксії)

Внутрішньом'язове введення адреналіну показане на додаток до стандартної терапії при гострій астмі, пов'язаній з анафілаксією та набряком Квінке. Для лікування інших загострень астми адреналін зазвичай не показаний.

Системні кортикостероїди

Системні кортикостероїди прискорюють відновлення після загострень і запобігають рецидивам; в умовах невідкладної допомоги їх потрібно застосовувати для лікування всіх загострень, крім найлегших, у дорослих, підлітків і дітей віком 6–11 років[787, 788] (рівень доказів А). За можливості, системні кортикостероїди необхідно застосовувати впродовж 1 години після появи симптомів[787]; у деяких дослідженнях було продемонстровано аналогічну користь у разі застосування високих доз ІКС[789].

Застосування системних кортикостероїдів у відділенні екстреної медичної допомоги має особливо важливе значення, якщо:

- У результаті початкового лікування БАКД не вдалося досягти стійкого полегшення симптомів
- Загострення розвинулося в період застосування пацієнтом ОКС
- В анамнезі пацієнта зареєстровані попередні загострення, що потребували призначення ОКС.

Спосіб застосування: пероральне застосування так само ефективне, як і в/в. Рекомендовано віддавати перевагу пероральному способу застосування, оскільки він швидший, менш інвазивний і потребує менших витрат[790, 791]. У дітей рідка лікарська форма має пріоритет над таблетованою. Для забезпечення покращення клінічного стану після застосування ОКС має минути щонайменше 4 години. В/в кортикостероїди можна застосовувати, якщо пацієнт має настільки сильну задишку, що йому тяжко ковтати; якщо в пацієнта блювання; або якщо пацієнт потребує неінвазивної вентиляції чи інтубації. Дані, отримані в РКД, не свідчать про перевагу внутрішньом'язового введення кортикостероїдів над пероральним застосуванням[788].

Дозування: дорослим зазвичай призначають ОКС у дозі, еквівалентній 50 мг преднізолону, один раз на добу вранці або в дозі, еквівалентній 200 мг гідрокортизону, за кілька прийомів. Для дітей рекомендована доза преднізолону складає 1–2 мг/кг до максимальної дози 40 мг/добу[792].

Тривалість: 5- та 7-денні курси преднізону або преднізолону у дорослих виявилися так само ефективними, як і 10- та 14-денні курси відповідно (рівень доказів В)[773, 774], а в більшості дітей зазвичай вважається достатнім 3–5-денний курс. У дослідженнях, в яких усі пацієнти отримували підтримувальну терапію ІКС після виписки, не було виявлено користі від поступового зниження дози ОКС ні в короткостроковій перспективі[793], ні впродовж кількох тижнів[794] (рівень доказів В). Що стосується дорослих, у невеликій кількості досліджень вивчали пероральне застосування дексаметазону в дозі 12–16 мг один раз на добу протягом 1–2 днів у дітей і дорослих; частота рецидивів була подібною до частоти рецидивів у разі застосування преднізолону протягом 3–5 днів, як і частота побічних реакцій[795–797]. Що стосується дітей, у ході систематичного огляду не було виявлено різниці в частоті рецидивів у разі перорального застосування дексаметазону в дозі 0,3 мг/кг або 0,6 мг/кг один раз на добу протягом 1–2 днів порівняно з пероральним застосуванням преднізону/преднізолону протягом 3–5 днів; прихильність до лікування була кращою, а ризик блювання в разі застосування дексаметазону був суттєво нижчим[798]. Пероральне застосування дексаметазону не варто призначати довше ніж на 2 дні через побоювання щодо метаболічних побічних ефектів. Якщо стан пацієнта не змінюється або якщо спостерігається рецидив симптомів, необхідно розглянути доцільність переходу на преднізолон.

Інгаляційні кортикостероїди

У відділенні екстреної медичної допомоги: застосування високих доз ІКС протягом першої години після звернення зменшує потребу в госпіталізації у пацієнтів, які не отримують системні кортикостероїди (рівень доказів А)[789]. Дані щодо додавання ІКС до системних кортикостероїдів у дорослих є суперечливими[799]. У дітей застосування ІКС разом із системними кортикостероїдами або без них протягом перших годин перебування у відділенні екстреної медичної допомоги може знижувати ризик госпіталізації та потребу в системних кортикостероїдах (рівень доказів В)[800]. Загалом, додаткове призначення ІКС переноситься добре.

Однак вартість може бути суттєвим фактором, а конкретні засоби, дози та тривалість лікування ІКС для пацієнтів з астмою, госпіталізованих у відділення екстреної медичної допомоги, досі не узгоджені. Пацієнтам, госпіталізованим у зв'язку з загостренням астми, варто продовжувати або призначати терапію ІКС.

На момент виписки додому: пацієнтам необхідно призначити постійне лікування ІКС, оскільки виникнення тяжкого загострення є фактором ризику загострень у майбутньому (рівень доказів В) (вставка 2-2), а лікарські засоби, що містять ІКС, значно знижують ризик смерті або госпіталізації через астму (рівень доказів А)[343]. Лікування астми лише БАКД більше не вважається рекомендованою схемою. У систематичному огляді не було виявлено значущих відмінностей у короткострокових результатах, таких як рецидиви, що потребують госпіталізації, симптоми та якість життя, у разі додавання ІКС до системних кортикостероїдів після виписки пацієнта[801]. Хоча були отримані певні докази того, що ІКС після виписки були настільки ж ефективними, як і системні кортикостероїди, при легших загостреннях, розраховані довірчі інтервали виявилися широкими (рівень доказів В)[801]. Вартість може бути важливим фактором для пацієнтів у разі застосування високих доз ІКС, але для встановлення її ролі необхідні подальші дослідження[801].

Після звернення або госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги найкращою схемою постійного лікування є режим MART із застосуванням ІКС-формотеролу. У пацієнтів з ≥ 1 тяжким загостренням в анамнезі режим MART знижує ризик нового тяжкого загострення протягом наступних 12 місяців на 32% порівняно з такою самою дозою ІКС або ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби та на 23% порівняно з вищою дозою ІКС-БАТД плюс БАКД за потреби[233]. MART також знижує ризик тяжких загострень у ширших популяціях порівняно з традиційною найкращою терапією БАКД для полегшення симптомів[235]. Інформацію про лікарські засоби та дози див. у вставці 4-8.

Інші схеми лікування

Іпратропію бромід

У дорослих і дітей із помірними та тяжкими загостреннями лікування у відділенні екстреної медичної допомоги як БАКД, так і іпратропієм (антихолінергічним засобом короткої дії), було пов'язане з меншою кількістю випадків госпіталізації (рівень доказів А для дорослих[802]; рівень доказів В для підлітків/дітей[803]) і суттєвішим поліпшенням показників ПШВ та $ОФВ_1$ порівняно з лікуванням лише БАКД (рівень доказів А для дорослих/підлітків)[802-804]. У дітей, госпіталізованих із гострою астмою, не було виявлено жодної користі додавання іпратропію до БАКД, включно з тим, що тривалість перебування в стаціонарі при додаванні іпратропію не скорочувалася, проте знижувався ризик нудоти та тремору[803].

Амінофілін і теофілін (не рекомендовані)

В/в застосування амінофіліну та теофіліну не рекомендується для лікування загострень астми з огляду на їхні низьку ефективність і профіль безпечності, а також вищі ефективність і порівняну безпечність БАКД[805]. У разі застосування

аміофіліну частіше спостерігаються нудота та/або блювання[803, 805]. Внутрішньовенне введення аміофіліну пов'язане з тяжкими та потенційно летальними побічними ефектами, особливо в пацієнтів, які вже отримували лікарські форми теофіліну з пролонгованим вивільненням. У дорослих із тяжкими загостреннями астми додаткове лікування аміофіліном не покращує результати порівняно з лікуванням лише БАКД[805].

Магній

В/в введення сульфату магнію не рекомендоване на рутинних засадах при загостреннях астми. Однак у дорослих і дітей, у яких відсутня відповідь на початкове лікування та наявна стійка гіпоксемія, а також у дітей, у яких $ОФВ_1$ не досягає 60% прогнозованого значення через 1 годину після початку лікування, в/в введення магнію (у формі одноразової інфузії 2 г протягом 20 хвилин) зменшує кількість госпіталізацій, у тому числі у дорослих з $ОФВ_1$ < 25–30% прогнозованого значення на момент звернення (рівень доказів А)[806]. Не виявлено значущої користі застосування сульфату магнію через небулайзер у дорослих і підлітків[807–809] або дітей[808, 810, 811] (рівень доказів В).

Гелій-кисневa терапія

Результати систематичного огляду досліджень, у яких порівнювали гелій-кисневу та кисневу терапію, свідчить про те, що це втручання не варто застосовувати в наданні рутинної медичної допомоги (рівень доказів В)[812], але його можна розглядати як варіант для пацієнтів, які не відповідають на стандартну терапію. Однак необхідно враховувати доступність, вартість і технічні аспекти.

Антагоністи рецепторів лейкотрієну

Докази на користь застосування пероральних або в/в АЛТР у пацієнтів із гострою астмою обмежені. Невеликі дослідження продемонстрували поліпшення функції легень[813, 814], але клінічна роль і безпечність таких лікарських засобів потребують подальшого вивчення.

Антибіотики (не рекомендовані)

Наявні дані РКД не підтримують рутинне використання антибіотиків для лікування загострень астми за відсутності переконливих доказів легеневої інфекції (наприклад, гарячки або гнійного мокротиння або ознак пневмонії за результатами рентгенологічного дослідження)[776].

Неінвазивна вентиляція легень (НІВ)

Якість доказів щодо ролі НІВ у лікуванні пацієнтів з астмою низька. У ході систематичного огляду було виявлено п'ять досліджень за участю 206 дорослих пацієнтів із тяжкою гострою астмою, які отримували НІВ або плацебо[815]. У двох дослідженнях не було виявлено різниці в необхідності ендотрахеальної інтубації, проте в одному дослідженні було виявлено меншу кількість випадків госпіталізації у групі НІВ. Жодних летальних випадків у жодному з досліджень зареєстровано не було. Зважаючи на невеликий масштаб досліджень, рекомендації сформулювати неможливо. У разі застосування НІВ пацієнт має перебувати під ретельним моніторингом (рівень доказів D). Не проводьте НІВ,

якщо пацієнт збуджений, та не вводьте пацієнтам седативні лікарські засоби для проведення НІВ (рівень доказів D).

Седативні лікарські засоби (ЗАСТОСУВАННЯ ЗАБОРОНЕНЕ)

Седація категорично не рекомендується під час загострення астми через пригнічувальний вплив на дихання анксіолітичних і снодійних лікарських засобів. Є повідомлення про зв'язок між застосуванням цих лікарських засобів і смертю від астми, якої можна було б уникнути[816, 817].

Аналіз відповіді на лікування

Потрібно проводити часті повторні оцінювання клінічного стану і сатурації киснем та титрувати подальше лікування залежно від відповіді пацієнта (вставка 9-6). Функцію легень потрібно вимірювати через одну годину після початку лікування, тобто після перших трьох доз бронхолітиків; пацієнтів, стан яких погіршується попри інтенсивне лікування бронхолітиками та кортикостероїдами, потрібно обстежувати повторно, щоб оцінити необхідність переведення у ВІТ.

Критерії для госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги та виписки з нього

Згідно з ретроспективними аналізами, клінічний стан (включно зі здатністю лежати на спині рівно) і функція легень через 1 годину після початку лікування є більш надійними предикторами необхідності госпіталізації, ніж стан пацієнта на момент звернення[818, 819].

Спірометричні критерії, які були запропоновані для госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги та виписки з нього[820], наведені нижче.

- Якщо $ОФВ_1$ або ПШВ до початку лікування становить < 25% від прогнозованого значення або особистого найкращого показника, або якщо $ОФВ_1$ або ПШВ після лікування становить < 40% від прогнозованого значення або особистого найкращого показника, рекомендується госпіталізація.
- Якщо показники функції легень після лікування становлять 40–60% від прогнозованого значення, виписка можлива після врахування факторів ризику пацієнта (вставка 9-1) і доступності подальшого лікування.
- Якщо показники функції легень після лікування становлять > 60% від прогнозованого значення або особистого найкращого показника, рекомендується виписка після врахування факторів ризику і доступності подальшого лікування.

Інші фактори, пов'язані з підвищеною ймовірністю необхідності госпіталізації[821–823]:

- Жіноча стать, старший вік і раса, відмінна від європеоїдної.
- Застосування більше ніж 8 натискань інгалятора з бета$_2$-агоністом протягом попередніх 24 годин.
- Тяжкість загострення (наприклад, потреба в реанімаційних заходах або швидкому медичному втручанні відразу після госпіталізації, частота дихання > 22 дихальних цикли/хв, сатурація киснем < 95%, остаточна ПШВ < 50% від прогнозованого значення).

• Наявність в анамнезі тяжких загострень (наприклад, необхідності інтубації, госпіталізації у зв’язку з астмою).

• Попередні позапланові амбулаторні візити та звернення до відділень екстреної медичної допомоги, що потребували застосування ОКС.

Загалом, лікарі мають враховувати ці фактори ризику під час ухвалення рішень про госпіталізацію/виписку пацієнтів з астмою, яким була надана невідкладна допомога. Також варто враховувати соціальні обставини пацієнта.

ПЛАНУВАННЯ ВИПИСКИ ТА ПОДАЛЬШЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Перед випискою з відділення екстреної медичної допомоги або лікарні додому пацієнту необхідно призначити контрольний огляд протягом 2–7 днів (1–2 днів для дітей) та визначити стратегії оптимізації ведення астми, що можуть включати оптимізацію медикаментозної терапії, навичок користування інгалятором і письмового плану щодо астми (вставка 9-5)[431].

Усім пацієнтам потрібно призначати постійне лікування ІКС, щоб зменшити ризик подальших загострень. Для дорослих і підлітків найкращою схемою після виписки є використання ІКС-формотеролу як протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів в режимі MART, оскільки це знизить ризик тяжких загострень у майбутньому і потребу в ОКС порівняно зі схемою, що передбачає застосування БАКД для полегшення симптомів. У контексті нещодавнього звернення або госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги доцільно розпочинати лікування ІКС-формотеролом у дорослих і підлітків, що відповідає кроку 4 (вставка 4-5). Інформацію про лікарські засоби та дози див. у вставці 4-8; дозу підтримувальної терапії можна зменшити пізніше, коли пацієнт повністю відновиться, а перебіг астми залишатиметься стабільним протягом 2–3 місяців (див. вставку 4-13).

Подальше спостереження після звернення або госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги у зв’язку з астмою

Після виписки пацієнт має регулярно відвідувати надавача медичної допомоги упродовж подальших кількох тижнів, поки не буде забезпечений хороший контроль симптомів, а показник функції легень не досягне або не перевищить особистий найкращий показник пацієнта. Такі стимули, як безкоштовний проїзд і телефонні нагадування, покращують показники проведення подальшого спостереження за пацієнтами на рівні первинної медичної допомоги, але не впливають на довгострокові результати[431].

Під час подальшого спостереження ще раз переконайтеся, що лікування пацієнта було оптимізовано, щоб зменшити ризик майбутніх загострень. Розгляньте можливість переходу на Шлях 1 GINA із застосуванням ІКС-формотеролу як протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів, якщо його не було призначено раніше. Інформацію про лікарські засоби та дози див. у вставці 4-8. Перевірте та за необхідності відкоригуйте техніку користування інгалятором і прихильність до лікування.

Пацієнти, виписані після звернення або госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги у зв’язку з астмою, мають бути цільовою

аудиторією програм навчання з питань астми, якщо такі наявні. Госпіталізовані пацієнти можуть бути особливо відкритими до сприйняття інформації та порад щодо свого захворювання.

Надавачі медичної допомоги мають використати цю можливість, щоб проаналізувати:

- Розуміння пацієнтом причини розвитку в нього загострення астми
- Фактори ризику загострення, які підлягають коригуванню (включно з курінням, якщо застосовно) (вставка 3-5)
- Розуміння пацієнтом мети та правильної техніки застосування лікарських засобів, включно з підтримувальною терапією, що включає ІКС, і протизапальними лікарськими засобами для полегшення симптомів, якщо вони призначені
- Заходи, яких пацієнт має вжити у разі посилення симптомів або погіршення ПШВ.

Після звернення до відділення екстреної медичної допомоги комплексні програми втручання, які охоплюють оптимізацію лікування астми та техніки інгаляції й елементи навчання самоконтролю (самомоніторинг, письмовий план дій і регулярний аналіз)[201], є економічно ефективними та демонструють значуще поліпшення результатів лікування астми (рівень доказів B)[431].

Доцільність направлення на консультацію до спеціаліста необхідно розглядати для пацієнтів, які були госпіталізовані у зв'язку з астмою або неодноразово зверталися до відділення невідкладної допомоги попри спостереження надавачем первинної медичної допомоги. Проведення подальшого спостереження спеціалістом пов'язане з меншою кількістю звернень або випадків госпіталізації до відділення екстреної медичної допомоги у майбутньому та кращим контролем астми[431].

Оптимізуйте лікування астми, щоб мінімізувати використання ОКС

ОКС є рятівними лікарськими засобами в разі тяжкого загострення астми, але з'являється нова інформація про ризики повторних курсів такого лікування.

У дорослих короткострокові побічні ефекти ОКС включають порушення сну, підвищення апетиту, рефлюкс, зміни настрою[760], сепсис, пневмонію та тромбоемболію[592].

У дорослих навіть 4–5 курсів ОКС протягом життя пов'язані з суттєво підвищеним дозозалежним ризиком розвитку цукрового діабету, катаракти, серцевої недостатності, остеопорозу та низки інших станів/захворювань[234].

Потребу в призначенні ОКС можна зменшити шляхом оптимізації інгаляційної терапії, у тому числі техніки користування інгалятором і прихильності до лікування.

У дорослих та підлітків Шлях 1 GINA з використанням ІКС-формотеролу як протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів знижує ризик тяжких загострень, що потребують призначення ОКС, порівняно з використанням БАКД для полегшення симптомів (див. вставку 4-6).

14. Впровадження стратегій ведення астми в системи охорони здоров'я

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

- Для покращення надання допомоги пацієнтам із астмою та підвищення ефективності лікування, рекомендації, засновані на доказах, мають не лише розроблятися, але й поширюватися та впроваджуватися на національному та місцевому рівнях, а також інтегруватися в клінічну практику.
- Рекомендації щодо впровадження стратегій ведення астми ґрунтуються на досвіді багатьох успішних програм у всьому світі.
- Впровадження вимагає стратегії, заснованої на доказах, із залученням професійних груп і зацікавлених сторін, а також повинно враховувати місцеві культурні та соціально-економічні умови.
- Необхідно оцінювати економічну ефективність програм впровадження, щоб ухвалювати рішення про їх продовження або коригування.
- Адаптацію та реалізацію стратегій ведення астми на місцевому рівні можна полегшити за допомогою спеціально розроблених інструментів.

ВСТУП

У зв'язку з експоненціальним зростанням кількості публікацій у медичних дослідженнях, виникла потреба у створенні практичних узагальнень, які могли б допомогти політикам і медичним працівникам у наданні допомоги, заснованої на доказах. Коли ведення астми відповідає рекомендаціям, розробленим на основі доказової медицини, результати лікування значно покращуються[228, 958, 959].

Цей Стратегічний звіт є ресурсом для медичних працівників і визначає основні цілі лікування астми та дії, необхідні для їх досягнення. Він також спрямований на забезпечення високих стандартів якості допомоги при астмі. Ці завдання можуть бути реалізовані лише через локальне впровадження у кожній країні, регіоні та системі охорони здоров'я.

