

НАРЕДБА № /

**за приемане на фармако-терапевтично ръководство
по пневмология и фтизиатрия**

Член единствен. С тази наредба се приема фармако-терапевтично ръководство по пневмология и фтизиатрия, съгласно приложението.

Преходни и заключителни разпоредби

§1. Приложението се публикува като притурка на интернет страницата на Държавен вестник.

§2. Тази наредба се приема на основание чл. 259, ал. 1, т. 4 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

§3. Указания по прилагането на тази наредба се дават от Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

§4. Наредбата е приета с Решение № на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти.

Фармако-терапевтично ръководство по пневмология и фтизиатрия

I. БРОНХИАЛНА АСТМА

1. Определение

Астмата (БА) е хетерогенно заболяване, обикновено се характеризира с хронично възпаление на дихателните пътища. Определя се като история на респираторни симптоми като свирене, недостиг на въздух, стягане в гърдите и кашлица, които варират във времето и по интензивност, заедно с вариабилна лимитация на експираторния въздушен дебит. Лимитацията на въздушния дебит по-късно може да стане персистираща.

2. Разпространение

Астмата остава световен здравен проблем. БА засяга 10-15% от децата и 5-10% от възрастните с различна честота в отделните региони на света, по-голяма в развитите страни. 339 млн. са пациентите с астма в света. Броят на болните от БА в България е над 400 000 души. В глобален аспект през 2015 г. 0.40 млн. души са загинали от БА, което е понижение с 26.7% в сравнение с 1990 г. Най-голямо намаление на разпространение и смъртност се отчита в страните с висок социално-демографски индекс. Повечето от смъртните случаи поради астма, са предотвратими. Причините за тях са неподходящ подход в лечение на заболяването или прекомерна употреба на облекчаващ бронходилатиращ медикамент вместо поддържащото противовъзпалително лечение.

3. Клиника

Клиничната картина на БА включва следните симптоми: задух, стягане в гърдите, свирене в гърдите и кашлица. Проявяват се като дневни епизоди, нарушаващи обичайната активност на пациентите или нощни пристъпи от задух, нарушаващи съня и почивката. Най-характерна проява е внезапно настъпил пристъп на задух, който често се наблюдава през нощта. Болният се събужда с тежест в гърдите, заема ортопноично положение, и мъчителна, дразнеща кашлица, хриптене. При аускултация се установява отслабено или изострено везикуларно дишане с удължен експириум и сухи свиркащи и хъркащи хрипове.

При тежък астматичен пристъп, продължаващ от часове до денонощия, се говори за астматичен статус. Той не се повлиява достатъчно от бронходилататорно лечение. Причини за влошаване е рязко прекъсване на лечението, неправилна инхалаторна техника, масивна експозиция на алергени, вирусна инфекция и неправилно лечение. Състоянието е тежко,

изисква хоспитализация в специализирано здравно заведение, интензивно отделение и при нужда интубация и механична вентилация.

4. *Диагнозата трябва да се базира на :*

- История за симптоми
- Доказателства за вариабилна лимитация
- Доказателства за диагноза от пациентската документация преди стартиране на терапията
- Често е трудно да се постави, когато е стартирана контролираща терапия

Астмата се характеризира с възпаление на дихателните пътища и с бронхиална хиперреактивност, но не е необходимо или достатъчно за диагнозата.

Повишена вероятност симптомите да се дължат на астма, ако:

- Повече от един вид симптоми (хрипове, недостиг на въздух, кашлица, стягане в гърдите)
- Симптомите често са по-лоши през нощта или рано сутринта
- Симптомите варират във времето и в интензивността
- Симптомите се задействат от вирусни инфекции, тренировки, излагане на алергени, промени в атмосферните условия, смях, дразнещи вещества, като изгорели газове, дим или силни миризми

Понижена вероятност симптомите да се дължат на астма, ако:

- Изолирана кашлица без други респираторни симптоми
- Хронично производство на храчки
- Затруднено дишане, свързано със замайване, главоболие или периферно изтръпване
- Болка в гърдите
- Дипнея, предизвикана от упражнения със стридор

Вариабилна лимитация - потвърдете наличието на ограничение на въздушния поток

- Докажете, че FEV1 / FVC е намален (поне веднъж, например, когато FEV1 е нисък)
- Съотношението FEV1 / FVC обикновено е $> 0.75 - 0.80$ при здрави възрастни и > 0.90 при деца
- Уверете се, че вариацията в белодробната функция е по-голяма, отколкото при здрави индивиди
- Колкото е по-голяма вариацията, толкова по-голяма е вероятността диагнозата да е астма

- Прекомерна обратимост при бронходилататор (възрастни: увеличение на FEV1 > 12% и > 200mL, деца: увеличение > 12% пр.)
- Прекомерна дневна променливост - два пъти дневно следене на PEF (средна амплитуда x 100 / средна дневна средна стойност) за 1-2 седмици
- Значително увеличение на FEV1 или PEF след 4 седмици противовъзпалително лечение
- Положителен тест с натоварване
- Положителни бронхопровокационни тестове
- Големи вариации на белодробната функция на визитите

Методи

1. Изследване на периферна кръв за еозинофилия
2. Спирометрия – обикновено нормална извън пристъп или наличие на обструктивен вентилаторен дефект
3. Бронходилататорен тест¹ - повишение на ФЕО1 с 12% и/или 200 ml след 4 инхалации на краткодействащи β_2 агонисти (КДБА)
4. Бронхопровокационни тестове² - оценка на бронхиалната реактивност с метахолин, хистамин, натоварване, хипервентилация или инхалаторен манитол.
5. Ежедневно измерване на ВЕД и изчисляване на вариабилността, която при здрави индивиди е < 10%, а при астматици е $\geq 20\%$
6. Цитологично изследване на храчка, спонтанно отделена или индуцирана чрез хиперосмоларни разтвори и определяне типа на възпалението
7. Изследване на азотен окис (NO) в издишания въздух
8. Кожно алергични проби (КАП) към битови алергени
9. Изследване нивата на тотални и специфични IgE

5. Диференциална диагноза

1. ХОББ 2. Кардиална астма 3. Механична обструкция на трахеята и бронхите 4. Белодробен тромбоемболизъм 5. Пневмоторакс 6. Гастроэзофагеален рефлукс 7. Дисфункция на гласните връзки 8. Синдром на хипервентилацията 9. Психогенен задух/респираторна невроза.

6. Лечение

Дългосрочните цели при лечение на астма са:

- Контрол на симптомите: постигане на добър контрол на симптомите и поддържане на нормални нива на активност

- Понижение на риска: да се сведе до минимум бъдещият риск от екзацербации, фиксираното ограничение на въздушния поток и нежеланите събития, дължащи се на лекарства

Постигането на тези цели изисква партньорство между пациентите и медицинските специалисти.

Лечението се базира на две основни направления: симптомите през последните 4 седмици и рисковите фактори за възникване на неблагоприятни последствия. Лечението на БА е непрекъснат цикъл на оценка, корекция и проверка. Инхалаторната терапия е в основата на лечението, но тя зависи от променящите се рискови фактори и конкретните характеристики, предпочитания и практически умения на пациентите. Успешно постигане на зададените цели за контрол са предпоставка за редуциране на терапията.

Оценката се извършва чрез използването на валидирани въпросници и тестове за контрол на астмата, като Астма контрол тест (АСТ) и Въпросник за контрол на астмата (АСQ).

- Астма контрол тест- Asthma Control Test (АСТ). Той включва четири въпроса за симптоми и употреба на бързодействащ инхалатор при нужда и един въпрос за самооценка нивото на контрол за последните 4 седмици. Резултатите варират от 5 до 25 точки. От 20 до 25 точки се отнасят за добре контролирана БА. От 16 до 19 точки – недобре контролирана БА и от 5 до 15 точки – много лош контрол на БА. Минималната клинично значима разлика е 3 точки.