Використання суворих методологій, таких як GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)[10] для розробки клінічних настанов, а також ADAPTE[960] та подібних підходів, які допомагають адаптувати рекомендації до умов конкретної країни чи регіону, сприяє зменшенню упереджених суджень, що лежать в основі програм з ведення астми в усьому світі.

Адаптація клінічних рекомендацій до місцевих умов за методом GRADE є складним і дорогим процесом, який часто потребує спеціальної експертизи, що може бути недоступною на місцевому рівні. Крім того, необхідне регулярне оновлення рекомендацій для врахування нових даних, включно з появою нових лікарських засобів, і це не завжди легко здійснити[961]. Також існує обмежена кількість високоякісних доказів, які охоплюють усі ключові етапи ухвалення клінічних рішень, особливо в країнах, що розвиваються.

Річний звіт GINA не є формальною настановою, а являє собою стратегію, засновану на доказах, яка щороку оновлюється на основі аналізу даних, опублікованих протягом останніх 18 місяців. Кожен новий звіт – це оновлення

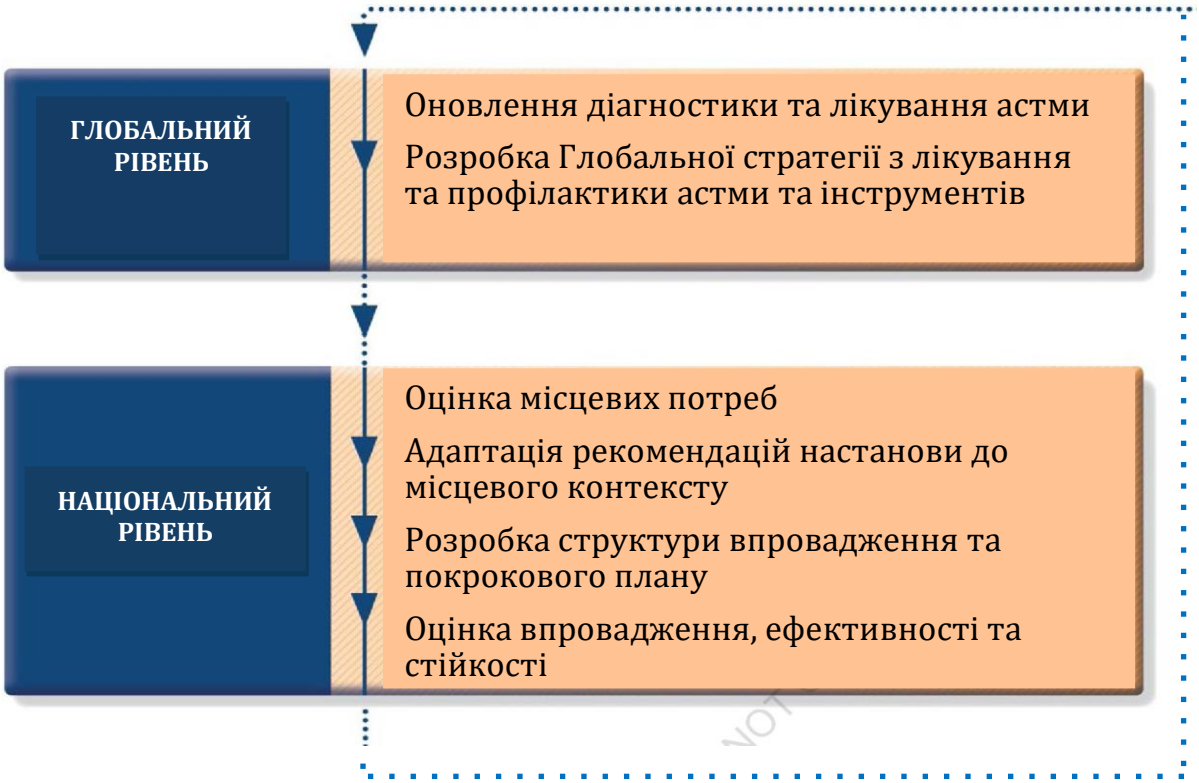
всієї стратегії, а не окремих питань, і хоча метод GRADE не використовується для кожного пункту, у процесі огляду застосовуються систематичні методи аналізу доказів. Як і інші клінічні рекомендації, засновані на доказах, стратегія GINA має бути адаптована до місцевих умов для її ефективного впровадження у клінічну практику.

АДАПТАЦІЯ ТА ВПРОВАДЖЕННЯ КЛІНІЧНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО ВЕДЕННЯ АСТМИ

Реалізація стратегій ведення астми може здійснюватися на національному, регіональному або місцевому рівнях[962]. Бажано, щоб впровадження було багатопрофільним процесом, із залученням багатьох зацікавлених сторін, та ґрунтувалося на економічно ефективних методах передачі знань[962-964]. Кожна ініціатива впровадження має враховувати особливості місцевої системи охорони здоров'я, зокрема наявність людських ресурсів, інфраструктури та доступних методів лікування. Цілі та підходи до реалізації можуть відрізнятися між країнами та навіть між регіонами однієї держави, залежно від економічних, культурних і соціальних чинників. Пріоритет слід надавати заходам, що мають найбільший вплив на покращення результатів лікування.

Необхідно дотримуватися певних етапів перед тим, як клінічні рекомендації можуть бути впроваджені в місцеву клінічну практику та стати стандартом надання медичної допомоги, особливо в умовах з обмеженими ресурсами. Окремі кроки цього процесу узагальнені у вставці 14-2.

Вставка 14-1. Підхід до впровадження Глобальної стратегії з лікування та профілактики астми



Вставка 14-2. Основні елементи, необхідні для впровадження стратегії, пов'язаної зі здоров'ям

Етапи впровадження стратегії боротьби з астмою в систему охорони здоров'я

1. Створити мультидисциплінарну робочу групу (наприклад, лікарі первинної ланки, вузькі спеціалісти, медсестри, фармацевти, пацієнти, представники громади).

2. Оцінити поточний стан надання допомоги при астмі, результати (наприклад, загострення, госпіталізації, смертність), виявити прогалини в лікуванні та актуальні потреби.

3. Вибрати матеріали для впровадження, узгодити основні цілі, визначити ключові рекомендації щодо діагностики та лікування, адаптувати їх до місцевого контексту чи умов.

У рекомендаціях щодо лікування враховувати екологічні аспекти (планетарне здоров'я) поряд із здоров'ям пацієнтів.

4. Визначити бар'єри та чинники, що сприяють впровадженню.

5. Обрати рамкову модель реалізації та її складові стратегії.

6. Розробити покроковий план впровадження:

- Визначити цільові групи та результати, які підлягають оцінюванню; уточнити вимоги до кодування даних (за потреби).
- Ідентифікувати місцеві ресурси для підтримки реалізації.
- Встановити часові рамки.
- Розподілити завдання між учасниками.
- Оцінити результати.

7. Постійно перевіряйте прогрес та результати, щоб визначити, чи стратегія не потребує змін.

Бар'єри та фактори, що сприяють впровадженню. Було описано багато перешкод і сприятливих чинників, що впливають на процес реалізації клінічних стратегій[964–967]. Деякі бар'єри щодо впровадження доказового підходу до ведення астми пов'язані з організацією надання медичної допомоги, тоді як інші виникають на індивідуальному або громадському рівні (див. вставку 14-3). Особливо значний вплив на впровадження рекомендацій мають культурні та економічні бар'єри.

Вставка 14-3. Приклади перешкод у впровадженні доказових рекомендацій

Постачальники медичних послуг	Пацієнти
• Недостатнє знання рекомендацій. • Відсутність згоди з рекомендаціями або сумнів у їх ефективності. • Опір змінам. • Зовнішні бар'єри – організаційні,	• Низька обізнаність щодо здоров'я. • Недостатнє розуміння астми та методів її контролю. • Незгода з рекомендаціями.

політичні, фінансові обмеження. • Брак часу та ресурсів. • Медико-правові питання. • Неточне кодування (наприклад, діагнози, загострення, звернення до відділення невідкладної допомоги, госпіталізації, летальні випадки).	• Культурні та економічні бар'єри. • Вплив оточення (однолітків, сім'ї тощо). • Погляди, переконання, уподобання, страхи та хибні уявлення.

Втручання з високим впливом на впровадження

В ідеалі, втручання повинні здійснюватися як на рівні пацієнта, так і на рівні медичного працівника, а також, за потреби, – на рівні системи охорони здоров'я. Дослідження найефективніших методів медичної освіти показують, що змінити клінічну практику часто складно. Приклади високоефективних втручань щодо впровадження наведено у вставці 14-4.

Вставка 14-4. Приклади високоефективних втручань для лікування астми

- Безкоштовні ІКС для пацієнтів з нещодавньою госпіталізацією та/або тяжкою астмою[968]
- Раннє лікування ІКС, керована самодопомога, зниження впливу тютюнового диму, покращений доступ до інформування щодо астми[228]
- Допомога із запам'ятовуванням контрольного списку для первинної медичної допомоги, що спонукає оцінку контролю астми та стратегій лікування[969]
- Використання індивідуальних письмових планів дій з астми в рамках навчання самодопомоги[540]
- Доказова модель процесу надання допомоги для лікування гострої та хронічної дитячої астми, впроваджена в кількох лікарнях[970]

Оцінка процесу впровадження

Важливою частиною процесу впровадження є створення системи оцінювання ефективності програми та будь-яких покращень якості медичної допомоги. Оцінювання передбачає нагляд за традиційними епідеміологічними показниками, такими як захворюваність і смертність, а також проведення спеціальних аудитів як процесу, так і результатів у різних секторах системи охорони здоров'я. Кожна країна має визначити власний мінімальний набір показників даних для аудиту результатів у сфері охорони здоров'я.

Як GINA може допомогти у впровадженні?

Звіт GINA Strategy Report надає щорічно оновлений огляд доказової бази, що стосується діагностики, лікування та профілактики бронхіальної астми. Цей матеріал може бути використаний для розроблення та адаптації місцевих клінічних настанов. У випадках, коли доказів недостатньо, звіт пропонує альтернативні підходи для розгляду. Група з поширення GINA (GINA

Dissemination Group) допомагає у впровадженні рекомендацій, викладених у звіті. З GINA можна зв’язатися через вебсайт: www.ginasthma.org/contact-us

Додаток А: Огляд біомаркерів типу 2 у діагностиці та лікуванні бронхіальної астми в підлітків і дорослих

Було досліджено велику кількість біомаркерів у крові, сечі, індукованому мокротинні, видихуваному повітрі та бронхоальвеолярному лаважі у людей з бронхіальною астмою. Біомаркери необхідно вимірювати та інтерпретувати в належному клінічному контексті. У клінічному веденні бронхіальної астми найкориснішими та найпоширенішими біомаркерами є ті, що відображають запалення дихальних шляхів за типом 2 та алергію: кількість еозинофілів у крові, рівень FeNO, загальний рівень IgE, специфічний IgE до алергенів. Ці біомаркери мають важливе значення у діагностиці, фенотипуванні, моніторингу, прогнозуванні та визначенні відповіді на лікування бронхіальної астми. Підрахунок еозинофілів у мокротинні корисний для спрямування терапії кортикостероїдами у пацієнтів із середньо-тяжкою та тяжкою астмою, однак він не є широко доступним у клінічній практиці.

Цей додаток узагальнює та розширює інформацію про біомаркери типу 2, що містилася у попередніх звітах GINA, з додатковими даними про джерела варіабельності рівнів еозинофілів у крові та FeNO.

Таблиця А1. Високий рівень еозинофілів у крові та FeNO, а також фактори, що впливають на їхній рівень у дорослих і підлітків

Біомаркер	Типові критерії «високого» рівня у дорослих/підлітків	Фактори, що впливають на вимірювання
Кількість еозинофілів у крові (ЕОЗкр)	Для діагностики астми: ЕОЗкр ≥ верхня межа норми для популяції відповідно до регіональних або національних лабораторних референтних значень. У пацієнтів із тяжкою астмою, які отримують високі дози ІКС: • ЕОЗкр ≥150 клітин/мкл свідчить про наявність запалення типу 2. • ЕОЗкр ≥300 клітин/мкл – поширений пороговий показник для призначення біологічної терапії, спрямованої на запалення типу 2.	Рівень ЕОЗкр залежить від багатьох факторів, зокрема віку, статі, часу доби, куріння та впливу алергенів у сенсибілізованих осіб[53, 700]. У межах популяції ЕОЗкр є вищим: • у чоловіків порівняно з жінками; • вранці порівняно з післяобіднім часом; • у людей, що курять; • при паразитарних інфекціях (наприклад, гельмінтах); • при алергічних захворюваннях (атопічний дерматит, алергічний риніт, лікарська гіперчутливість); • при впливі алергенів у сенсибілізованих осіб; • при інших, не астматичних станах (еозинофільний бронхіт, ЕГПА). В середині популяції ЕОЗкр є нижчим: • при деяких фенотипах астми; • у пацієнтів, які приймають кортикостероїди (особливо пероральні, але також інгаляційні чи назальні).

FeNO	Наразі популяційні референтні значення визначити неможливо[50]. Тим часом високим рівнем FeNO вважають: • без терапії ІКС: >50 ppb • при середніх дозах ІКС: ≥25 ppb • при високих дозах ІКС: ≥20 ppb	Рівні FeNO залежать від багатьох факторів – віку, статі, часу доби, впливу алергенів у сенсибілізованих осіб, а також від типу приладу та місця вимірювання[50, 313]. У межах популяції FeNO є вищим: • у чоловіків порівняно з жінками; • у другій половині дня порівняно з ранком; • при алергічних захворюваннях (атопічний дерматит, алергічний риніт); • приблизно через 24 години після впливу алергену у сенсибілізованих осіб. У межах популяції FeNO є нижчим: • у поточних курців; • під час бронхоконстрикції та при зниженій функції легень; • під час ранньої алергічної відповіді; • при застосуванні ІКС (залежно від дози), а також пероральних або назальних кортикостероїдів.

Практичне значення використання біомаркерів типу 2 у клінічній практиці

З огляду на численні джерела варіабельності, зазначені вище, рівень еозинофілів у крові та показник FeNO слід інтерпретувати з обережністю у клінічній практиці, особливо при порівнянні з певними пороговими значеннями. Це особливо важливо поза межами клінічних досліджень, де відвідування пацієнтів (а отже, і вимірювання біомаркерів) зазвичай стандартизовані за часом доби.

У пацієнтів із тяжкою бронхіальною астмою, яких оцінюють щодо можливості призначення біологічної терапії, спрямованої на тип 2-запалення, якщо рівні еозинофілів у крові та/або FeNO спочатку не перевищують цільових порогів, їх слід виміряти щонайменше тричі.

Таблиця А2. Клінічне застосування біомаркерів типу 2

Біомаркер	Клінічний контекст або популяція	Клінічна корисність біомаркера
1. Первинна діагностика астми		
ЕОЗкр	Дорослі з типовими симптомами астми, але з нормальною або обструктивною спірометрією без позитивного тесту	У пацієнтів із типовими симптомами астми високий рівень ЕОЗкр може підтверджувати діагноз запалення типу 2, але слід враховувати інші (не астматичні) причини підвищення ЕОЗкр (див. вище).

	на бронходилатаційну відповідь.	Низький рівень еозинофілів у крові не виключає діагнозу астми[46, 700, 971-974]. Діагноз астми додатково підтверджується за наявності клінічної відповіді на лікування астми (див. вставку 1-1 і вставку 1-2).
FeNO	Дорослі з типовими симптомами астми, але з нормальною або обструктивною спірометрією без позитивного тесту на бронходилатаційну відповідь.	У пацієнтів із типовими симптомами астми високий рівень FeNO може підтверджувати діагноз запалення типу 2 при астмі, але існують також неастматичні причини підвищеного FeNO (див. вище). Низький рівень FeNO не виключає астму[46, 49, 313, 973, 975-984]. Діагноз астми також підтверджується при клінічній відповіді на лікування астми (див. вставку 1-1 і вставку 1-2).
2. Фенотипування астми		
2.1. Легка та помірна астма		
ЕОЗкр	Визначення фенотипів астми у дорослих і підлітків.	Високий рівень ЕОЗкр у пацієнта з підтвердженим діагнозом астми узгоджується з еозинофільною астмою[19, 47, 985].
FeNO	Визначення фенотипів астми у дорослих і підлітків.	Високий рівень FeNO у пацієнта з підтвердженим діагнозом астми узгоджується з астмою типу 2[19, 47, 985].
Загальний сироватковий IgE / специфічний до алергенів IgE	Визначення фенотипів астми у дорослих, підлітків і дітей.	Один або більше позитивних тестів на клінічно значущий специфічний IgE (або шкірні тести) у пацієнта з підтвердженим діагнозом астми узгоджуються з алергічною астмою[19, 47, 985], якщо вони відповідають медичному анамнезу симптомів, що виникають після контакту з певними аероалергенами.
2.2. Тяжка астма		
Див. GINA 2025, розділ 8: Тяжко піддається лікуванню та тяжка астма. Для виявлення астми з високими показниками типу 2 у пацієнтів, які отримують терапію з високими дозами ІКС, вимірювання рівнів еозинофілів у крові та FeNO може знадобитися повторно до трьох разів. У пацієнтів, які приймають ОКС, біомаркери слід вимірювати, якщо можливо, через 1–2 тижні після завершення курсу або під час прийому найнижчої можливої підтримувальної дози. Коротка перерва у прийомі ОКС (приблизно 2 дні) може сприяти підвищенню рівня еозинофілів крові[702].		
3. Прогноз астми		
ЕОЗкр	Пацієнти, які мали ≥1 загострення	Високий рівень ЕОЗкр пов’язаний із підвищеним ризиком майбутніх

	астми протягом попереднього року.	загострень астми, особливо у пацієнтів, які приймають середні або високі дози ІКС чи ОКС[14, 986, 987].
FeNO	Пацієнти, які мали ≥1 загострення астми протягом попереднього року.	У пацієнтів, які отримують ІКС-терапію, високий рівень FeNO пов'язаний із підвищеним ризиком майбутніх загострень астми[14, 986, 987].
ЕОЗкр і FeNO разом	Пацієнти, які мали ≥1 загострення астми протягом попереднього року.	Показники ЕОЗкр і FeNO доповнюють одне одного як прогностичні маркери у пацієнтів з астмою. Ризик майбутніх загострень астми найвищий, коли обидва показники підвищені[14].
4. Вибір лікування астми або прогнозування відповіді		
4.1. Легка астма		
ЕОЗкр	Дорослі з легкою астмою, які отримують низькі дози ІКС або не приймають ІКС.	Зменшення кількості тяжких загострень при лікуванні лише за потреби ІКС-формотеролом (лише ППІС) у порівнянні з лікуванням лише БАКД або щоденними ІКС + БАКД за потреби не залежить від вихідного рівня ЕОЗкр. Тобто пацієнти з низьким або високим ЕОЗкр мають значне зниження кількості тяжких загострень при застосуванні лише ППІС у порівнянні з іншими схемами лікуванняns[195, 196].
FeNO	Дорослі з легкою астмою, які отримують низькі дози ІКС або не приймають ІКС.	Зменшення кількості тяжких загострень при лікуванні лише за потреби ІКС-формотеролом (лише ППІС) у порівнянні з лише БАКД- або щоденними ІКС + БАКД за потреби не залежить від вихідного рівня FeNO. Тобто пацієнти з низьким або високим FeNO мають значне зниження кількості тяжких загострень при застосуванні лише ППІС у порівнянні з іншими схемами.
4.2. Помірна астма		
ЕОЗкр	Дорослі з неконтрольованою астмою, незважаючи на призначене лікування за 3 або 4 кроком GINA.	Зменшення кількості тяжких загострень при терапії з використанням терапії в режимі MART із ІКС-формотеролом не залежить від початкового рівня ЕОЗкр (тобто пацієнти з низьким рівнем еозинофілів у крові також мають значне зниження загострень, але користь зростає при вищому рівні ЕОЗкр)[988].

		Якщо рівень ЕОЗкр високий, спочатку слід перевірити дотримання лікування та правильність техніки інгаляції; розглянути перехід на протизапальну терапію з ППТС (GINA Шлях 1) або, якщо лікарський засіб швидкої дії – БАКД, збільшити дозу ІКС[368].
FeNO	Дорослі з неконтрольованою астмою, незважаючи на призначене лікування за 3 або 4 кроком GINA.	У пацієнтів із тяжко контрольованою астмою, у яких рівень FeNO залишається високим, незважаючи на призначення ІКС-БАТД середніх або високих доз, контрольована терапія кортикостероїдами знижує FeNO приблизно у двох третин пацієнтів, що часто пов'язано з попереднім недотриманням лікування[236, 506]. Якщо рівень FeNO високий, спершу слід перевірити техніку інгаляції та дотримання лікування[236, 506]; якщо астма все ще неконтрольована, розглянути перехід на протизапальну терапію з ППТС (GINA Шлях 1) або, якщо використовується БАКД, збільшити дозу ІКС[368].
ЕОЗкр і FeNO	Дорослі з неконтрольованою астмою, незважаючи на лікування за 3 або 4 кроком GINA.	Якщо і ЕОЗкр, і FeNO низькі, як у стабільному стані, так і під час загострення, слід розглянути інші варіанти лікування (фармакологічні або нефамакологічні) перед збільшенням дози ІКС[368].
4.3. Тяжка астма		
ЕОЗкр	Дорослі з тяжкою астмою, які мають загострення, незважаючи на лікування високими дозами ІКС-БАТД.	Високий рівень ЕОЗкр передбачає кращу відповідь на додаткове лікування будь-якими біологічними лікарськими засобами, дозволеними для терапії астми, порівняно з низьким рівнем ЕОЗкр[398, 403, 989].
FeNO	Дорослі з тяжкою астмою, які мають загострення, незважаючи на лікування високими дозами ІКС- БАТД.	Для пацієнтів із високим рівнем FeNO спочатку слід перевірити дотримання лікування, оскільки пригнічення FeNO при безпосередньому застосуванні кортикостероїдів виявляє недотримання лікування у приблизно двох третин пацієнтів із високим FeNO, незважаючи на призначення високих доз ІКС-БАТД[236, 506]. Високий рівень FeNO передбачає кращу відповідь на лікування

		лікарськими засобами дупілумаб, омалізумаб або тезепелумаб, ніж низький рівень FeNO[398, 403, 989]. Ефективність анти-IL5 (меполізумаб, реслізумаб) і анти-IL5R (бенралізумаб) не залежить від рівня FeNO[989].
ЕОЗкр і FeNO	Дорослі з тяжкою астмою, які мають загострення, незважаючи на лікування високими дозами ІКС- БАТД.	ЕОЗкр і FeNO надають доповнювальну прогностичну інформацію при тяжкій астмі. Пацієнти, які отримують лікування дупілумабом або тезепелумабом, мають найкращу клінічну відповідь, якщо обидва показники (ЕОЗкр і FeNO) високі перед початком біологічної терапії[398, 403, 989].

Додаток В. Огляд класів лікарських засобів, які застосовуються в лікуванні астми

Для отримання детальнішої інформації про лікарські засоби див. інструкції виробників. Завжди перевіряйте місцеві критерії призначення.

ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ	
Комбінація ІКС(низька доза)-формотерол	
Лікарські засоби	Беклометазон-формотерол або будесонід-формотерол.
Форма випуску	СПІ, ДАІ.
Показання	Це протизапальний інгалятор для полегшення симптомів, який рекомендований у GINA Шлях 1 для пацієнтів, яким призначено комбіновану підтримувальну та симптоматичну терапію (MART) з ІКС-формотеролом на кроках 3–5, або для тих, хто отримує ІКС-формотерол тільки за потреби на кроках 1–2. В обох випадках лікарський засіб зменшує ризик тяжких загострень у порівнянні з використанням БАКД як лікарського засобу швидкої дії, при подібному контролі симптомів. У пацієнтів із легкою астмою застосування ІКС-формотеролу за потреби знижує кількість невідкладних звернень або госпіталізацій на 65% у порівнянні з одним лише БАКД, та на 37% – у порівнянні з щоденним ІКС плюс БАКД за потреби. Див. вставку 4-8 щодо дозування та лікарських засобів для режимів лише ПППС і MART. ІКС-формотерол низької дози також може застосовуватися перед фізичним навантаженням для запобігання бронхоконстрикції, а також перед або під час впливу алергенів для зниження алергічної відповіді.
Рекомендована максимальна добова доза	Для дорослих і підлітків максимальна загальна кількість інгаляцій на добу (підтримувальна терапія + інгаляції за потреби) при застосуванні будесоніду-формотеролу становить 72 мкг дозованої форми (відповідає доставленій дозі 54 мкг) формотеролу. Оскільки безпечність і ефективність будесоніду-формотеролу при такому максимальному добовому використанні підтверджені великими дослідженнями (>50 000 пацієнтів), GINA рекомендує застосовувати ту саму максимальну дозу і для беклометазону-формотеролу. Для дітей віком 6–11 років, які отримують MART-терапію з будесонідом-формотеролом, максимальна добова доза становить 48 мкг дозованої форми (відповідає доставленій дозі 36 мкг) формотеролу (див. вставку 4-7 для детальної інформації про лікарські засоби та дози для різних вікових груп).
Побічні ефекти	Такі ж, як для ІКС-формотеролу, зазначені вище.
Комбінація ІКС в низькій дозі – БАКД	
Лікарські засоби	Будесонід-сальбутамол (також відомий як альбутерол-будесонід); беклометазон-сальбутамол.

Форма випуску	СПІ, ДАІ.
Показання	Варіант протизапального лікарського засобу для полегшення симптомів (замість БАКД) у GINA Шлях 2. Будесонід-сальбутамол 100/100 мкг (доставлена доза 80/90 мкг), 2 інгаляції за потреби для зняття симптомів на фоні підтримувальної терапії ІКС або ІКС-БАТД, знижував ризик тяжких загострень у дорослих у порівнянні з використанням лише БАКД. Найбільший ефект спостерігався на кроці 3. Комбінацію ІКС-БАКД не можна використовувати для підтримувальної та симптоматичної терапії одночасно. Немає опублікованих доказів ефективності застосування будесоніду-сальбутамолу лише за потреби на кроках 1–2.
Рекомендована максимальна доза за добу	Максимум 6 доз, по 2 інгаляції кожна протягом однієї доби.
Побічні ефекти	Такі ж, як при застосуванні ІКС та БАКД.
ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ	
ІКС	
Лікарські засоби	Беклометазон, будесонід, циклесонід, флутиказону пропіонат, флутиказону фуроат, мометазон, тріамцинолон.
Форма випуску	СПІ, ДАІ
Показання	Лікарські засоби, що містять ІКС, є найефективнішими протизапальними засобами для лікування астми. Вони зменшують симптоми, підвищують функцію легень, знижують гіперреактивність дихальних шляхів, покращують якість життя, а також зменшують ризик загострень, госпіталізацій, пов’язаних з астмою, і смертності. ІКС відрізняються за своєю потужністю та біодоступністю, але більшість користі спостерігається при низьких дозах (див. вставку 4-2 для низьких, середніх і високих доз різних ІКС). Прихильність до лікування ІКС зазвичай дуже низька, оскільки пацієнт може не відчувати негайного поліпшення.
Побічні ефекти	У більшості пацієнтів побічні ефекти відсутні. Місцеві побічні реакції включають оральний кандидоз (молочницю) та дисфонію (осиплість голосу); ризик можна зменшити, використовуючи спейсер (при застосуванні ДАІ) і ополіскуючи рот водою після інгаляції. При тривалому застосуванні у високих дозах ІКС можуть підвищувати ризик системних побічних ефектів, таких як остеопороз, катаракта та глаукома. Одночасне застосування лікарських засобів, що інгібують фермент CYP450 (кетоконазол, ритонавір, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин), може підвищувати ризик

	системних ефектів ІКС, наприклад пригнічення функції наднирників.
ІКС–БАТД	
Лікарські засоби	Беклометазон-формотерол, будесонід-формотерол, флутиказону фуроат-вілантерол, флутиказону пропіонат-формотерол, флутиказону пропіонат-сальметерол, мометазон-формотерол, мометазон-індакатерол.
Форма введення	СПІ, ДАІ.
Показання	Якщо низька доза ІКС не забезпечує належного контролю астми, додавання БАТД до терапії підтримки ІКС покращує симптоми, функцію легень і зменшує кількість загострень у більшої кількості пацієнтів швидше, ніж просто подвоєння дози ІКС. Існує два основні режими для дорослих і підлітків: • комбінація низьких доз беклометазону або будесоніду з низькими дозами формотеролу для терапії підтримки й полегшення (MART, GINA Шлях 1); • терапія підтримки ІКС–БАТД з БАКД або ІКС-БАКД як засобом для полегшення симптомів (Шлях 2). MART із низькою дозою ІКС-формотеролу є кращим варіантом, оскільки він знижує частоту загострень порівняно зі звичайною терапією ІКС із БАКД, а також є простішим у застосуванні. Для використання лише «за потреби» ІКС-формотеролу при легкій астмі див. розділ про протизапальні інгалятори; для ІКС-БАТД-МХТД див. розділ про додаткові лікарські засоби. Див. вставку 4-2 щодо низьких, середніх і високих доз ІКС у комбінації з БАКД. Див. вставку 4-8 для дозування лікарських засобів у протизапальній терапії з ІКС-формотеролом.
Побічні ефекти	Компонент БАТД може викликати тахікардію (прискорене серцебиття), головний біль або судоми. БАТД є безпечним при лікуванні астми, якщо застосовується разом з ІКС. Проте БАТД та/або МХТД не можна використовувати без ІКС у пацієнтів з астмою (або з астмою та ХОЗЛ), оскільки це підвищує ризик серйозних побічних реакцій. Одночасне застосування з інгібіторами цитохрому Р450 (такими як кетоконазол, ритонавір, ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин) може підвищити ризик побічних ефектів ІКС, таких як пригнічення функції наднирників.
Антагоністи лейкотрієнових рецепторів та модифікатори лейкотрієнів	
Лікарські засоби	Монтелукаст, пранлукаст, зафірлукаст, зілеутон.
Форма випуску	Таблетки.

Показання	Діють на одну з ланок запального процесу при астмі. Іноді застосовуються як варіант підтримувальної терапії, переважно у дітей. При використанні самостійно – менш ефективні, ніж низькі дози ІКС. При додаванні до ІКС – менш ефективні, ніж комбінація ІКС + БАТД.
Побічні ефекти	У плацебо-контрольованих дослідженнях зазвичай незначні, крім підвищення показників функції печінки при застосуванні зілеутону та зафірлукасту. Існують занепокоєння щодо серйозних змін поведінки та настрою, включаючи суїцидальні думки, пов'язаних із прийомом монтелукасту. Це питання потрібно обговорювати з пацієнтами та їхніми батьками/опікунами.
ДОДАТКОВІ ПІДТРИМУВАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ	
МХТД	
Лікарські засоби	Тіотропій (для дітей ≥6 років), у вигляді інгалятора з туманом, додається до окремого ІКС-БАТД. Комбінації інгаляторів ІКС-БАТД-МХТД для дорослих ≥18 років: беклометазон-формотерол-глікопіроній, флутиказону фуроат-вілантерол-умеклідиній, мометазон-індакатерол-глікопіроній.
Форма випуску	ДАІ, СПІ.
Показання	Додатковий лікарський засіб на кроці 5 (або на кроці 4, якщо є менша доказова база ефективності) – у складі комбінації або як окремий інгалятор для пацієнтів з неконтрольованою астмою, незважаючи на лікування ІКС-БАТД. Помірно покращує функцію легень, але не симптоми чи якість життя; незначно зменшує кількість загострень. Для пацієнтів із загостреннями слід переконатися, що доза ІКС підвищена щонайменше до середньої, перед тим як розглядати додавання МХТД.
Побічні ефекти	Рідкісні, але можуть включати сухість у роті та затримку сечі.
Анти-IgE *(перевірте відповідність місцевим критеріям призначення)*	
Лікарські засоби	Омалізумаб, з 6 років.
Форма випуску	Шприц або автоінжектор для підшкірного введення.
Показання	Додаткове лікування для пацієнтів із тяжкою алергічною астмою, яка залишається неконтрольованою при застосуванні високих доз ІКС-БАТД. Може також призначатися при назальних поліпах, підтвердженій IgE-опосередкованій харчовій алергії або хронічній спонтанній (ідіопатичній) кропив'янці. Можливе самостійне введення лікарського засобу пацієнтом.
Побічні ефекти	Реакції у місці ін'єкції – часті, але зазвичай незначні. Анафілаксія трапляється рідко.

Антагоністи IL5 та рецепторів IL5 Rα (Анти-IL5 та анти-IL5Rα) *(перевірте відповідність місцевим критеріям призначення)*	
Лікарські засоби	Анти-IL5: меполізумаб (з 6 років, підшкірна ін'єкція) або реслізумаб (з 18 років, внутрішньовенне введення); Анти-IL5-рецептор: бенралізумаб (з 12 років, підшкірна ін'єкція).
Форма випуску	Залежить від конкретного лікарського засобу (як зазначено вище).
Показання	Додаткове лікування для пацієнтів із тяжкою еозинофільною астмою, яка залишається неконтрольованою при застосуванні високих доз ІКС-БАТД. Застосування бенралізумабу або меполізумабу дозволяє суттєво зменшити дозу ОКС. Меполізумаб і бенралізумаб також можуть призначатися пацієнтам із еозинофільним гранулематозом з поліангіїтом, при гіпереозинофільному синдромі або хронічному риносинуситі з назальними поліпами. Можливе самостійне введення лікарських засобів пацієнтом.
Побічні ефекти	Головний біль і реакції у місці ін'єкції є поширеними, але зазвичай незначними.
Антагоністи рецепторів IL4Rα (анти-IL4Rα) *(перевірте відповідність місцевим критеріям призначення)*	
Лікарські засоби	Дупілумаб, з 6 років.
Форма випуску	Шприц або автоінжектор для підшкірного введення.
Показання	Додаткове лікування для пацієнтів із тяжкою еозинофільною або тип 2 астмою, неконтрольованою на тлі високих доз ІКС-БАТД, або для пацієнтів, які потребують постійного прийому ОКС. Не рекомендований пацієнтам із поточним або минулим рівнем еозинофілів у крові ≥1500/мкл. Також може застосовуватися для лікування атопічного дерматиту середнього або тяжкого ступеня, хронічного риносинуситу з назальними поліпами та еозинофільного езофагіту. Можливе самостійне введення лікарського засобу пацієнтом.
Побічні ефекти	Реакції у місці ін'єкції є поширеними, але зазвичай легкими. Тимчасове підвищення рівня еозинофілів у крові спостерігається у 4–13% пацієнтів. Рідко можливе виникнення ЕГПА після зменшення або відміни лікування ОКС під час терапії дупілумабом.
Анти-ТСЛП *(перевірте відповідність місцевим критеріям призначення)*	
Лікарські засоби	Тезепелумаб, п/ш ін'єкція, ≥12 років.
Форма випуску	Шприц або автоінжектор для підшкірного введення.
Показання	Додатковий варіант для пацієнтів з тяжкою астмою, неконтрольованою високими дозами ІКС-БАТД. У пацієнтів, які приймають підтримуючі ОКС, не

	спостерігалося значного зниження дози ОКС порівняно з плацебо.
Побічні ефекти	Реакції у місці ін'єкції; анафілаксія трапляється рідко; побічні ефекти загалом подібні між групами з активним лікарським засобом та плацебо.
Системні кортикостероїди	
Лікарські засоби	Наприклад: преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, гідрокортизон (таблетки), дексаметазон.
Форма випуску	У вигляді таблеток, суспензії або шляхом в/м чи в/в ін’єкції.
Показання	Короткострокове лікування (зазвичай 5–7 днів у дорослих) є важливим у терапії тяжких гострих загострень астми. Основний ефект спостерігається через 4–6 годин після прийому. Для тяжких гострих загострень перевага надається пероральній терапії кортикостероїдами перед ін’єкційними формами (в/м або в/в). Вона ефективна для запобігання короткостроковим рецидивам. Якщо прийом ОКС триває понад 2 тижні, необхідне поступове зменшення дози. Після кожного загострення пацієнта слід обстежити, щоб оптимізувати інгаляційне лікування та зменшити ризик подальших загострень, які потребують ОКС. У крайньому разі може бути потрібне довготривале лікування ОКС для пацієнтів із тяжкою астмою, але серйозні побічні ефекти обмежують таке застосування. Пацієнтів, для яких це розглядається, слід направляти до спеціаліста для оптимізації терапії та оцінки фенотипу астми.
Побічні ефекти	Короткі курси лікування: можливі побічні ефекти – сепсис, тромбоемболія, порушення сну, рефлюкс, підвищений апетит, гіперглікемія, зміни настрою. Навіть 4–5 коротких курсів протягом життя підвищують ризик розвитку довгострокових ускладнень, таких як цукровий діабет, остеопороз, катаракта, глаукома, серцева недостатність. Довготривале застосування слід розглядати лише як останній варіант, через значні побічні ефекти – катаракту, глаукому, підвищений артеріальний тиск, цукровий діабет, пригнічення функції надниркових залоз, остеопороз. Необхідно оцінювати ці ризики та проводити належну профілактику і лікування ускладнень.
БРОНХОРОЗШИРЮВАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ КОРОТКОЇ ДІЇ	
БАКД	
Лікарські засоби	Наприклад: сальбутамол (альбутерол), тербуталін.
Форма випуску	Через інгалятор (ДАІ, СПІ) або, рідше, у вигляді розчину для небулайзера чи ін’єкції.
Показання	Інгаляційні БАКД забезпечують швидке полегшення симптомів астми та бронхоспазму, а також можуть

	використовуватись перед фізичним навантаженням для профілактики нападів. Важливо: БАКД слід застосовувати лише за потреби (не регулярно) і у мінімально ефективній дозі. Терапія тільки БАКД (без протизапальної базової терапії) не рекомендується, оскільки це підвищує ризик тяжких загострень та смерті, пов'язаної з астмою, порівняно з використанням лікарських засобів, що містять ІКС. На сьогодні інгаляційні БАКД залишаються найчастіше застосовуваними бронхолітиками при гострих загостреннях, які вимагають невідкладної допомоги або звернення до відділення екстреної медичної допомоги. Фенотерол не рекомендується через підвищений ризик серцево-судинних побічних ефектів та збільшену смертність від астми.
Побічні ефекти	Тремор і тахікардія – найчастіші при початку використання БАКД. Толерантність (звикання) розвивається вже через 1–2 тижні регулярного прийому, що супроводжується підвищеною гіперреактивністю дихальних шляхів, зниженням бронхорозширювального ефекту та посиленням запалення. Надмірне використання або низька ефективність лікарського засобу свідчать про поганий контроль астми і підвищують ризик загострень. Використання 3 і більше інгаляторів (по 200 доз) на рік пов'язане з вищим ризиком загострень, а 12 і більше інгаляторів – з підвищеним ризиком смерті від астми.
Антихолінергічні лікарські засоби короткої дії (МХКД)	
Лікарські засоби	Наприклад: іпратропію бромід, окситропію бромід. Можуть застосовуватися в комбінації з БАКД.
Форма випуску	ДАІ, СПІ.
Показання	Використовуються за потреби: іпратропій – менш ефективний лікарський засіб для полегшення симптомів, ніж БАКД, і має повільніший початок дії. Короткострокове застосування при тяжких нападах астми у поєднанні з БАКД може зменшити ризик госпіталізації.
Побічні ефекти	Сухість у роті або гіркий присмак.