- Въпросник за контрол на астмата (АСQ 5,6,7). АСQ7 включва 5 въпроса за симптоми и един въпрос за употреба на бързодействащ инхалатор при нужда през последните 7 дни и актуална стойност на пребронходилататорен ФЕО1 в процент от предвидената. 0-0.75 точки – добър контрол, 0.75 -1.49 точки – сива зона, ≥ 1.50 – лош контрол. Минималната клинично значима разлика е 0.5. АСQ5 включва само 5 въпроса за оценка контрола над симптомите.

- Оценка на контрола над симптомите през предходните 4 седмици (GINA): дневни повече от два пъти седмично, нощни симптоми, употреба на инхалатор при нужда повече от два пъти седмично, ограничения във физическата активност поради симптоми на астмата. Оценката на контрола се определя като: неконтролирана при 3-4 положителни отговора, частично контролирана при 1-2 положителни отговора, контролирана при 0 положителни отговора.

Проследяване на Върховия Експираторен Дебит (ВЕД) подпомага оценка на отговора на терапията и откриване на тригери от околната среда.

Контролирана астма

- Минимални (най-добре без) хронични симптоми
- Минимални (нечести) екзацербации
- Без посещения по спешност
- Минимална нужда от β 2-агонист
- Без ограничения в активността (вкл. физическа)
- Вариабилитет на ВЕД $< 20\%$
- Нормален (или почти нормален) ВЕД
- Минимални странични лекарствени ефекти

Самостоятелно приложение на КДБА за дълго не се препоръчват, тъй като регулярното или честото им приложение повишава риска за екзацербации или смъртност (≥ 3 флакона/годишно повишава риска за екзацербации и ≥ 12 флакона/годишно или 1 флакон/месечно - риска за смъртност. Препоръчва се контролиращо лечение с ICS-съдържащи медикаменти за редуциране риска на сериозни екзацербации и за контрол на

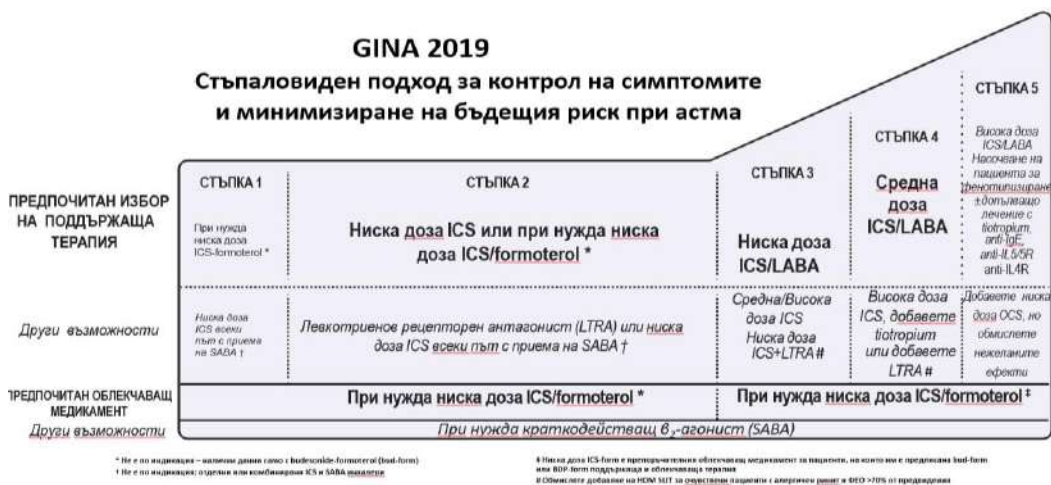
симптомите.

При лека астма се препоръчва редовно лечение с ниска доза инхалаторни кортикостероиди (ICS) като високо ефективни за намаляване на симптомите и редуция на риска за свързаните с астма екзацербации, хоспитализация и смърт. Лечение при нужда с ниска доза ICS- formoterol намалява риска за екзацербации с около две трети в сравнение с лечение при нужда с КДБА.

При персистиращи симптоми и/или екзацербации въпреки ниската доза ICS се препоръчва по-висока стъпка, но преди това трябва да се провери инхалаторната техника, придържането, експозиция на алергени и коморбидности. Предпочитана стъпка за възрастни и подрастващи е комбинация ниска доза ICS-дългодействащ β_2 агонист (ДДБА). При възрастни и подрастващи с екзацербации, въпреки другата терапия, риска за екзацербация се редуцира с комбинация ниска доза ICS/formoterol (с beclometasone или butesonide) едновременно за поддържане и за облекчаване в сравнение с поддържащо лечение плюс при нужда КДБА.

По-висока стъпка лечение се започва при астматични симптоми през повечето дни и събуждане от астма веднъж или повече пъти седмично, особено при наличие на рискови фактори за екзацербация. При първа проява на астмата с екзацербация се прилага кратък курс перорални стероиди и започване на редовно контролиращо лечение (висока доза ICS или средна доза ICS/ДДБА, след това стъпка надолу).

При лечението на БА се прилага стъпаловиден подход (Фиг.1):



Фиг. 1

Терапевтична стратегия GINA, 2019

Табл. 1 Дневна доза (μg) инхалаторни кортикостероиди при възрастни и деца над 12 г.

Медикамент	Ниска доза	Средна доза	Висока доза
Beclometasone dipropionate (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
Fluticasone propionate (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500

Mometasone furoate	110–220	>220–440	>440
Triamsinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

- CFC-chidrofluorocarbon propellant
- DPI-dry powder inhaler
- HFA-hydrofluoroalkane propellant

Стъпка 1 –Предпочитана опция при нужда ниска доза ICS/formoterol

- Други опции
 - ниска доза ICS, всеки път когато се взимат КДБА
 - редовна дневна ниска доза ICS

Стъпка 2 - Предпочитана опция редовен прием на ниска доза ICS плюс при нужда КДБА или при нужда ниска доза ICS/formoterol

- Други възможности:
 - левкотриенови рецепторни антагонисти (LTRA) са по-малко ефективни от ниска доза ICS, особено за предотвратяване на екзацербациите
 - комбинация от ниска доза ICS/ ДДБА и при нужда КДБА.
 - При чисто сезонна алергична астма без симптоми в интервалите се препоръчва ИКС , които да продължат до 4 седмици след края на експозицията

Стъпка 3 - Предпочитана опция поддържаща терапия с ниска доза ICS/ДДБА и при нужда КДБА, или поддържаща и облекчаваща терапия с ниска доза ICS/formoterol

- Други опции
 - повишаване на дозата на ICS до средна доза (по-малко ефективен от ICS/ДДБА)
 - ниска доза ICS плюс LTRA или ниска доза theophylline със забавено освобождаване
 - при пациенти алергични на домашен прах добавяне на сублингвална имунотерапия при ФЕО1>70% от пр. (SLIT)

Стъпка 4 - Предпочитана опция поддържаща терапия и при нужда на ниска доза ICS/formoterol или средна доза ICS/ДДБА плюс при нужда КДБА.

При някои пациенти, при които астмата е неконтролирана от ниска доза ICS/ДДБА въпреки придържането и правилната инхалторна техника може да има полза повишаване на ICS до средна доза.

При възрастни и подрастващи ≥ 1 екзацербация в предходната година, комбинация ниска доза ICS/formoterol едновременно за поддържане и за облекчаване е по-ефикасна от същата доза ICS/ДДБА или по-висока доза ICS. Този режим може да се предпише с ниска доза budesonide/formoterol или beclomethasone/formoterol като Стъпка 3 ; поддържащата доза може да се повиши до средна доза.