Коментар робочої групи: *на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби пранлукаст, зафірлукаст, зілеутон та окситропію бромід в Україні не зареєстровані.*

Список літератури

1. Asher I, Bissell K, Chiang CY, et al. Calling time on asthma deaths in tropical regions-how much longer must people wait for essential medicines? Lancet Respir Med 2019; 7: 13-15.

2. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. Lancet 2021; 397: 928-940.

3. Stolbrink M, Chinouya MJ, Jayasooriya S, et al. Improving access to affordable quality-assured inhaled medicines in low- and middle-income countries. Int J Tuberc Lung Dis 2022; 26: 1023-1032.

4. Chiang CY, Ait-Khaled N, Bissell K, et al. Management of asthma in resource-limited settings: role of low-cost corticosteroid/beta-agonist combination inhaler. Int J Tuberc Lung Dis 2015; 19: 129-136.

5. Mortimer K, Reddel HK, Pitrez PM, et al. Asthma management in low- and middle-income countries: case for change. Eur Respir J 2022; 60: 2103179.

6. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J 2019; 53: 1901046.

7. Hatter L, Holliday M, Eathorne A, et al. The carbon footprint of as-needed budesonide/formoterol in mild asthma: a post hoc analysis. Eur Respir J 2024; 64: 2301705.

8. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. BMJ Open Respir Res 2021; 8.

9. Levy ML, Bateman ED, Allan K, et al. Global access and patient safety in the transition to environmentally friendly respiratory inhalers: the Global Initiative for Asthma perspective. Lancet 2023; 402: 1012-1016.

10. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 605-614.

11. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: A systematic review. Pediatrics 2018; 141: e20173833.

12. Lin SY, Azar A, Suarez-Cuervo C, et al. The role of immunotherapy in the treatment of asthma. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018.

13. Critical Appraisal Skills Programme. CASP Checklist: 10 questions to help you make sense of a systematic review: CASP; 2018. Available from: https://casp-uk.net/images/checklist/documents/CASP-Systematic-ReviewChecklist/CASP-Systematic-Review-Checklist_2018.pdf.

14. Meulmeester FL, Mailhot-Larouche S, Celis-Preciado C, et al. Inflammatory and clinical risk factors for asthma attacks (ORACLE2): a patient-level meta-analysis

of control groups of 22 randomised trials. Lancet Respir Med 2025; Online ahead of print: DOI 10.1016/s2213-2600(1025)00037-00032.

15. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. Eur Respir J 2022; 60: 2102865.

16. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. Lancet 2021; 398: 1569-1580.

17. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 44-50.

18. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 315-323.

19. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18: 716-725.

20. Zhou J, Yi F, Wu F, et al. Characteristics of different asthma phenotypes associated with cough: a prospective, multicenter survey in China. Respir Res 2022; 23: 243.

21. Lai K, Zhan W, Wu F, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the Chinese APAC Cough Variant Asthma Cohort. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 807385.

22. Scott HA, Ng SH, McLoughlin RF, et al. Effect of obesity on airway and systemic inflammation in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. Thorax 2023; 78: 957-965.

23. Westerhof GA, Coumou H, de Nijs SB, et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 104-109.e103.

24. Levy ML, Fletcher M, Price DB, et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. Prim Care Respir J 2006; 15: 20-34.

25. Mortimer K, Masekela R, Ozoh O, et al. The reality of managing asthma in sub-Saharan Africa – priorities and strategies for improving care. J Pan Afr Thorac Soc 2022; 3: 105-120.

26. Asthma+Lung UK. Peak flow variability calculator [Web page] Last reviewed: 10 June 2024 [cited 2025 May]. Available from: https://www.asthmaandlung.org.uk/healthcare-professionals/adult-asthma/diagnosis-testing/perf-calc.

27. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in Lancet 1999;353:758]. Lancet 1999; 353: 364-369.

28. Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. JAMA 2017; 317: 269-279.

29. Gerstein E, Bierbrier J, Whitmore GA, et al. Impact of undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease and asthma on symptoms, quality of life, healthcare use, and work productivity. Am J Respir Crit Care Med 2023; 208: 1271-1282.

30. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e70-e88.

31. Virant FS, Randolph C, Nanda A, et al. Pulmonary procedures during the COVD-19 pandemic: a Workgroup Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) Asthma Diagnosis and Treatment (ADT) Interest Section. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 1474-1484.

32. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.

33. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324-1343.

34. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005; 26: 948-968.

35. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. Thorax 2012; 67: 718-726.

36. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J 2022; 60: 2101499.

37. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 59-99.

38. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. Paediatr Respir Rev 2008; 9: 193-199.

39. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. Eur Respir J 2017; 49: 1601526.

40. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. Eur Respir J 2018; 52: 1801033.

41. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, et al. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1985; 75: 573-577.

42. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, et al. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir Med 1995; 89: 209-214.

43. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, et al. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. [Erratum in J Pediatr. 2013 Jun;162(6):1298]. J Pediatr 2013; 162: 813-818.e811.

44. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, et al. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. Thorax 1984; 39: 912-918.

45. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy: how to interpret IgE antibody results in clinical practice. Prim Care Respir J 2006; 15: 228-236.

46. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2015; 3: 290-300.

47. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. Nat Rev Immunol 2015; 15: 57-65.

48. Lugogo N, Green CL, Agada N, et al. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 1096-1104.

49. Louis R, Satia I, Ojanguren I, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. Eur Respir J 2022; 60: 2101585.

50. Högman M, Bowerman C, Chavez L, et al. ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for exhaled nitric oxide fraction (FENO50). Eur Respir J 2024; 63: 2300370.

51. 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, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 912-930.

52. Haccuria A, Michils A, Michiels S, et al. Exhaled nitric oxide: a biomarker integrating both lung function and airway inflammation changes. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 554-559.

53. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. Eur Respir J 2020; 55: 1901874.

54. Winkel P, Statland BE, Saunders AM, et al. Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers. Am J Clin Pathol 1981; 75: 693-700.

55. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. CMAJ 2008; 179: 1121-1131.

56. Lucas AE, Smeenk FW, Smeele IJ, et al. Overtreatment with inhaled corticosteroids and diagnostic problems in primary care patients, an exploratory study. Family practice 2008; 25: 86-91.

57. Marklund B, Tunsater A, Bengtsson C. How often is the diagnosis bronchial asthma correct? Fam Pract 1999; 16: 112-116.

58. Montnemery P, Hansson L, Lanke J, et al. Accuracy of a first diagnosis of asthma in primary health care. Fam Pract 2002; 19: 365-368.

59. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 138s-146s.

60. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian cough guidelines summary statement. Med J Aust 2010; 192: 265-271.

61. Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, et al. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. Eur Respir J 2017; 50: 1602221.

62. Zhan W, Wu F, Zhang Y, et al. Identification of cough-variant asthma phenotypes based on clinical and pathophysiologic data. J Allergy Clin Immunol 2023; 152: 622-632.

63. Niimi A. Cough and asthma. Curr Respir Med Rev 2011; 7: 47-54.

64. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. Otolaryngol Clin North Am 2010; 43: 123-130.

65. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in Eur Respir J. 2012 Jun;39(6):1553]. Eur Respir J 2012; 39: 529-545.

66. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. Cochrane Database Syst Rev 2019; 10: CD006308.

67. Levy ML, Nicholson PJ. Occupational asthma case finding: a role for primary care. Br J Gen Pract 2004; 54: 731-733.

68. Barber CM, Cullinan P, Feary J, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on occupational asthma. Thorax 2022; 77: 433-442.

69. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 1016-1027.

70. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society (ERS) and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA2LEN. Allergy 2008; 63: 387-403.

71. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. Clinics in chest medicine 2011; 32: 93-110, ix.

72. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, et al. Underdiagnosed asthma in South Australia. Thorax 2003; 58: 846-850.

73. Hsu J, Chen J, Mirabelli MC. Asthma morbidity, comorbidities, and modifiable factors among older adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 236-243.e237.

74. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 435-452.

75. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005; 95: 948-954.

76. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease (2025 Report): GOLD; 2024. Available from: https://goldcopd.org.

77. Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, et al. Bronchodilator reversibility in COPD. Chest 2011; 140: 1055-1063.

78. Alshabanat A, Zafari Z, Albanyan O, et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. PLoS One 2015; 10: e0136065.

79. Boulet LP. Asthma and obesity. Clin Exp Allergy 2013; 43: 8-21.

80. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. Respir Med 2013; 107: 1356-1364.

81. Masekela R, Zurba L, Gray D. Dealing with access to spirometry in Africa: a commentary on challenges and solutions. Int J Environ Res Public Health 2018; 16: 62.

82. Global Asthma Network. The Global asthma report 2022. Int J Tuberc Lung Dis 2022; 26: S1-S102.

83. Cornick R, Picken S, Wattrus C, et al. The Practical Approach to Care Kit (PACK) guide: developing a clinical decision support tool to simplify, standardise and strengthen primary healthcare delivery. BMJ Glob Health 2018; 3:e000962.

84. Fairall L, Bateman E, Cornick R, et al. Innovating to improve primary care in less developed countries: towards a global model. BMJ Innov 2015; 1: 196-203.

85. Huang WC, Fox GJ, Pham NY, et al. A syndromic approach to assess diagnosis and management of patients presenting with respiratory symptoms to healthcare facilities in Vietnam. ERJ Open Res 2021; 7: 00572-02020.

86. Aaron S, Boulet L, Reddel H, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 1012-1020.

87. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care.

88. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. Eur Respir J 2008; 32: 545-554.

89. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 895-902.e891-894.

90. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. Thorax 2016; 71: 838-846.

91. Oosterholt S, Pavord ID, Brusselle G, et al. Modelling ASthma TrEatment Responses (MASTER): Effect of individual patient characteristics on the risk of exacerbation in moderate or severe asthma: A time-to-event analysis of randomized clinical trials. Br J Clin Pharmacol 2023; 89: 3273-3290.

92. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β-agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 109: 403-407.

93. Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting beta2-agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a

nationwide cohort study of the global SABINA programme. Eur Respir J 2020; 55: 1901872.

94. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. Clin Exp Allergy 2013; 43: 1144-1151.

95. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 604-610.

96. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. JAMA 1992; 268: 3462-3464.

97. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med 2011; 105: 930-938.

98. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. Clin Exp Allergy 2012; 42: 747-759.

99. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 302-313.

100. Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. ICON: food allergy. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 906-920.

101. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. Thorax 2006; 61: 169-176.

102. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. Chest 2007; 132: 1151-1161.

103. Cho JH, Paik SY. Association between electronic cigarette use and asthma among high school students in South Korea. PLoS One 2016; 11: e0151022.

104. Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B, et al. Is exposure to pollen a risk factor for moderate and severe asthma exacerbations? Allergy 2023; 78: 2121-2147.

105. Lim H, Kwon HJ, Lim JA, et al. Short-term effect of fine particulate matter on children's hospital admissions and emergency department visits for asthma: A systematic review and meta-analysis. J Prev Med Public Health 2016; 49: 205-219.

106. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0138146.

107. Mazenq J, Dubus JC, Gaudart J, et al. City housing atmospheric pollutant impact on emergency visit for asthma: A classification and regression tree approach. Respir Med 2017; 132: 1-8.

108. Su JG, Barrett MA, Combs V, et al. Identifying impacts of air pollution on subacute asthma symptoms using digital medication sensors. Int J Epidemiol 2022; 51: 213-224.

109. Sturdy PM, Victor CR, Anderson HR, et al. Psychological, social and health behaviour risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. Thorax 2002; 57: 1034-1039.

110. Redmond C, Akinoso-Imran AQ, Heaney LG, et al. Socioeconomic disparities in asthma health care utilization, exacerbations, and mortality: A systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2022; 149: 1617-1627.

111. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 61-67.

112. Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. Clin Exp Allergy 1995; 25: 820-827.

113. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1030-1041.

114. Belda J, Giner J, Casan P, et al. Mild exacerbations and eosinophilic inflammation in patients with stable, well-controlled asthma after 1 year of follow-up. Chest 2001; 119: 1011-1017.

115. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. Chest 1995; 108: 10-15.

116. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 412-414.

117. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, et al. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1804-1809.

118. Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. Respir Med 2007; 101: 481-489.

119. Buelo A, McLean S, Julious S, et al. At-risk children with asthma (ARC): a systematic review. Thorax 2018; 73: 813-824.

120. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, de Jongste JC, et al. Early growth characteristics and the risk of reduced lung function and asthma: A meta-analysis of 25,000 children. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1026-1035.

121. Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. N Engl J Med 1998; 339: 1194-1200.

122. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. Eur Respir J 1999; 13: 904-918.

123. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 19-24.

124. Raissy HH, Kelly HW, Harkins M, et al. Inhaled corticosteroids in lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 798-803.

125. Foster JM, Aucott L, van der Werf RH, et al. Higher patient perceived side effects related to higher daily doses of inhaled corticosteroids in the community: a cross-sectional analysis. Respir Med 2006; 100: 1318-1336.

126. Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest 2004; 126: 213-219.

127. Aroni R, Goeman D, Stewart K, et al. Enhancing validity: what counts as an asthma attack? J Asthma 2004; 41: 729-737.

128. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1226-1233.

129. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 167-172.

130. Schatz M, Zeiger RS, Yang SJ, et al. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. Chest 2012; 141: 66-72.

131. Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 594-599.

132. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med 2007; 101: 2437-2446.

133. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. Respir Res 2012; 13: 59.

134. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. Lancet Respir Med 2021; 9: 149-158.

135. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. Eur Respir J 2010; 36: 269-276.

136. Thomas M, Kay S, Pike J, et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. Prim Care Respir J 2009; 18: 41-49.

137. LeMay KS, Armour CL, Reddel HK. Performance of a brief asthma control screening tool in community pharmacy: a cross-sectional and prospective longitudinal analysis. Prim Care Respir J 2014; 23: 79-84.

138. Ahmed S, Ernst P, Tamblyn R, et al. Validation of The 30 Second Asthma Test as a measure of asthma control. Can Respir J 2007; 14: 105-109.

139. Pinnock H, Burton C, Campbell S, et al. Clinical implications of the Royal College of Physicians three questions in routine asthma care: a real-life validation study. Prim Care Respir J 2012; 21: 288-294.

140. Yawn BP, Wollan PC, Rank MA, et al. Use of Asthma APGAR Tools in primary care practices: a cluster-randomized controlled trial. Ann Fam Med 2018; 16: 100-110.

141. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999; 14: 902-907.

142. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, et al. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med 2005; 99: 553-558.

143. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, et al. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med 2006; 100: 616-621.

144. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 59-65.

145. Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS, et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 719-723 e711.

146. Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 521-535.

147. Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, et al. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0133428.

148. Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. Cochrane Database Syst Rev 2014; 7: CD009471.

149. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 817-825.

150. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, et al. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. Eur Respir J 2010; 36: 1410-1416.

151. Nguyen JM, Holbrook JT, Wei CY, et al. Validation and psychometric properties of the Asthma Control Questionnaire among children. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 91-97.e91-96.

152. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. Pediatrics 2011; 127: e737-747.

153. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 833-839 e839.

154. Zeiger RS, Mellon M, Chipps B, et al. Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): clinically meaningful changes in score. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 983-988.

155. Wildfire JJ, Gergen PJ, Sorkness CA, et al. Development and validation of the Composite Asthma Severity Index--an outcome measure for use in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 694-701.

156. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. N Engl J Med 2011; 365: 119-126.

157. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 116-124.

158. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 2583-2593.

159. Barnes PJ, Szefler SJ, Reddel HK, et al. Symptoms and perception of airway obstruction in asthmatic patients: Clinical implications for use of reliever medications. J Allergy Clin Immunol 2019; 144: 1180-1186.

160. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. Eur Respir J 2016; 47: 410-419.

161. Shah SA, Quint JK, Sheikh A. Impact of COVID-19 pandemic on asthma exacerbations: Retrospective cohort study of over 500,000 patients in a national English primary care database. Lancet Reg Health Eur 2022; 19: 100428.

162. Kouis P, Lemonaris M, Xenophontos E, et al. The impact of COVID-19 lockdown measures on symptoms control in children with asthma: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. Pediatr Pulmonol 2023; 58: 3213-3226.

163. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, et al. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 3-10.

164. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. N Engl J Med 2016; 374: 1842-1852.

165. Carr TF, Fajt ML, Kraft M, et al. Treating asthma in the time of COVID. J Allergy Clin Immunol 2023; 151: 809-817.

166. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, et al. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. Thorax 1994; 49: 1109-1115.

167. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, et al. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. Thorax 1999; 54: 103-107.

168. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 836-844.

169. Jenkins CR, Thien FC, Wheatley JR, et al. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. Eur Respir J 2005; 26: 36-44.

170. Li D, German D, Lulla S, et al. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 647-655.

171. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. Chest 2004; 126: 1875-1882.

172. Killian KJ, Watson R, Otis J, et al. Symptom perception during acute bronchoconstriction. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 490-496.

173. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. Eur Respir J 2000; 16: 226-235.

174. Szefler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 410-418.

175. Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, et al. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? Eur Respir J 1999; 14: 23-27.

176. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? Thorax 2004; 59: 922-924.

177. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. Nature 2005; 438: 667-670.

178. Julius SM, Davenport KL, Davenport PW. Perception of intrinsic and extrinsic respiratory loads in children with life-threatening asthma. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 425-433.

179. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. N Engl J Med 1994; 330: 1329-1334.

180. Magadle R, Berar-Yanay N, Weiner P. The risk of hospitalization and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. Chest 2002; 121: 329-333.

181. Nuijsink M, Hop WC, Jongste JC, et al. Perception of bronchoconstriction: a complementary disease marker in children with asthma. J Asthma 2013; 50: 560-564.

182. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, et al. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. Prim Care Respir J 2012; 21: 94-100.

183. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014; 43: 343-373.

184. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. Eur Respir J 2018; 51: 1701126.

185. Lee J, Tay TR, Radhakrishna N, et al. Nonadherence in the era of severe asthma biologics and thermoplasty. Eur Respir J 2018; 51: 1701836.

186. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: S94-138.

187. Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 1217-1270.

188. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. Allergy 2007; 62: 591-604.

189. Bergström SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. Respir Med 2008; 102: 1335-1341.

190. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. Lancet 2017; 389: 157-166.

191. Crossingham I, Turner S, Ramakrishnan S, et al. Combination fixed-dose beta agonist and steroid inhaler as required for adults or children with mild asthma. Cochrane Database Syst Rev 2021; 5: CD013518.

192. Comaru T, Pitrez PM, Friedrich FO, et al. Free asthma medications reduces hospital admissions in Brazil (Free asthma drugs reduces hospitalizations in Brazil). Respir Med 2016; 121: 21-25.

193. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 926-938.

194. FitzGerald JM, Barnes PJ, Chipps BE, et al. The burden of exacerbations in mild asthma: a systematic review. ERJ Open Res 2020; 6: 00359-02019.

195. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. N Engl J Med 2019; 380: 2020-2030.

196. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. Lancet 2019; 394: 919-928.

197. Boulet L-P, Vervloet D, Magar Y, et al. Adherence: the goal to control asthma. Clin Chest Med 2012; 33: 405-417.

198. Murphy J, McSharry J, Hynes L, et al. Prevalence and predictors of adherence to inhaled corticosteroids in young adults (15-30 years) with asthma: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2021; 58: 683-705.

199. Wilson KC, Gould MK, Krishnan JA, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report. A framework for addressing multimorbidity in clinical practice guidelines for pulmonary disease, critical Illness, and sleep disorders. Ann Am Thorac Soc 2016; 13: S12-21.

200. Taylor YJ, Tapp H, Shade LE, et al. Impact of shared decision making on asthma quality of life and asthma control among children. J Asthma 2018; 55: 675-683.

201. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD001117.

202. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, et al. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326: 1308-1309.

203. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 566-577.

204. Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, et al. Shared decision-making for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 10: CD012330.

205. Cabana MD, Slish KK, Evans D, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. Pediatrics 2006; 117:2149-2157.

206. Partridge MR, Hill SR. Enhancing care for people with asthma: the role of communication, education, training and self-management. 1998 World Asthma Meeting Education and Delivery of Care Working Group. Eur Respir J 2000; 16:333-348.

207. Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. BMJ 2002; 325: 697-700.

208. Clark NM, Cabana MD, Nan B, et al. The clinician-patient partnership paradigm: outcomes associated with physician communication behavior. Clin Pediatr (Phila) 2008; 47:49-57.

209. Rosas-Salazar C, Apter AJ, Canino G, et al. Health literacy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2012; 129:935-942.

210. Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, et al. Parental numeracy and asthma exacerbations in Puerto Rican children. Chest 2013; 144: 92-98.

211. Apter AJ, Wan F, Reisine S, et al. The association of health literacy with adherence and outcomes in moderate-severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2013; 132:321-327.

212. Poureslami I, Nimmon L, Doyle-Waters M, et al. Effectiveness of educational interventions on asthma self-management in Punjabi and Chinese asthma patients: a randomized controlled trial. J Asthma 2012; 49:542-551.

213. Menzies-Gow A, Szefler SJ, Busse WW. The relationship of asthma biologics to remission for asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9:1090-1098.

214. Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. Ann Allergy Asthma Immunol 2023; 131:782-785.

215. Thomas D, McDonald VM, Pavord ID, et al. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? Eur Respir J 2022; 60: 2102583.

216. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332:133-138.

217. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003; 349:1414-1422.

218. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. Thorax 2004; 59:925-929.

219. Wang AL, Datta S, Weiss ST, et al. Remission of persistent childhood asthma: Early predictors of adult outcomes. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 1752-1759.e1756.

220. Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodriguez JA. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature. J Asthma Allergy 2017; 10: 83-98.

221. To T, Gershon A, Wang C, et al. Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161:1197-1204.

222. Longo C, Blais L, Brownell M, et al. Association between asthma control trajectories in preschoolers and long-term asthma control. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 1268-1278.e1267.

223. To M, Tsuzuki R, Katsube O, et al. Persistent asthma from childhood to adulthood presents a distinct phenotype of adult asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 1921-1927.e1922.

224. Miura S, Iwamoto H, Omori K, et al. Accelerated decline in lung function in adults with a history of remitted childhood asthma. Eur Respir J 2022; 59: 2100305.

225. Suojalehto H, Lindström I. Long-term outcome of occupational asthma with different etiology. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2024; 24: 64-68.

226. Pavord I, Gardiner F, Heaney LG, et al. Remission outcomes in severe eosinophilic asthma with mepolizumab therapy: Analysis of the REDES study. Front Immunol 2023; 14: 1150162.

227. McDowell PJ, McDowell R, Busby J, et al. Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. Eur Respir J 2023; 62: 2300819.

228. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. Thorax 2006; 61: 663-670.

229. Ait-Khaled N, Enarson DA, Bencharif N, et al. Implementation of asthma guidelines in health centres of several developing countries. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 104-109.

230. Plaza V, Cobos A, Ignacio-Garcia JM, et al. [Cost-effectiveness of an intervention based on the Global INitiative for Asthma (GINA) recommendations using a computerized clinical decision support system: a physicians randomized trial]. Medicina clinica 2005; 124: 201-206.

231. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 218-224.

232. Roche N, Reddel HK, Agusti A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. Lancet Respir Med 2013; 1: e29-e30.

233. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1485-1496.

234. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. J Asthma Allergy 2018; 11: 193-204.

235. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD007313.

236. Heaney LG, Busby J, Bradding P, et al. Remotely monitored therapy and nitric oxide suppression identifies nonadherence in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 454-464.

237. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 783-790.

238. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 127-133.

239. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 537-541.

240. Wills TA, Soneji SS, Choi K, et al. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. Eur Respir J 2021; 57: 1901815.

241. Valkenborghs SR, Anderson SL, Scott HA, et al. Exercise training programs improve cardiorespiratory and functional fitness in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. J Cardiopulm Rehabil Prev 2022; 42: 423-433.

242. Hansen ESH, Pitzner-Fabricius A, Toennesen LL, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2020; 56: 2000146.

243. McLoughlin RF, Clark VL, Urroz PD, et al. Increasing physical activity in severe asthma: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2022; 60: 2200546.

244. Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, et al. Effects of exercise and diet in nonobese asthma patients-a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 803-811.

245. Beggs S, Foong YC, Le HC, et al. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. Cochrane Database Syst Rev 2013; 4: CD009607.

246. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. Thorax 2014; 69: 130-136.

247. Osadnik CR, Gleeson C, McDonald VM, et al. Pulmonary rehabilitation versus usual care for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2022; 8: CD013485.

248. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). Lancet 2007; 370: 336-341.

249. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J 2000; 16: 432-436.

250. Covar RA, Macomber BA, Szefler SJ. Medications as asthma triggers. Immunol Allergy Clin North Am 2005; 25: 169-190.

251. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, et al. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2009; 103: 295-300.

252. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute beta-blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 2014; 145: 779-786.

253. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2: CD001187.

254. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 1854-1869.

255. Sheffer AL. Allergen avoidance to reduce asthma-related morbidity. N Engl J Med 2004; 351: 1134-1136.

256. Platts-Mills TA. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. N Engl J Med 2003; 349: 207-208.

257. Rabito FA, Carlson JC, He H, et al. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 565-570.

258. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. Am J Prev Med 2011; 41: S5-32.

259. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. N Engl J Med 2004; 351: 1068-1080.

260. Murray CS, Foden P, Sumner H, et al. Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bedcovers. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 150-158.

261. Custovic A, Green R, Taggart SC, et al. Domestic allergens in public places. II: Dog (Can f1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in the air in public buildings. Clin Exp Allergy 1996; 26: 1246-1252.

262. Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, et al. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1012-1017.

263. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, et al. Effect of pet removal on pet allergic asthma. Chest 2005; 127: 1565-1571.

264. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Jr., et al. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 730-734.

265. Erwin EA, Woodfolk JA, Custis N, et al. Animal danders. Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23: 469-481.

266. Phipatanakul W, Matsui E, Portnoy J, et al. Environmental assessment and exposure reduction of rodents: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2012; 109: 375-387.

267. Matsui EC, Perzanowski M, Peng RD, et al. Effect of an integrated pest management intervention on asthma symptoms among mouse-sensitized children and adolescents with asthma: A randomized clinical trial. JAMA 2017; 317:1027-1036.

268. Eggleston PA, Wood RA, Rand C, et al. Removal of cockroach allergen from inner-city homes. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 842-846.

269. Denning DW, O'Driscoll B R, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. Eur Respir J 2006; 27: 615-626.

270. Hirsch T, Hering M, Burkner K, et al. House-dust-mite allergen concentrations (Der f 1) and mold spores in apartment bedrooms before and after installation of insulated windows and central heating systems. Allergy 2000; 55: 79-83.

271. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). Allergy 2005; 60: 1112-1115.

272. Wood LG, Garg ML, Smart JM, et al. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. AM J Clin Nutr 2012; 96: 534-543.

273. Boulet LP, Franssen E. Influence of obesity on response to fluticasone with or without salmeterol in moderate asthma. Respir Med 2007; 101: 2240-2247.

274. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, et al. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. Respir Med 2006; 100: 648-657.

275. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, et al. Are overweight asthmatics more difficult to control? Allergy 2006; 61:79-84.

276. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, et al. Body mass and glucocorticoid response in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 682-687.

277. Okoniewski W, Lu KD, Forno E. Weight loss for children and adults with obesity and asthma. A systematic review of randomized controlled Trials. Ann Am Thorac Soc 2019; 16: 613-625.

278. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7:CD009339.

279. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI Evidence-Based Clinical Practice Guideline (Part I). Allergy 2013; 68: 425-439.

280. Boulet LP, Turcotte H, Martin J, et al. Effect of bariatric surgery on airway response and lung function in obese subjects with asthma. Respir Med 2012; 106: 651-660.

281. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM, et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 508-515 e501-502.

282. Wu Z, Gao Z, Qiao Y, et al. Long-term results of bariatric surgery in adolescents with at least 5 years of follow-up:a systematic review and meta-analysis. Obes Surg 2023; 33: 1730-1745.

283. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. Clin Exp Allergy 2013; 43: 36-49.

284. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA, et al. Breathing exercises for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2020; 3: CD001277.

285. Slader CA, Reddel HK, Spencer LM, et al. Double blind randomised controlled trial of two different breathing techniques in the management of asthma. Thorax 2006; 61: 651-656.

286. Bruton A, Lee A, Yardley L, et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 19-28.

287. Upham JW, Holt PG. Environment and development of atopy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 167-172.

288. Belanger K, Holford TR, Gent JF, et al. Household levels of nitrogen dioxide and pediatric asthma severity. Epidemiology 2013; 24: 320-330.

289. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. BMJ 2008; 337: a1411.

290. Park HJ, Lee HY, Suh CH, et al. The effect of particulate matter reduction by indoor air filter use on respiratory symptoms and lung function: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Immunol Res 2021; 13: 719-732.

291. Phipatanakul W, Koutrakis P, Coull BA, et al. Effect of school integrated pest management or classroom air filter purifiers on asthma symptoms in students with active asthma: a randomized clinical trial. JAMA 2021; 326: 839-850.

292. Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. Patient Educ Couns 2011; 82: 11-19.

293. Rietveld S, van Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. Psychol Med 1999; 29: 1359-1366.

294. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. Lancet 2000; 356: 982-987.

295. Lehrer PM, Isenberg S, Hochron SM. Asthma and emotion: a review. J Asthma 1993; 30: 5-21.

296. Nouwen A, Freeston MH, Labbe R, et al. Psychological factors associated with emergency room visits among asthmatic patients. Behav Modif 1999; 23: 217-233.

297. Tyris J, Keller S, Parikh K. Social risk interventions and health care utilization for pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2022; 176: e215103.

298. Newson R, Strachan D, Archibald E, et al. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. Eur Respir J 1998; 11: 694-701.

299. Thien F, Beggs PJ, Csutoros D, et al. The Melbourne epidemic thunderstorm asthma event 2016: an investigation of environmental triggers, effect on health services, and patient risk factors. Lancet Planet Health 2018; 2: e255-e263.

300. Andrew E, Nehme Z, Bernard S, et al. Stormy weather: a retrospective analysis of demand for emergency medical services during epidemic thunderstorm asthma. BMJ 2017; 359: j5636.

301. Erbas B, Jazayeri M, Lambert KA, et al. Outdoor pollen is a trigger of child and adolescent asthma emergency department presentations: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2018; 73: 1632-1641.

302. Anto JM, Sunyer J, Reed CE, et al. Preventing asthma epidemics due to soybeans by dust-control measures. N Engl J Med 1993; 329: 1760-1763.

303. Hauptman M, Gaffin JM, Petty CR, et al. Proximity to major roadways and asthma symptoms in the School Inner-City Asthma Study. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 119-126 e114.

304. Li Y, Wang W, Wang J, et al. Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 Summer Olympic Games in Beijing. Int J Biometeorol 2011; 55: 547-554.

305. Taylor SL, Bush RK, Selner JC, et al. Sensitivity to sulfited foods among sulfite-sensitive subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 1159-1167.

306. Reddel HK, Brusselle G, Lamarca R, et al. Safety and effectiveness of as-needed formoterol in asthma patients taking inhaled corticosteroid (ICS)-formoterol or ICS-salmeterol maintenance therapy. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11: 2104-2114.e2103.

307. Chipps B, Israel E, Beasley R, et al. Efficacy and safety of albuterol/budesonide (PT027) in mild-to-moderate asthma: results of the DENALI study [Conference abstract] Am J Respir Crit Care Med 2022; 205: A3414.

308. Haahtela T, Tamminen K, Malmberg LP, et al. Formoterol as needed with or without budesonide in patients with intermittent asthma and raised NO levels in exhaled air: A SOMA study. Eur Respir J 2006; 28: 748-755.

309. U.S. Food and Drug Administration. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. 3-4-2020 FDA Drug Safety Communication. FDA; 2020 [updated 13 March 2020; cited 2024 April]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug.

310. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma

(IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. Lancet Respir Med 2020; 8: 1000-1012.

311. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, 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: 1167-1174.

312. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. Chest 1995; 108: 1228-1234.

313. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 602-615.

314. Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 29-39.

315. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. N Engl J Med 2018; 378: 1865-1876.

316. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. N Engl J Med 2018; 378: 1877-1887.

317. El Baou C, Di Santostefano RL, Alfonso-Cristancho R, et al. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2017; 17: 31.

318. Wechsler ME, Szefler SJ, Ortega VE, et al. Step-up therapy in black children and adults with poorly controlled asthma. N Engl J Med 2019; 381: 1227-1239.

319. Reddel HK, O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Efficacy and safety of as-needed budesonide-formoterol in adolescents with mild asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 3069-3077.e3066.

320. FitzGerald JM, O'Byrne PM, Bateman ED, et al. Safety of as-needed budesonide-formoterol in mild asthma: data from the two phase III SYGMA studies. Drug Saf 2021; 44: 467-478.

321. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003; 361: 1071-1076.

322. Bateman ED, O'Byrne PM, FitzGerald JM, et al. Positioning as-needed budesonide-formoterol for mild asthma: effect of prestudy treatment in pooled analysis of SYGMA 1 and 2. Ann Am Thorac Soc 2021; 18: 2007-2017.

323. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. Respir Care 2015; 60: 455-468.

324. Chipps BE, Israel E, Beasley R, et al. Albuterol-budesonide pressurized metered dose inhaler in patients with mild-to-moderate asthma: results of the DENALI double-blind randomized controlled trial. Chest 2023; 164: 585-595.

325. Cockcroft DW. Clinical concerns with inhaled beta2-agonists: adult asthma. Clin Rev Allergy Immunol 2006; 31:197-208.

326. Foster J, Beasley R, Braithwaite I, et al. Perspectives of mild asthma patients on maintenance versus as-needed preventer treatment regimens: a qualitative study. BMJ Open 2022; 12: e048537.

327. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, et al. A practical guide to implementing SMART in asthma management. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: S31-s38.

328. National Asthma Council Australia. Asthma action plan library. [web page]: National Asthma Council Australia; [cited 2024 April]. Available from: https://www.nationalasthma.org.au/health-professionals/asthma-action-plans/asthma-action-plan-library.

329. Kew KM, Karner C, Mindus SM, et al. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2013; 12: CD009019.

330. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone–formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1: 23-31.

331. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide/formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1: 32-42.

332. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. Respiratory research 2011; 12: 38.

333. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. Eur Respir J 2018; 51: 1701688.

334. Beasley R, Harrison T, Peterson S, et al. Evaluation of budesonide-formoterol for maintenance and reliever therapy among patients with poorly controlled asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022; 5: e220615.

335. Demoly P, Louis R, Søes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respir Med 2009; 103: 1623-1632.

336. Sears MR, Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. Respir Med 2009; 103: 1960-1968.

337. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. Eur Respir J 2003; 22: 787-794.

338. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. N Engl J Med 2007; 356: 2040-2052.

339. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377: 650-657.

340. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. JAMA 2012; 308: 987-997.

341. Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in African-American children with mild asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 176-185.e172.

342. Crompton G. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. Prim Care Respir J 2006; 15: 326-331.

343. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000; 343: 332-336.

344. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. Thorax 2002; 57: 880-884.

345. Reddel HK, Ampon RD, Sawyer SM, et al. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey. BMJ Open 2017; 7: e016688.

346. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a b2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. N Engl J Med 1991; 325: 388-392.

347. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(8 Pt 1): 1392-1397.

348. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005; 1: CD002738.

349. Adams NP, Bestall JC, Lasserson TJ, et al. Fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2008; 4: CD003135.

350. Tan DJ, Bui DS, Dai X, et al. Does the use of inhaled corticosteroids in asthma benefit lung function in the long-term? A systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2021; 30: 200185.

351. Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017; 390: 2247-2255.

352. Svedsater H, Jones R, Bosanquet N, et al. Patient-reported outcomes with initiation of fluticasone furoate/vilanterol versus continuing usual care in the Asthma Salford Lung Study. Respir Med 2018; 141: 198-206.

353. Cates CJ, Schmidt S, Ferrer M, et al. Inhaled steroids with and without regular salmeterol for asthma: serious adverse events. Cochrane Database Syst Rev 2018; 12: CD006922.

354. Busse WW, Bateman ED, Caplan AL, et al. Combined analysis of asthma safety trials of long-acting beta2-agonists. N Engl J Med 2018; 378: 2497-2505.

355. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, et al. Serious asthma events with budesonide plus formoterol vs. budesonide alone. N Engl J Med 2016; 375: 850-860.

356. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. N Engl J Med 2016; 374: 1822-1830.

357. Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol-budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. N Engl J Med 2022; 386: 2071-2083.

358. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. Chest 2008; 134: 1192-1199.

359. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 1715-1725.

360. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 568-575.e567.

361. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD002314.

362. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, et al. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4:CD005307.

363. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, et al. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 4:CD005533.

364. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. Med J Aust 2003; 178: 223-225.

365. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high- dose inhaled budesonide for moderate asthma. N Engl J Med 1997; 337: 1412-1418.

366. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1473-1484.

367. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet 2019; 394: 1737-1749.

368. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 69-84.

369. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). Respir Med 2020; 170: 106021.

370. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS)

versus LABA/ICS for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 1:CD011721.

371. Kim LH, Saleh C, Whalen-Browne A, et al. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2021; 325: 2466-2479.

372. Oba Y, Anwer S, Maduke T, et al. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2022; 12: CD013799.

373. Casale TB, Aalbers R, Bleecker ER, et al. Tiotropium Respimat(R) add-on therapy to inhaled corticosteroids in patients with symptomatic asthma improves clinical outcomes regardless of baseline characteristics. Respir Med 2019; 158: 97-109.

374. Malo JL, Cartier A, Ghezzo H, et al. Comparison of four-times-a-day and twice-a-day dosing regimens in subjects requiring 1200 micrograms or less of budesonide to control mild to moderate asthma. Respir Med 1995; 89: 537-543.

375. Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, et al. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. J Allergy Clin Immunol 1982; 70: 288-298.

376. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. BMJ 1999; 319: 87-90.

377. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003; 58: 211-216.

378. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax 2003; 58: 204-210.

379. Virchow JC, Prasse A, Naya I, et al. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 578-585.

380. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1235-1240.

381. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyl, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 325-332.

382. Travers J, Marsh S, Williams M, et al. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? Thorax 2007; 62: 219-223.

383. Brown T, Jones T, Gove K, et al. Randomised controlled trials in severe asthma: selection by phenotype or stereotype. Eur Respir J 2018; 52: 1801444.

384. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2171-2180.

385. Jackson DJ, Heaney LG, Humbert M, et al. Reduction of daily maintenance inhaled corticosteroids in patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (SHAMAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. Lancet 2024; 403: 271-281.

386. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28: 573-578.

387. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, et al. Long-term azithromycin reduces Haemophilus influenzae and increases antibiotic resistance in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: 309-317.

388. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 390:659-668.

389. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013; 68: 322-329.

390. Hiles SA, McDonald VM, Guilhermino M, et al. Does maintenance azithromycin reduce asthma exacerbations? An individual participant data meta-analysis. Eur Respir J 2019; 54: 1901381.

391. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75: 1043-1057.

392. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2020; 55: 1900588.

393. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. N Engl J Med 2009; 360: 973-984.

394. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015; 3: 355-366.

395. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017; 376: 2448-2458.

396. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet 2022; 400: 502-511.

397. Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75: 1023-1042.

398. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018; 378: 2486-2496.

399. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016; 388: 31-44.

400. Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy 2020; 75: 1058-1068.

401. Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. N Engl J Med 2021; 385: 2230-2240.

402. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. N Engl J Med 2017; 377: 936-946.

403. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med 2021; 384: 1800-1809.

404. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Respir Med 2022; 10: 650-660.

405. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2017; 8: CD005603.

406. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. Eur Respir J 2017; 50: 1700017.

407. Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001; 56: 279-284.

408. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid–related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1488-1495.

409. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 276-293.

410. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; 69: 1095-1110.

411. Crane J, Burgess C, Pearce N, et al. The β-agonist controversy: a perspective. Eur Respir Rev 1993; 3: 475-482.

412. Baan EJ, Hoeve CE, De Ridder M, et al. The ALPACA study: (In)Appropriate LAMA prescribing in asthma: A cohort analysis. Pulm Pharmacol Ther 2021; 71: 102074.

413. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 9: CD008418.

414. Tattersfield AE, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. Lancet 2001; 357: 257-261.

415. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368: 744-753.

416. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. Thorax 2012; 67: 342-349.

417. Chen YZ, Busse WW, Pedersen S, et al. 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. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17 Suppl 17: 7-13.

418. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. Respir Med 2002; 96: 432-438.

419. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 235-242.

420. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. Ann Allergy 1990; 64: 241-257.

421. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. Respir Med 2006; 100: 1297-1306.

422. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 1221-1227.

423. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest 2006; 130: 1733-1743.

424. Stempel DA, Szefler SJ, Pedersen S, et al. Safety of adding salmeterol to fluticasone propionate in children with asthma. N Engl J Med 2016; 375: 840-849.

425. Lemanske R, Mauger D, Sorkness C, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med 2010; 362: 975-985.

426. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003137.

427. Szefler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA, et al. Tiotropium Is efficacious in 6- to 17-year-olds with asthma, independent of T2 phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 2286-2295 e2284.

428. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. Eur Respir J 2007; 29: 56-62.

429. Sont JK. How do we monitor asthma control? Allergy 1999; 54 Suppl 49: 68-73.

430. Mintz M, Gilsenan AW, Bui CL, et al. Assessment of asthma control in primary care. Curr Med Res Opin 2009; 25:2523-2531.

431. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 386-393.

432. Thomas A, Lemanske RF, Jr., Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 915-924.

433. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. Chest 1998; 113: 587-592.

434. Usmani OS, Kemppinen A, Gardener E, et al. A randomized pragmatic trial of changing to and stepping down fluticasone/formoterol in asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1378-1387.e1375.

435. DiMango E, Rogers L, Reibman J, et al. Risk factors for asthma exacerbation and treatment failure in adults and adolescents with well-controlled asthma during continuation and step-down therapy. Ann Am Thorac Soc 2018; 15: 955-961.

436. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 406-412.

437. Rogers L, Sugar EA, Blake K, et al. Step-down therapy for asthma well controlled on inhaled corticosteroid and long-acting beta-agonist: A randomized clinical trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 633-643.e631.

438. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized,double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. Clinical Therapeutics 2005; 27: 393-406.

439. Bose S, Bime C, Henderson RJ, et al. Biomarkers of Type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the Long-Acting Beta-Agonist Step-Down Study (LASST). J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 3474-3481.

440. Wang K, Verbakel JY, Oke J, et al. Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Eur Respir J 2020; 55: 1902150.

441. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 724-729.

442. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Allergy 2014; 69: 510-516.

443. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2015; 6: CD011306.

444. Rank MA, Gionfriddo MR, Pongdee T, et al. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Proc 2015; 36: 200-205.

445. Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. Respirology 2004; 9: 528-534.

446. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. Respir Med 2006; 100: 785-794.

447. Gibson PG. Using fractional exhaled nitric oxide to guide asthma therapy: design and methodological issues for ASthma TReatment ALgorithm studies. Clin Exp Allergy 2009; 39: 478-490.

448. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD011439.

449. Turner S, Cotton S, Wood J, et al. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide (RAACENO) as a biomarker to inform treatment strategy: a multicentre, parallel, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2022; 10: 584-592.

450. Petsky HL, Kew KM, Turner C, et al. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2016; 9: CD011440.

451. Murphy VE, Jensen ME, Holliday EG, et al. Effect of asthma management with exhaled nitric oxide versus usual care on perinatal outcomes. Eur Respir J 2022; 60: 2200298.

452. Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021; 9: 57-68.

453. Wongsa C, Phinyo P, Sompornrattanaphan M, et al. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in allergic asthma: a systematic review of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 1342-1355.e1324.

454. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. Allergy 2019; 74: 855-873.

455. Kappen J, Diamant Z, Agache I, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. Allergy 2023; 78: 2835-2850.

456. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, et al. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. Clin Exp Allergy 2018; 48: 1391-1401.

457. Klimek L, Fox GC, Thum-Oltmer S. SCIT with a high-dose house dust mite allergoid is well tolerated: safety data from pooled clinical trials and more than 10 years of daily practice analyzed in different subgroups. Allergo J Int 2018; 27:131-139.

458. Epstein TG, Murphy-Berendts K, Liss GM, et al. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008-2018): postinjection monitoring and severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 127: 64-69.e61.

459. Xu K, Deng Z, Li D, et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 121: 186-194.

460. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2020; 9:CD011293.

461. Ma D, Zheng Q, Sun J, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allergy 2023; 37: 766-776.

462. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tablet in children with allergic rhinoconjunctivitis in a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 2322-2331.e2325.

463. Bernstein DI, Epstein TEG. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: Lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc 2020; 41: 108-111.

464. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Teijeiro A, et al. Will sublingual immunotherapy offer benefit for asthma? Curr Allergy Asthma Rep 2013; 6: 571-579.

465. Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1288-1296.e1283.

466. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1361-1366.

467. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. JAMA 2013; 309: 1278-1288.

468. Shi T, Pan J, Katikireddi SV, et al. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study. Lancet Respir Med 2022; 10: 191-198.

469. Davies GA, Alsallakh MA, Sivakumaran S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on emergency asthma admissions and deaths: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. Thorax 2021; 76: 867-873.

470. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD000364.

471. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2017; 65: 1388-1395.

472. Bandell A, Ambrose CS, Maniaci J, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children and adults with asthma: a systematic literature review and narrative synthesis. Expert Rev Vaccines 2021; 20: 717-728.

473. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. N Engl J Med 2023; 388: 595-608.

474. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine Is efficacious in older adults with underlying medical conditions. Clin Infect Dis 2024; 78: 202-209.

475. Li L, Cheng Y, Tu X, et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol 2020; 16: 94.

476. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD002165.

477. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2021; 9: 457-466.

478. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. Allergy 2015; 70: 339-354.

479. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2017; 5: 881-890.

480. Andújar-Espinosa R, Salinero-González L, Illán-Gómez F, et al. Effect of vitamin D supplementation on asthma control in patients with vitamin D deficiency: the ACVID randomised clinical trial. Thorax 2021; 76: 126-133.

481. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, et al. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2023; 2: Cd011511.

482. Ahmed S, Steed L, Harris K, et al. Interventions to enhance the adoption of asthma self-management behaviour in the South Asian and African American population: a systematic review. NPJ Prim Care Respir Med 2018; 28: 5.

483. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. Respir care 2005; 50: 1360-1374; discussion 1374-1365.

484. Klijn SL, Hiligsmann M, Evers S, et al. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. NPJ Prim Care Respir Med 2017; 27: 24.

485. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 349-360.

486. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, et al. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1537-1538.

487. Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasability and acceptability of training by pharmacists. Respir Med 2011; 105: 1815-1822.

488. van der Palen J, Klein JJ, Kerkhoff AH, et al. Evaluation of the long-term effectiveness of three instruction modes for inhaling medicines. Patient Educ Couns 1997; 32: S87-95.

489. Almomani BA, Mokhemer E, Al-Sawalha NA, et al. A novel approach of using educational pharmaceutical pictogram for improving inhaler techniques in patients with asthma. Respir Med 2018; 143: 103-108.

490. Basheti I, Mahboub B, Salameh L, et al. Assessment of novel inhaler technique reminder labels in image format on the correct demonstration of inhaler

technique skills in asthma: a single-blinded randomized controlled trial. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14: 150.

491. Basheti IA, Obeidat NM, Reddel HK. Effect of novel inhaler technique reminder labels on the retention of inhaler technique skills in asthma: a single-blind randomized controlled trial. NPJ Prim Care Respir Med 2017; 27: 9.

492. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. J Asthma 2013; 50: 302-309.

493. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, et al. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2: CD009296.

494. Federman AD, O'Conor R, Mindlis I, et al. Effect of a self-management support intervention on asthma outcomes in older adults: The SAMBA study randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2019; 179: 1113-1121.

495. Panigone S, Sandri F, Ferri R, et al. Environmental impact of inhalers for respiratory diseases: decreasing the carbon footprint while preserving patient-tailored treatment. BMJ Open Respir Res 2020; 7: e000571.

496. Janson C, Henderson R, Löfdahl M, et al. Carbon footprint impact of the choice of inhalers for asthma and COPD. Thorax 2020; 75: 82-84.

497. Carroll WD, Gilchrist FJ, Horne R. Saving our planet one puff at a time. Lancet Respir Med 2022; 10: e44-e45.

498. Kponee-Shovein K, Marvel J, Ishikawa R, et al. Carbon footprint and associated costs of asthma exacerbation care among UK adults. J Med Econ 2022; 25: 524-531.

499. Tennison I, Roschnik S, Ashby B, et al. Health care's response to climate change: a carbon footprint assessment of the NHS in England. Lancet Planet Health 2021; 5: e84-e92.

500. National Asthma Council Australia. How-to videos. [Web page]: National Asthma Council Australia. Available from: https://www.nationalasthma.org.au/health-professionals/how-to-videos.

501. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. Respir Med 2006; 100: 1479-1494.

502. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 157: 785-795.

503. Quirke-McFarlane S, Weinman J, d'Ancona G. A systematic review of patient-reported adherence measures in asthma: which questionnaire Is most useful in clinical practice? J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11: 2493-2503.

504. Chan AH, Harrison J, Black PN, et al. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 335-349.e331-335.

505. Cohen JL, Mann DM, Wisnivesky JP, et al. Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication

Adherence Report Scale for Asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103:325-331.

506. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 1102-1108.

507. Poureslami IM, Rootman I, Balka E, et al. A systematic review of asthma and health literacy: a cultural-ethnic perspective in Canada. MedGenMed 2007; 9: 40.

508. Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, et al. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. Ann Intern Med 2011; 155: 97-107.

509. Zeni MB. Systematic review of health literacy in Cochrane database studies on paediatric asthma educational interventions: searching beyond rigorous design. Int J Evid Based Health Care 2012; 10: 3-8.

510. Partridge MR, Dal Negro RW, Olivieri D. Understanding patients with asthma and COPD: insights from a European study. Prim Care Respir J 2011; 20: 315-323.

511. Foster JM, Smith L, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Identifying patient-specific beliefs and behaviours for conversations about adherence in asthma. Intern Med J 2012; 42: e136-144.

512. Ulrik CS, Backer V, Soes-Petersen U, et al. The patient's perspective: adherence or non-adherence to asthma controller therapy? J Asthma 2006; 43: 701-704.

513. Foster JM, Usherwood T, Smith L, et al. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1260-1268.

514. Chan AH, Stewart AW, Harrison J, et al. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2015; 3: 210-219.

515. Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. Thorax 2017; 72: 347-354.

516. Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. BMC Pulmonary Medicine 2010; 10: 1.

517. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. Pediatrics 2009; 124: 1513-1521.

518. Hale EM, Greene G, Mulvey C, et al. Use of digital measurement of medication adherence and lung function to guide the management of uncontrolled asthma (INCA Sun): a multicentre, single-blinded, randomised clinical trial. Lancet Respir Med 2023; 11: 591-601.

519. van Boven JFM, Lavorini F, Agh T, et al. Cost-effectiveness and impact on health care utilization of interventions to improve medication adherence and outcomes

in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic literature review. J Allergy Clin Immunol Pract 2024; 12: 1228-1243.

520. Chan A, De Simoni A, Wileman V, et al. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. Cochrane Database Syst Rev 2022; 6: CD013030.

521. Mosnaim GS, Hoyte FCL, Safioti G, et al. Effectiveness of a maintenance and reliever Digihaler System in asthma: 24-Week Randomized Study (CONNECT2). J Allergy Clin Immunol Pract 2024; 12: 385-395.e384.

522. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 225-231, 231 e221-224.

523. Bender BG, Cvietusa PJ, Goodrich GK, et al. Pragmatic trial of health care technologies to improve adherence to pediatric asthma treatment: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2015; 169: 317-323.

524. Halterman JS, Fagnano M, Tajon RS, et al. Effect of the School-Based Telemedicine Enhanced Asthma Management (SB-TEAM) program on asthma morbidity: A randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2018; 172: e174938.

525. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4: CD012226.

526. Kew KM, Carr R, Crossingham I. Lay-led and peer support interventions for adolescents with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 4: CD012331.

527. Clark NM, Shah S, Dodge JA, et al. An evaluation of asthma interventions for preteen students. J Sch Health 2010; 80: 80-87.

528. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: CD001005.

529. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, et al. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. Patient Educ Couns 1998; 35: 83-88.

530. Meade CD, McKinney WP, Barnas GP. Educating patients with limited literacy skills: the effectiveness of printed and videotaped materials about colon cancer. Am J Public Health 1994; 84: 119-121.

531. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, et al. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. BMC Health Serv Res 2017; 17: 300.

532. Gao G, Liao Y, Mo L, et al. A randomized controlled trial of a nurse-led education pathway for asthmatic children from outpatient to home. Int J Nurs Pract 2020; 26: e12823.

533. Campbell JD, Brooks M, Hosokawa P, et al. Community health worker home visits for Medicaid-enrolled children with asthma: Effects on asthma outcomes and costs. Am J Public Health 2015; 105: 2366-2372.

534. Partridge MR, Caress AL, Brown C, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? Thorax 2008; 63: 778-783.

535. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. BMC Med 2017; 15: 64.

536. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, et al. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD001290.

537. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD004107.

538. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2010; 10: CD007717.

539. Fishwick D, D'Souza W, Beasley R. The asthma self-management plan system of care: what does it mean, how is it done, does it work, what models are available, what do patients want and who needs it? Patient Educ Couns 1997; 32: S21-33.

540. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004; 59: 94-99.

541. Holt S, Masoli M, Beasley R. The use of the self-management plan system of care in adult asthma. Prim Care Respir J 2004; 13: 19-27.

542. Roberts NJ, Evans G, Blenkhorn P, et al. Development of an electronic pictorial asthma action plan and its use in primary care. Patient Educ Couns 2010; 80: 141-146.

543. Ring N, Malcolm C, Wyke S, et al. Promoting the use of personal asthma action plans: a systematic review. Prim Care Respir J 2007; 16: 271-283.

544. Halterman JS, Fisher S, Conn KM, et al. Improved preventive care for asthma: a randomized trial of clinician prompting in pediatric offices. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 1018-1025.

545. Kneale D, Harris K, McDonald VM, et al. Effectiveness of school-based self-management interventions for asthma among children and adolescents: findings from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Thorax 2019; 74: 432-438.

546. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. Eur Respir J 2009; 33: 897-906.

547. Deng X, Ma J, Yuan Y, et al. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. Pediatr Obes 2019; 14: e12532.

548. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, et al. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. Psychosomatic Medicine 2013; 75: 305-310.

549. Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD002982.

550. Parry GD, Cooper CL, Moore JM, et al. Cognitive behavioural intervention for adults with anxiety complications of asthma: prospective randomised trial. Respiratory medicine 2012; 106: 802-810.

551. Upala S, Thavaraputta S, Sanguankeo A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis 2019; 15: 794-803.

552. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Allergy 2017; 72: 802-812.

553. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, et al. The efficacy of proton pump inhibitors for the treatment of asthma in adults: a meta-analysis. Arch Intern Med 2011; 171: 620-629.

554. Kopsaftis Z, Yap HS, Tin KS, et al. Pharmacological and surgical interventions for the treatment of gastro-oesophageal reflux in adults and children with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2021; 5: CD001496.

555. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. N Engl J Med 2009; 360: 1487-1499.

556. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1091-1097.

557. 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: 1-5.

558. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 373-381.

559. Goodwin RD, Jacobi F, Thefeld W. Mental disorders and asthma in the community. Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 1125-1130.

560. Ye G, Baldwin DS, Hou R. Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2021; 51: 11-20.

561. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, et al. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? Respir Med 2005; 99: 1249-1257.

562. Agarwal CD, Palka JM, Gajewski AJ, et al. The efficacy of citalopram or escitalopram in patients with asthma and major depressive disorder. Ann Allergy Asthma Immunol 2024; 132: 374-382.

563. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1016-1018.

564. Pumphrey RSH, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1018-1019.

565. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 798-806.e713.

566. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 950-958.

567. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. Allergy 2007; 62 Suppl 84: 1-41.

568. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1049-1062.

569. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2018; 8: 108-352.

570. Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 415-419.

571. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 2013; 68: 569-579.

572. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012; 50: 1-12.

573. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1350-1360.

574. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 693-707.

575. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. J Allergy Clin Immunol 2021; 147: 29-36.

576. Rank M, Mullol J. Chronic rhinosinusitis: forward! J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10: 1472-1473.

577. Gill AS, Alt JA, Detwiller KY, et al. Management paradigms for chronic rhinosinusitis in individuals with asthma: An evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol 2023; 13: 1758-1782.

578. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 595-605.

579. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 989-995.e988.

580. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 1024-1031.e1014.

581. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-

24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019; 394: 1638-1650.

582. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature 2020; 584: 430-436.

583. Liu S, Cao Y, Du T, et al. Prevalence of comorbid asthma and related outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 693-701.

584. Hou H, Xu J, Li Y, et al. The association of asthma with COVID-19 mortality: an updated meta-analysis based on adjusted effect estimates. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 3944-3968.e3945.

585. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. Lancet Respir Med 2021: 9:699-711.

586. Hui DS, Chow BK, Chu LC, et al. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. Chest 2009; 135: 648-654.

587. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease strategic plan for lung health 2020–2025. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; [cited 2024 April]. Available from: https://theunion.org/our-work/lung-health-ncds/asthma.

588. World Health Organization. Web Annex A. World Health Organization model list of essential medicines – 23rd list, 2023. The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: WHO; 2023.

589. World Health Organization. Web Annex B. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children – 9th List, 2023. The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: WHO; 2023.

590. Zar HJ, Asmus MJ, Weinberg EG. A 500-ml plastic bottle: an effective spacer for children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 217-222.

591. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 937-944.

592. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. BMJ 2017; 357: j1415.

593. Babar ZU, Lessing C, Mace C, et al. The availability, pricing and affordability of three essential asthma medicines in 52 low- and middle-income countries. Pharmacoeconomics 2013; 31: 1063-1082.

594. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield R, et al. The availability, cost and affordability of essential medicines for asthma and COPD in low-income and middle-income countries: a systematic review. Lancet 2022; 10: e1423-e1442.

595. World Health Organization. New WHA Resolution to bring much needed boost to diabetes prevention and control efforts. News release 27 May 2021. [web page]: WHO; 2021 [cited 2024 April]. Available from: https://www.who.int/news/item/27-05-2021-new-wha-resolution-to-bring-much-needed-boost-to-diabetes-prevention-and-control-efforts.

596. Patton GC, Viner R. Pubertal transitions in health. Lancet 2007; 369: 1130-1139.

597. Michaud P-A, Suris J, Viner R. The adolescent with a chronic condition : epidemiology, developmental issues and health care provision. Geneva: World Health Organization; 2007. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/43775.

598. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. Allergy 2020; 75: 2734-2752.

599. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, et al. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sports and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society (ERS) and European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in cooperation with GA(2)LEN. Allergy 2008; 63: 492-505.

600. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. Immunol Allergy Clin North Am 2006; 26: 63-80.

601. Murphy VE, Powell H, Wark PA, et al. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. Chest 2013; 144: 420-427.

602. Robijn AL, Bokern MP, Jensen ME, et al. Risk factors for asthma exacerbations during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2022; 31: 220039.

603. Lim A, Stewart K, Konig K, et al. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother 2011; 45: 931-945.

604. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, et al. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 150-154.

605. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95: 234-238.

606. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2011; 378: 983-990.

607. Liu X, Agerbo E, Schlunssen V, et al. Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 886-892 e883.

608. Morten M, Collison A, Murphy VE, et al. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 1765-1772.e1764.

609. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, et al. Asthma during pregnancy: the experiences, concerns and views of pregnant women with asthma. J Asthma 2012; 49: 474-479.

610. National Heart Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEPP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 34-46.

611. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. Chest 2014; 145: 1046-1054.

612. Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Determinants of low risk of asthma exacerbation during pregnancy. Clin Exp Allergy 2018; 48: 23-28.

613. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, et al. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. Allergy 2021; 76: 71-89.

614. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 407-412.

615. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. Thorax 2001; 56: 325-328.

616. McLaughlin K, Foureur M, Jensen ME, et al. Review and appraisal of guidelines for the management of asthma during pregnancy. Women Birth 2018; 31: e349-e357.

617. Sanchez-Ramos JL, Pereira-Vega AR, Alvarado-Gomez F, et al. Risk factors for premenstrual asthma: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 57-72.

618. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 681-687.

619. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet 2010; 376: 803-813.

620. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, et al. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 406-414.

621. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, et al. Characteristics and prognosis of never-smokers and smokers with asthma in the Copenhagen General Population Study. A Prospective Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 172-181.

622. Chalitsios CV, McKeever TM, Shaw DE. Incidence of osteoporosis and fragility fractures in asthma: a UK population-based matched cohort study. Eur Respir J 2021; 57: 2001251.

623. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P, et al. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Prim Care Respir J 2010; 19: 10-20.

624. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 51-56.

625. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Allergy Clin Immunol 1984; 74: 617-622.

626. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 970-975.

627. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy 2015; 70: 828-835.

628. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, et al. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 676-681.e671.

629. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 5-13.

630. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, et al. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Respir J 2000; 15: 863-869.

631. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, et al. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 581-586.

632. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, et al. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 105-109.

633. Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, et al. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 40-45.

634. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 9-14.

635. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, et al. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. J Allergy Clin Immunol 1982; 69: 11-19.

636. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 883-890.

637. Chu DK, Lee DJ, Lee KM, et al. Benefits and harms of aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2019; 9: 1409-1419.

638. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. Clin Exp Allergy 2013; 43: 850-873.

639. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. Chest 2018; 153: 656-664.

640. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. A randomised trial of prednisolone versus prednisolone and itraconazole in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. Eur Respir J 2022; 59: 2101787.

641. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Expert Rev Respir Med 2016; 10: 1317-1334.

642. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 192-199.

643. Jin M, Douglass JA, Elborn JS, et al. Omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11: 896-905.

644. Asano K, Tomomatsu K, Okada N, et al. Treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with biologics. Chin Med J Pulm Crit Care Med 2025; 3: 6-11.

645. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Annals Int Med 2006; 144: 581-595.

646. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. Br J Anaesth 2009; 103 Suppl 1: i57-65.

647. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. AANA Journal 2006; 74: 133-139.

648. Coker RK, Armstrong A, Church AC, et al. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. Thorax 2022; 77: 329-350.

649. da Silva IR, Nedel AS, Marques JRQ, et al. Excess of children's outpatient consultations due to asthma and bronchitis and the association between meteorological variables in Canoas City, Southern Brazil. Int J Biometeorol 2019; 63: 1517-1524.

650. Xu Z, Huang C, Hu W, et al. Extreme temperatures and emergency department admissions for childhood asthma in Brisbane, Australia. Occup Environ Med 2013; 70: 730-735.

651. World Meteorological Organization. State of Climate in Africa 2023. WMO-No. 1360. Geneva: WMO; 2024. Available from: https://library.wmo.int/viewer/69000/download?file=1360_State-of-the-Climate-in-Africa-2023_en.pdf&type=pdf&navigator=1.

652. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. BMC Pulm Med 2005; 5: 4.

653. Han A, Deng S, Yu J, et al. Asthma triggered by extreme temperatures: From epidemiological evidence to biological plausibility. Environ Res 2023; 216: 114489.

654. Makrufardi F, Manullang A, Rusmawatiningtyas D, et al. Extreme weather and asthma: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2023; 32.

655. Zhou Y, Pan J, Xu R, et al. Asthma mortality attributable to ambient temperatures: A case-crossover study in China. Environ Res 2022; 214: 114116.

656. Shakya KM, Noyes A, Kallin R, et al. Evaluating the efficacy of cloth facemasks in reducing particulate matter exposure. J Expo Sci Environ Epidemiol 2017; 27: 352-357.

657. Hlophe ST, Mphahlele R, Mortimer K, et al. Interventions to reduce the impact of outdoor air pollution on asthma: A systematic review. Afr J Thorac Crit Care Med 2024; 30: e1992.

658. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 1241-1249.

659. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006; 129: 15-26.

660. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, et al. Age and risks of FDA-approved long-acting 2-adrenergic receptor agonists. Pediatrics 2011; 128: e1147-1154.

661. Gershon AS, Campitelli MA, Croxford R, et al. Combination long-acting β-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting β-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2014; 312: 1114-1121.

662. Suissa S, Ernst P. Observational studies of inhaled corticosteroid effectiveness in COPD: Lessons learned. Chest 2018; 154: 257-265.

663. Kendzerska T, Aaron SD, To T, et al. Effectiveness and safety of inhaled corticosteroids in older individuals with chronic obstructive pulmonary disease and/or asthma. A population study. Ann Am Thorac Soc 2019; 16: 1252-1262.

664. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CIM, et al. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. Thorax 2003; 58: 322-327.

665. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2015; 373: 111-122.

666. Abramson MJ, Schattner RL, Sulaiman ND, et al. Accuracy of asthma and COPD diagnosis in Australian general practice: a mixed methods study. Prim Care Respir J 2012; 21: 167-173.

667. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax 2009; 64: 728-735.

668. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Int Med 2000; 160: 1683-1689.

669. Marsh SE, Travers J, Weatherall M, et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. Thorax 2008; 63: 761-767.

670. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, et al. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. Int Med J 2012; 42: 83-88.

671. Guerra S, Sherrill DL, Kurzius-Spencer M, et al. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma. Respir Med 2008; 102: 1473-1482.

672. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. Chest 2004; 126: 59-65.

673. van Schayck CP, Levy ML, Chen JC, et al. Coordinated diagnostic approach for adult obstructive lung disease in primary care. Prim Care Respir J 2004; 13: 218-221.

674. Zeki AA, Schivo M, Chan A, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: a common clinical problem in the elderly. J Allergy (Cairo) 2011; 2011: 861926.

675. Kendzerska T, Sadatsafavi M, Aaron SD, et al. Concurrent physician-diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease: A population study of prevalence, incidence and mortality. PLoS One 2017; 12: e0173830.

676. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. J Asthma 2011; 48: 279-285.

677. Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. Eur Respir J 2009; 34: 812-818.

678. Inoue H, Nagase T, Morita S, et al. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 1803-1810.

679. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). Allergol Int 2018; 67: 165-171.

680. Krishnan JA, Nibber A, Chisholm A, et al. Prevalence and characteristics of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap in routine primary care practices. Ann Am Thorac Soc 2019; 16: 1143-1150.

681. Barrecheguren M, Pinto L, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, et al. Identification and definition of asthma-COPD overlap: The CanCOLD study. Respirology 2020; 25: 836-849.

682. Andersen H, Lampela P, Nevanlinna A, et al. High hospital burden in overlap syndrome of asthma and COPD. Clin Respir J 2013; 7: 342-346.

683. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD010115.

684. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. Thorax 2013; 68: 1029-1036.

685. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Exp Rev Respir Pharmacol 2013; 6: 197-219.

686. Hekking P, Wener R, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 896-902.

687. Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. “I have lost in every facet of my life”: the hidden burden of severe asthma. Eur Respir J 2017; 50: 1700765.

688. Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. J Allergy Clin Immunol 2020; 145: 140-146 e149.

689. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. Thorax 2015; 70: 376-378.

690. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. Can Respir J 2010; 17: 74-80.

691. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. Clin Exp Allergy 2012; 42: 693-705.

692. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, et al. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. Respir Med 2000; 94: 767-771.

693. Paris J, Peterson EL, Wells K, et al. Relationship between recent short-acting beta-agonist use and subsequent asthma exacerbations. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 482-487.

694. Basheti IA, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ, et al. Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique Patient Educ Couns 2008; 72: 26-33.

695. Centers for Disease Control and Prevention. Parasites - Stronglyoides. [web page]: U.S. Department of Health & Human Services; 2018 [updated 31 December 2018; cited 2024 April]. Available from: https://www.cdc.gov/parasites/strongyloides/.

696. Clark VL, Gibson PG, Genn G, et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. Respirology 2017; 22: 1262-1275.

697. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. N Engl J Med 2017; 377: 965-976.

698. Bleecker ER, Meyers DA, Billheimer D, et al. Clinical implications of longitudinal blood eosinophil counts in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11: 1805-1813.

699. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, et al. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. Lancet Respir Med 2021; 9: 1165-1173.

700. Amaral R, Jacinto T, Malinovschi A, et al. The influence of individual characteristics and non-respiratory diseases on blood eosinophil count. Clin Transl Allergy 2021; 11: e12036.

701. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, et al. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 125: 171-176.

702. Biener L, Milger K, Suhling H, et al. Impact of short-term pausing of oral corticosteroids on blood eosinophil count in patients with severe asthma. Pneumologie 2023; 77: 357-362.

703. Gamble J, Stevenson M, McClean E, et al. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 817-822.

704. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 2702-2714.

705. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. Respir Med 2009; 103: 1633-1642.

706. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 804-811.

707. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. Allergy 2018; 73: 490-497.

708. Humbert M, Taille C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. Eur Respir J 2018; 51: 1702523.

709. Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! Eur Respir J 2018; 51: 1800730.

710. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 156-164 e151.

711. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014; 1: CD003559.

712. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, et al. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. Allergy Asthma Proc 2015; 36: 283-292.

713. Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2022; 7: CD010834.

714. Lemiere C, Taillé C, Lee JK, et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials. Respir Res 2021; 22: 184.

715. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med 2018; 6: 51-64.

716. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Lancet 2000; 356: 2144-2148.

717. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014; 371: 1189-1197.

718. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. Allergy 2022; 77: 150-161.

719. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. The Lancet Respiratory medicine 2016; 4: 549-556.

720. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, et al. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. Pulm Pharmacol Ther 2017; 43: 39-45.

721. Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, et al. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. Eur Respir J 2018; 52: 1800936.

722. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9: 4381-4392.e4384.

723. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 1742-1751.e1747.

724. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 516-526.

725. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018; 378: 2475-2485.

726. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab reduces oral corticosteroid use in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: an analysis of the phase 3, open-label extension TRAVERSE trial. Chest 2022; 162: 46-55.

727. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 469-479.

728. Bacharier LB, Pavord ID, Maspero JF, et al. Blood eosinophils and fractional exhaled nitric oxide are prognostic and predictive biomarkers in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2024; 154: 101-110.

729. Maspero JF, Peters AT, Chapman KR, et al. Long-term safety of dupilumab in patients With moderate-to-severe asthma: TRAVERSE continuation study. J Allergy Clin Immunol Pract 2024; 12: 991-997.e996.

730. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. Lancet Respir Med 2023; 11: 425-438.

731. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. Thorax 2011; 66: 514-520.

732. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 921-923.

733. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 162-169.e162.

734. Brightling CE, Caminati M, Llanos JP, et al. Biomarkers and clinical outcomes after tezepelumab cessation: Extended follow-up from the 2-year DESTINATION study. Ann Allergy Asthma Immunol 2024; 133: 310-317.e314.

735. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). Eur Respir J 2022; 59: 2100396.

736. Ramnath VR, Clark S, Camargo CA, Jr. Multicenter study of clinical features of sudden-onset versus slower-onset asthma exacerbations requiring hospitalization. Respir Care 2007; 52: 1013-1020.

737. Zheng XY, Orellano P, Lin HL, et al. Short-term exposure to ozone, nitrogen dioxide, and sulphur dioxide and emergency department visits and hospital admissions due to asthma: A systematic review and meta-analysis. Environ Int 2021; 150: 106435.

738. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 1178-1187.

739. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, et al. Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. PLoS One 2017; 12: e0174050.

740. Pike KC, Akhbari M, Kneale D, et al. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018; 3: CD012393.

741. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 1185-1191.e1182.

742. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. Can Respir J 2005; 12: 265-270.

743. Chang YL, Ko HK, Lu MS, et al. Independent risk factors for death in patients admitted for asthma exacerbation in Taiwan. NPJ Prim Care Respir Med 2020; 30: 7.

744. 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: 1602-1609.

745. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992; 326: 501-506.

746. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 168-174.

747. Blaiss MS, Nathan RA, Stoloff SW, et al. Patient and physician asthma deterioration terminology: results from the 2009 Asthma Insight and Management survey. Allergy Asthma Proc 2012; 33: 47-53.

748. Vincent SD, Toelle BG, Aroni RA, et al. "Exasperations" of asthma. A qualitative study of patient language about worsening asthma. Med J Aust 2006; 184: 451-454.

749. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. In: Lichtenstein LM, Fauci AS, editors. Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology. 5th ed. St. Louis, MO: Mosby; 1996. p. 63-67.

750. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, et al. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 889-893.

751. Kew KM, Flemyng E, Quon BS, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2022; 9: CD007524.

752. FitzGerald JM, Becker A, Sears MR, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. Thorax 2004; 59: 550-556.

753. Harrison TW, Oborne J, Newton S, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 271-275.

754. Reddel HK, Barnes DJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. Eur Respir J 2006; 28: 182-199.

755. Kew KM, Quinn M, Quon BS, et al. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2016; 6: CD007524.

756. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med 2009; 360: 339-353.

757. Oborne J, Mortimer K, Hubbard RB, et al. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 598-602.

758. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. N Engl J Med 2018; 378: 902-910.

759. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. N Engl J Med 2018; 378: 891-901.

760. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. J Cutan Med Surg 2008; 12: 77-81.

761. Crooks CJ, West J, Morling JR, et al. Pulse oximeter measurements vary across ethnic groups: an observational study in patients with COVID-19. Eur Respir J 2022; 59: 2103246.

762. Rojas-Camayo J, Mejia CR, Callacondo D, et al. Reference values for oxygen saturation from sea level to the highest human habitation in the Andes in acclimatised persons. Thorax 2018; 73: 776-778.

763. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013; 9: CD000052.

764. Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. Ther Deliv 2014; 5: 69-81.

765. Newman KB, Milne S, Hamilton C, et al. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. Chest 2002; 121: 1036-1041.

766. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. Pulm Pharmacol Ther 2006; 19: 139-147.

767. Rodrigo G, Neffen H, Colodenco F, et al. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104: 247-252.

768. Chien JW, Ciufo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. Chest 2000; 117: 728-733.

769. Rodrigo GJ, Rodriquez Verde M, Peregalli V, et al. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO2 and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. Chest 2003; 124: 1312-1317.

770. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. Thorax 2011; 66: 937-941.

771. Patel B, Khine H, Shah A, et al. Randomized clinical trial of high concentration versus titrated oxygen use in pediatric asthma. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 970-976.

772. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. BMJ 2018; 363: k4169.

773. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. Intern Med 2000; 39: 794-797.

774. Jones AM, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. Respir Med 2002; 96: 950-954.

775. Chang AB, Clark R, Sloots TP, et al. A 5- versus 3-day course of oral corticosteroids for children with asthma exacerbations who are not hospitalised: a randomised controlled trial. Med J Aust 2008; 189: 306-310.

776. Normansell R, Sayer B, Waterson S, et al. Antibiotics for exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6: CD002741.

777. Leatherman J. Mechanical ventilation for severe asthma. Chest 2015; 147: 1671-1680.

778. Shim CS, Williams MH, Jr. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. Am J Med 1980; 68: 11-13.

779. Atta JA, Nunes MP, Fonseca-Guedes CH, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. Braz J Med Biol Res 2004; 37: 1321-1330.

780. Geelhoed GC, Landau LI, Le Souef PN. Evaluation of SaO2 as a predictor of outcome in 280 children presenting with acute asthma. Ann Emerg Med 1994; 23: 1236-1241.

781. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, et al. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. Predicting patient outcomes. JAMA 1983; 249: 2043-2046.

782. Carruthers DM, Harrison BD. Arterial blood gas analysis or oxygen saturation in the assessment of acute asthma? Thorax 1995; 50: 186-188.

783. White CS, Cole RP, Lubetsky HW, et al. Acute asthma. Admission chest radiography in hospitalized adult patients. Chest 1991; 100: 14-16.

784. Roback MG, Dreitlein DA. Chest radiograph in the evaluation of first time wheezing episodes: review of current clinical practice and efficacy. Pediatr Emerg Care 1998; 14: 181-184.

785. Cates C, FitzGerald JM, O'Byrne PM. Asthma. Clin Evidence 2000; 3: 686-700.

786. Travers AH, Milan SJ, Jones AP, et al. Addition of intravenous beta(2)-agonists to inhaled beta(2)-agonists for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD010179.

787. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, et al. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2007; 3: CD000195.

788. Kirkland SW, Cross E, Campbell S, et al. Intramuscular versus oral corticosteroids to reduce relapses following discharge from the emergency department for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6: CD012629.

789. Edmonds ML, Milan SJ, Camargo CA, Jr., et al. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD002308.

790. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, et al. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? JAMA 1988; 260: 527-529.

791. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, et al. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. Lancet 1986; 1: 181-184.

792. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. Chest 2002; 122: 624-628.

793. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. Lancet 1993; 341: 324-327.

794. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, et al. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med 1987; 147: 2201-2203.

795. Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. Pediatrics 2014; 133: 493-499.

796. Kravitz J, Dominici P, Ufberg J, et al. Two days of dexamethasone versus 5 days of prednisone in the treatment of acute asthma: a randomized controlled trial. Ann Emerg Med 2011; 58: 200-204.

797. Cronin JJ, McCoy S, Kennedy U, et al. A randomized trial of single-dose oral dexamethasone versus multidose prednisolone for acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department. Ann Emerg Med 2016; 67: 593-601.e593.

798. Dahan E, El Ghazal N, Nakanishi H, et al. Dexamethasone versus prednisone/prednisolone in the management of pediatric patients with acute asthmatic exacerbations: a systematic review and meta-analysis. J Asthma 2023; 60: 1481-1492.

799. Kearns N, Maijers I, Harper J, et al. Inhaled corticosteroids in acute asthma: a systemic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2020; 8: 605-617 e606.

800. Li CY, Liu Z. Effect of budesonide on hospitalization rates among children with acute asthma attending paediatric emergency department: a systematic review and meta-analysis. World J Pediatr 2021; 17: 152-163.

801. Edmonds ML, Milan SJ, Brenner BE, et al. Inhaled steroids for acute asthma following emergency department discharge. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD002316.

802. Kirkland SW, Vandenberghe C, Voaklander B, et al. Combined inhaled beta-agonist and anticholinergic agents for emergency management in adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 1: CD001284.

803. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8: CD012977.

804. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Thorax 2005; 60: 740-746.

805. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD002742.