За пациенти на ниска поддържаща доза ICS/ДДБА и при нужда КДБА и астмата не е адекватно контролирана се повишава до средна доза ICS/ДДБА.

Други опции

- tiotropium инхалатор тип фина мъгла при пациенти ≥ 6 г., с история за екзацербации

- добавяне на LTRA
- за пациенти алергични на домашен прах добавяне на SLIT при $FEO1 > 70\%$ от пр.
- средна или висока доза ICS, но по-малко ефикасно от добавяне на ДДБА, LTRA или ниска доза theophylline със забавено освобождаване

Стъпка 5 – насочване към специализирани центрове за определяне на фенотип и добавяне на терапия

- висока доза ICS/ ДДБА
- tiotropium инхалатор тип фина мъгла
- azytromycin
- anti- IgE
- anti-IL-5/5R
- терапия базирана на спутума
- ниска доза орални кортикостероиди (ОКС)(еквивалентна на ≤ 7.5 mg/дневно prednisolone)

Индикации за насочване за експертно решение:

1. Затруднения за поставяне на диагноза астма
2. Съмнение за професионална астма
3. Персистираща неконтролирана астма или чести екзацербации
4. Риск за смърт свързана с астмата
5. Данни или риск за значителни сранични явления свързани с терапията
6. Симптоми предполагащи усложнения или подтип на астма

Неконтролирана астма, трудна за лечение астма и тежка астма

Неконтролирана астма (GINA) е астма, която отговаря на един или на два от следните критерии:

- слаб контрол на симптоми (чести симптоми или прилагане на облекчаващ медикамент, ограничение на физическата активност поради астма, нощни събуждания поради астма
- чести екзацербации (≥ 2 /за година), които изискват орални кортикостероиди, или тежки екзацербации (≥ 1 /за година), налагащи хоспитализация.

Според гайдлайна на ERS/ATS 2014 г. контролираната астма се влошава при намаляване на високи дози инхалаторни кортикостероиди или системните кортикостероиди (или биологични агенти). А неконтролирана е астма, при която се наблюдава най-малко едно от следните събития:

- лош контрол АСТ <20 или АСQ >1.5 (или изпълнение на критериите за недобре контролирана астма според GINA)
- чести тежки екзацербации – два или повече приема на системни CS(>3 дни всеки) в предходната година
- сериозни екзацербации - най-малко една екзацербация наложила хоспитализация, прием в спешно отделение или механична вентилация през последните 12 месеца
- лимитация на въздушния дебит - $FEO1 < 80\%$ от пр. след бронходилатация (при редукция на $FEO1/ФВК$ определено като по-малко от долна граница на нормални стойности)

Трудна за лечение астма е астма, която е неконтролирана въпреки лечение стъпка 4 или Стъпка 5 (средна или висока доза ICS със втори контролер; поддържаща терапия с орални кортикостероиди) или изисква такова лечение за поддържане на добър контрол на симптомите и редуция на риска от екзацербации.

При трудна за лечение астма:

Да се потвърди, че е астма

Да се търсят фактори, способстващи за персистиране на симптомите, екзацербации и лошо качество на живот:

- Да се провери инхалаторната техника и субоптималното придържане
- Да се търсят коморбидности - ГЕРБ, хроничен риносинусит, ОСА
- Да се модифицират рисковите фактори и тригерите
- Прекалената употреба на КДБА- ≥ 3 флакона/годишно повишава риска за екзацербации и ≥ 12 флакона/годишно или 1 флакон/месечно – риска за смъртност
- Странични явления от терапията
- Тревожност, депресия и социални трудности

Да се оптимизира мениджмънта

- Обучение за заболяването астма
- Оптимизиране на лечението
- Лечение на коморбидностите
- Добавяне на не-биологична терапия
- Добавяне на нефармакологични стратегии - спиране на тютюнопушенето, физическо натоварване, отслабване, ваксинация за грип
- Добавяне на висока доза на ИКС

Да се провери отговора след 3-6 мес. и определяне дали астмата е все още неконтролирана. Ако астмата е все още неконтролирана вероятно е тежка астма.