806. Ambrożej D, Adamiec A, Forno E, et al. Intravenous magnesium sulfate for asthma exacerbations in children: Systematic review with meta-analysis. Paediatr Respir Rev 2024; 52: 23-30.

807. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, et al. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013; 1: 293-300.

808. Griffiths B, Kew KM. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4: CD011050.

809. Knightly R, Milan SJ, Hughes R, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: CD003898.

810. Turker S, Dogru M, Yildiz F, et al. The effect of nebulised magnesium sulphate in the management of childhood moderate asthma exacerbations as adjuvant treatment. Allergol Immunopathol (Madr) 2017; 45: 115-120.

811. Kumar J, Kumar P, Goyal JP, et al. Role of nebulised magnesium sulfate in treating acute asthma in children: a systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatr Open 2024; 8: :e002638.

812. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Heliox-driven beta2-agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112: 29-34.

813. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, et al. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Thorax 2011; 66: 7-11.

814. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2012; 5: CD006100.

815. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD004360.

816. Joseph KS, Blais L, Ernst P, et al. Increased morbidity and mortality related to asthma among asthmatic patients who use major tranquillisers. BMJ 1996; 312: 79-82.

817. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. Annu Rev Med 1996; 47: 161-168.

818. Kelly A-M, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? Respir Med 2004; 98: 777-781.

819. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, et al. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. J Intensive Care Med 2003; 18: 275-285.

820. Grunfeld A, FitzGerald J. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. Can Respir J 1996; 3: 322-327.

821. Pollack CV, Jr., Pollack ES, Baren JM, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 934-940.

822. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. Can Respir J 2010; 17: 25-30.

823. Weber EJ, Silverman RA, Callaham ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. Am J Med 2002; 113: 371-378.

824. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004; 59: 469-478.

825. Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. J Royal Soc Med 2010; 103: 98-106.

826. Bisgaard H, Szefler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 723-728.

827. Kuehni CE, Strippoli MP, Low N, et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. Clin Exp Allergy 2007; 37: 1738-1746.

828. Chiarella SE, Garcia-Guaqueta DP, Drake LY, et al. Sex differences in sociodemographic, clinical, and laboratory variables in childhood asthma: A birth cohort study. Ann Allergy Asthma Immunol 2024; 133: 403-412.e402.

829. Sly PD, Boner AL, Björksten B, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. Lancet 2008; 372: 1100-1106.

830. Brand PL. The Asthma Predictive Index: not a useful tool in clinical practice. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 293-294.

831. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. Lancet 2003; 361: 51-59.

832. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. Lancet 2023; 401: 1669-1680.

833. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.

834. Belgrave DCM, Simpson A, Semic-Jusufagic A, et al. Joint modeling of parentally reported and physician-confirmed wheeze identifies children with persistent troublesome wheezing. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 575-583.e512.

835. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, et al. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 325-331.

836. Makrinioti H, Fainardi V, Bonnelykke K, et al. European Respiratory Society statement on preschool wheezing disorders: updated definitions, knowledge gaps and proposed future research directions. Eur Respir J 2024; 64: 2400624.

837. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? Pediatr Clin North Am 2009; 56: 1-17, ix.

838. Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. A video questionnaire identifies upper airway abnormalities in preschool children with reported wheeze. Arch Dis Child 2005; 90: 961-964.

839. Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. The Practitioner 2007; 251: 20, 22-25.

840. 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: e519-525.

841. Kaiser SV, Huynh T, Bacharier LB, et al. Preventing exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. Pediatrics 2016; 137: e20154496.

842. Comberiati P, Di Cicco ME, D'Elios S, et al. How much asthma Is atopic in children? Front Pediatr 2017; 5: 122.

843. Ducharme FM, Chan R. Oscillometry in the diagnosis, assessment, and monitoring of asthma in children and adults. Ann Allergy Asthma Immunol 2025; 134: 135-143.

844. Van Der Heijden HH, Brouwer ML, Hoekstra F, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing. Pediatric Pulmonology 2014; 49: 291-295.

845. Singer F, Luchsinger I, Inci D, et al. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma. Allergy 2013; 68: 531-538.

846. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax 2010; 65: 801-807.

847. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.

848. Murray CS, Poletti G, Kebadze T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. Thorax 2006; 61: 376-382.

849. Bacharier LB. The recurrently wheezing preschool child-benign or asthma in the making? Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115: 463-470.

850. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.

851. Caudri D, Wijga A, CM AS, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 903-910 e901-907.

852. Pescatore AM, Dogaru CM, Duembgen L, et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 111-118.e111-113.

853. Colicino S, Munblit D, Minelli C, et al. Validation of childhood asthma predictive tools: A systematic review. Clin Exp Allergy 2019; 49: 410-418.

854. Bisgaard H, Allen D, 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: e87-94.

855. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1608-1618.e1612.

856. Fitzpatrick AM, Bacharier LB, Guilbert TW, et al. Phenotypes of recurrent wheezing in preschool children: identification by latent class analysis and utility in prediction of future exacerbation. J Allergy Clin Immunol Pract 2019; 7: 915-924 e917.

857. Castro-Rodriguez JA, Rodriguez-Martinez CE, Ducharme FM. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. Pediatr Pulmonol 2018; 53: 1670-1677.

858. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. N Engl J Med 2012; 367: 904-912.

859. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 6: CD001266.

860. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006; 354: 1998-2005.

861. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. Arch Dis Child 1990; 65: 407-410.

862. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1500-1506.

863. Szefler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1043-1050.

864. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics 2001; 108: E48.

865. Brodlie M, Gupta A, Rodriguez-Martinez CE, et al. Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10: CD008202.

866. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy 2009; 64: 1463-1471.

867. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011; 365: 1990-2001.

868. Vrijlandt E, El Azzi G, Vandewalker M, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 127-137.

869. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, et al. Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 1070-1076.

870. Wennergren G, Hansson S, Engstrom I, et al. Characteristics and prognosis of hospital-treated obstructive bronchitis in children aged less than two years. Acta Paediatrica 1992; 81: 40-45.

871. Goksor E, Amark M, Alm B, et al. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? Acta Paediatrica 2006; 95: 471-478.

872. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. Journal of Pediatrics 2004; 145: 172-177.

873. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? Arch Pediatr Adolesc Med 2008; 162: 157-163.

874. Swern AS, Tozzi CA, Knorr B, et al. Predicting an asthma exacerbation in children 2 to 5 years of age. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 626-630.

875. Brunette MG, Lands L, Thibodeau LP. Childhood asthma: prevention of attacks with short-term corticosteroid treatment of upper respiratory tract infection. Pediatrics 1988; 81: 624-629.

876. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. Eur J Pediatr 1996; 155: 512-516.

877. Grant CC, Duggan AK, DeAngelis C. Independent parental administration of prednisone in acute asthma: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pediatrics 1995; 96: 224-229.

878. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. Lancet 2003; 362: 1433-1438.

879. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3: CD005311.

880. Robertson CF, Price D, Henry R, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 323-329.

881. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1127-1135 e1128.

882. Gouin S, Robidas I, Gravel J, et al. Prospective evaluation of two clinical scores for acute asthma in children 18 months to 7 years of age. Acad Emerg Med 2010; 17: 598-603.

883. Eggink H, Brand P, Reimink R, et al. Clinical scores for dyspnoea severity in children: a prospective validation study. PLoS One 2016; 11: e0157724.

884. Pollock M, Sinha IP, Hartling L, et al. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. Allergy 2017; 72: 183-200.

885. Castro-Rodriguez JA, Pincheira MA, Escobar-Serna DP, et al. Adding nebulized corticosteroids to systemic corticosteroids for acute asthma in children: A systematic review with meta-analysis. Pediatr Pulmonol 2020; 55: 2508-2517.

886. Garrett J, Williams S, Wong C, et al. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. Arch Dis Child 1998; 79: 12-17.

887. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, et al. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. Cochrane Database Syst Rev 2001; 1: CD002178.

888. Castro-Rodriguez JA, Beckhaus AA, Forno E. Efficacy of oral corticosteroids in the treatment of acute wheezing episodes in asthmatic preschoolers: Systematic review with meta-analysis. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 868-876.

889. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. N Engl J Med 2009; 360: 329-338.

890. Webb MS, Henry RL, Milner AD. Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months. Arch Dis Child 1986; 61: 15-19.

891. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1373-1382.

892. Maslova E, Granstrom C, Hansen S, et al. Peanut and tree nut consumption during pregnancy and allergic disease in children-should mothers decrease their intake? Longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 724-732.

893. Maslova E, Strom M, Oken E, et al. Fish intake during pregnancy and the risk of child asthma and allergic rhinitis – longitudinal evidence from the Danish National Birth Cohort. Br J Nutr 2013; 110: 1313-1325.

894. Best KP, Gold M, Kennedy D, et al. Omega-3 long-chain PUFA intake during pregnancy and allergic disease outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2016; 103: 128-143.

895. Best KP, Sullivan T, Palmer D, et al. Prenatal fish oil supplementation and allergy: 6-year follow-up of a randomized controlled trial. Pediatrics 2016; 137: e20154443.

896. Best KP, Sullivan TR, Palmer DJ, et al. Prenatal omega-3 LCPUFA and symptoms of allergic disease and sensitization throughout early childhood - a longitudinal analysis of long-term follow-up of a randomized controlled trial. World Allergy Organ J 2018; 11: 10.

897. Hansen S, Strom M, Maslova E, et al. Fish oil supplementation during pregnancy and allergic respiratory disease in the adult offspring. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 104-111.e104.

898. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 466-476.

899. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. Pediatrics 2019; 143: e20190281.

900. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 724-733.e721-730.

901. Chawes BL, Bonnelykke K, Stokholm J, et al. Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 353-361.

902. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 362-370.

903. Wolsk HM, Harshfield BJ, Laranjo N, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy, prenatal 25(OH)D levels, race, and subsequent asthma or recurrent wheeze in offspring: Secondary analyses from the Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 1423-1429.e1425.

904. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, et al. Six-year follow-up of a trial of antenatal vitamin D for asthma reduction. N Engl J Med 2020; 382: 525-533.

905. Shadid IL, Brustad N, Lu M, et al. The impact of baseline 25-hydroxyvitamin D level and gestational age on prenatal vitamin D supplementation to prevent offspring asthma or recurrent wheezing. Am J Clin Nutr 2023; 117: 1342-1352.

906. Stratakis N, Roumeliotaki T, Oken E, et al. Fish and seafood consumption during pregnancy and the risk of asthma and allergic rhinitis in childhood: a pooled analysis of 18 European and US birth cohorts. Int J Epidemiol 2017; 46: 1465-1477.

907. Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. N Engl J Med 2016; 375: 2530-2539.

908. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. BMJ 2013; 347: f6471.

909. Azad MB, Chan-Yeung M, Chan ES, et al. Wheezing patterns in early childhood and the risk of respiratory and allergic disease in adolescence. JAMA Pediatr 2016; 170: 393-395.

910. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 144-149.

911. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, et al. House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 782-788.e789.

912. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. Lancet 2001; 358: 188-193.

913. Perzanowski MS, Chew GL, Divjan A, et al. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1047-1052.

914. Melen E, Wickman M, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. Allergy 2001; 56: 646-652.

915. Takkouche B, Gonzalez-Barcala FJ, Etminan M, et al. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. Allergy 2008; 63: 857-864.

916. Bufford JD, Gern JE. Early exposure to pets: good or bad? Curr Allergy Asthma Rep 2007; 7: 375-382.

917. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. JAMA 2002; 288: 963-972.

918. Lodrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, et al. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. PloS one 2012; 7: e43214.

919. Pinot de Moira A, Strandberg-Larsen K, Bishop T, et al. Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network. J Allergy Clin Immunol 2022; 150: 82-92.

920. Quansah R, Jaakkola MS, Hugg TT, et al. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2012; 7: e47526.

921. 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: 489-493.

922. Becker A, Watson W, Ferguson A, et al. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 650-656.

923. Schonberger HJAM, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma. Eur Respir J 2005; 25: 660-670.

924. van Schayck OCP, Maas T, Kaper J, et al. Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma? J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1323-1328.

925. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 49-55.

926. Scott M, Roberts G, Kurukulaaratchy RJ, et al. Multifaceted allergen avoidance during infancy reduces asthma during childhood with the effect persisting until age 18 years. Thorax 2012; 67: 1046-1051.

927. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018; 141: 529-538.e513.

928. Wongtrakool C, Wang N, Hyde DM, et al. Prenatal nicotine exposure alters lung function and airway geometry through 7 nicotinic receptors. Am J Respir Cell Mol Biol 2012; 46: 695-702.

929. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. Pediatrics 2012; 129: 735-744.

930. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. Allergy 2015; 70: 245-256.

931. Khreis H, Kelly C, Tate J, et al. Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. Environ Int 2017; 100: 1-31.

932. Achakulwisut P, Brauer M, Hystad P, et al. Global, national, and urban burdens of paediatric asthma incidence attributable to ambient NO2 pollution: estimates from global datasets. Lancet Planet Health 2019; 3: e166-e178.

933. Hehua Z, Qing C, Shanyan G, et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. Environ Res 2017; 159: 519-530.

934. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. World Allergy Organ 2013; 6: 3.

935. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. Lancet 2001; 358: 1129-1133.

936. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med 2002; 347: 869-877.

937. Karvonen AM, Hyvarinen A, Gehring U, et al. Exposure to microbial agents in house dust and wheezing, atopic dermatitis and atopic sensitization in early childhood: a birth cohort study in rural areas. Clin Exp Allergy 2012; 42: 1246-1256.

938. Huang L, Chen Q, Zhao Y, et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. J Asthma 2015; 52: 16-25.

939. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2018; 15: e1002494.

940. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. CMAJ 2013; 185: 385-394.

941. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013; 368: 1791-1799.

942. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6: 257-264.

943. Quinn LA, Shields MD, Sinha I, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma: a systematic review. Syst Rev 2020; 9: 269.

944. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. N Engl J Med 2023; 388: 1451-1464.

945. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late preterm and term infants. N Engl J Med 2022; 386: 837-846.

946. Baron R, Taye M, der Vaart IB, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. BMC Pediatr 2020; 20: 312.

947. Celedon JC, Fuhlbrigge A, Rifas-Shiman S, et al. Antibiotic use in the first year of life and asthma in early childhood. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1011-1016.

948. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2015; 100: 81-89.

949. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, et al. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2011; 41: 482-489.

950. Yang F, Zhu J, Wang Z, et al. Relationship between maternal folic acid supplementation during pregnancy and risk of childhood asthma: Systematic review and dose-response meta-analysis. Front Pediatr 2022; 10: 1000532.

951. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, et al. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2018; 48: 403-414.

952. Kozyrskyj AL, Mai XM, McGrath P, et al. Continued exposure to maternal distress in early life is associated with an increased risk of childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 142-147.

953. Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. Pediatrics 2014; 134: e535-546.

954. Xu S, Gilliland FD, Conti DV. Elucidation of causal direction between asthma and obesity: a bi-directional Mendelian randomization study. Int J Epidemiol 2019; 48: 899-907.

955. Sun YQ, Brumpton BM, Langhammer A, et al. Adiposity and asthma in adults: a bidirectional Mendelian randomisation analysis of The HUNT Study. Thorax 2020; 75: 202-208.

956. Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1317-1329.

957. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? Lancet 2015; 386: 1075-1085.

958. Burgers J, Eccles M. Clinical guidelines as a tool for implementing change in patient care. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2005.

959. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, et al. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. BMJ 1999; 318: 527-530.

960. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0: Guideline International Network; 2009. Available from: https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/03/ADAPTE-Resource-toolkit-March-2010.pdf.

961. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010; 182: E839-842.

962. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. Eur Respir J 2012; 39: 1220-1229.

963. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. CMAJ 1997; 157: 408-416.

964. Harrison MB, Legare F, Graham ID, et al. Adapting clinical practice guidelines to local context and assessing barriers to their use. CMAJ 2010; 182: E78-84.

965. Partridge MR. Translating research into practice: how are guidelines implemented? Eur Respir J Suppl 2003; 39: 23s-29s.

966. Baiardini I, Braido F, Bonini M, et al. Why do doctors and patients not follow guidelines? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 228-233.

967. Boulet LP, Becker A, Bowie D, et al. Implementing practice guidelines: a workshop on guidelines dissemination and implementation with a focus on asthma and COPD. Can Respir J 2006; 13 Suppl A: 5-47.

968. Franco R, Santos AC, do Nascimento HF, et al. Cost-effectiveness analysis of a state funded programme for control of severe asthma. BMC Public Health 2007; 7: 82.

969. Renzi PM, Ghezzo H, Goulet S, et al. Paper stamp checklist tool enhances asthma guidelines knowledge and implementation by primary care physicians. Can Respir J 2006; 13: 193-197.

970. Nkoy F, Fassl B, Stone B, et al. Improving pediatric asthma care and outcomes across multiple hospitals.Pediatrics 2015; 136: e1602-1610.

971. Bao W, Zhang X, Yin J, et al. Small-airway function variables in spirometry, fractional exhaled nitric oxide, and circulating eosinophils predicted airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma. J Asthma Allergy 2021; 14: 415-426.

972. British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Exellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (update). [G] Evidence reviews for diagnostic accuracy of eosinophil blood count measures in the diagnosis of asthma. BTS/NICE/SIGN collaborative guideline NG245: NICE; 2024. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/evidence/g-diagnostic-accuracy-of-eosinophil-blood-count-measures-in-the-diagnosis-of-asthma-pdf-13558146740.

973. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 821-827.e821-825.

974. Nekoee H, Graulich E, Schleich F, et al. Are type-2 biomarkers of any help in asthma diagnosis? ERJ Open Res 2020; 6: 00169-02020.

975. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur Respir J 1993; 6: 1368-1370.

976. British Thoracic Society, National Institute for Health and Care Exellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (update). [F] Evidence reviews for diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) measures. BTS/NICE/SIGN collaborative guideline NG245: NICE; 2024. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/evidence/f-accuracy-and-clinical-and-costeffectiveness-of-feno-in-the-diagnosis-of-asthma-pdf-13558146739.

977. Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, et al. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. Allergy Asthma Proc 2011; 32: 119-126.

978. He L, Wei M, Luo J, et al. Re-evaluation of the diagnostic value of fractional exhaled nitric oxide & its impact in patients with asthma. Indian J Med Res 2018; 148: 441-448.

979. Katsoulis K, Ganavias L, Michailopoulos P, et al. Exhaled nitric oxide as screening tool in subjects with suspected asthma without reversibility. Int Arch Allergy Immunol 2013; 162: 58-64.

980. Louis G, Schleich F, Guillaume M, et al. Development and validation of a predictive model combining patient-reported outcome measures, spirometry and exhaled nitric oxide fraction for asthma diagnosis. ERJ Open Res 2023; 9: 00451-02022.

981. Schneider A, Brunn B, Hapfelmeier A, et al. Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre study. EClinicalMedicine 2022; 50: 101533.

982. Schneider A, Wagenpfeil G, Jörres RA, et al. Influence of the practice setting on diagnostic prediction rules using FENO measurement in combination with clinical signs and symptoms of asthma. BMJ Open 2015; 5: e009676.

983. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 473-478.

984. Wang Y, Li L, Han R, et al. Diagnostic value and influencing factors of fractional exhaled nitric oxide in suspected asthma patients. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8: 5570-5576.

985. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet 2018; 391: 350-400.

986. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. Thorax 2022; 77: 199-202.

987. Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM, et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma. Eur Respir J 2021; 58: 2100413.

988. Brusselle G, Nicolini G, Santoro L, et al. Beclometasone dipropionate/formoterol maintenance and reliever therapy asthma exacerbation benefit increases with blood eosinophil level. Eur Respir J 2021; 58: 2004098.

989. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. N Engl J Med 2022; 386: 157-171.