Тежка астма е подгрупа на трудна за лечение астма. Тя е неконтролирана астма, въпреки придържането с максимално оптимизирана терапия Стъпка 4 и Стъпка 5 и повлияване на допълнителните фактори, или се влошава при намаляване на терапия с високи дози (GINA2019). Според ERS/ATS 2014 г. тежка бронхиална астма е астмата, при която се провежда терапия с:

1. Високи дози ICS + поне един допълнителен контролиращ медикамент (ДДБА, LRTA или теофилин)
или
2. Перорални кортикостероиди $\geq 50\%$ през предишната година, за да се подотврати да стане неконтролирана или остава неконтролирана въпреки терапията.

Определяне на фенотипа тежка астма в специализирани центрове

Изследвания за тип 2 възпаление- периферни еозинофили, еозинофили в спутума, фракция азотен окис в издишан въздух (FeNO), нужда от поддържаща доза орални CS. Обмислят се допълнителните изследвания - на спутум, КАТ с висока разпределителна способност, ФБС за алтернативни диагнози.

Изследвания за коморбидности / диференциална диагноза

Добавяне на не-биологична терапия (виж по-горе)

Добавяне на биологична тип2 таргетна терапия при екзацербации или слаб контрол на симптомите при висока доза ИКС/ДДБА, които имат еозинофилни или алергични биомаркери или нужда от ОКС

- При тежка алергична астма - лечение с анти IgE- при пациенти с данни за сенсibiliзация от кожния тест или специфични IgE, общи IgE и тегло в рамките на диапазона, екзацербации през последната година
- При тежка еозинофилна астма - лечение с анти IL-5/IL-5R- при екзацербации в последната година, еозинофили в кръвта $\geq 300 /\mu\text{l}$

Терапията се провежда поне за 4 месеца и се оценява отговора. При добър отговор, продължаване на лечението за 6-12 мес. При липса на отговор на лечението, спиране и продължаване с различен Тип 2 –таргетно лечение.

Преминаване на стъпка надолу или на по-горна стъпка

Преминаването на по-горна стъпка в лечението „step-up” се предприема при необходимост от осигуряване на по-добър контрол, когато такъв не е постигнат от предшестващата терапия. Продължителността на терапията е минимум 2-3 месеца или по-малка за 1-2 седмици при вирусна инфекция или експозиция на алерген.

Преминаването на по-ниска стъпка „step-down“ се осъществява при поддържане на добър контрол през последните 3 месеца. Намаляване дозата на ICS с 25-50% се препоръчва на интервали от 3 месеца. При комбинирана терапия, вторият контролиращ медикамент не се изключва от терапията, докато се редуцират дозите на ИКС.

Спиране на лечението с ИКС не се препоръчва при възрастни пациенти, тъй като се свързва с повишен риск от екзацербации.

Преди предприемане промяна в терапията лекуващият лекар трябва да се убеди в комплайънса на пациента. Той трябва да подготви индивидуален писмен план за разпознаване на симптомите и действие при екзацербация.

7. Лечение на екзацербация

Екзацербацията е остро или подостро влошаване на симптомите и белодробната функция, в някои случаи може да бъде първата изява на астмата. Лечението на екзацербацията се състои в последователност от действия предприети от самите пациенти и звената за оказване на медицинска помощ.

При лека и умерена екзацербация инхалиране на КДБА в доза 4-10 впръскания всеки 20 мин. през първия час обикновено е най-ефективно и достатъчно да повлияе обратимата лимитация на въздушния дебит.

Тежката екзацербация е животозастрашаваща и изисква хоспитализация. Тежък астматичен пристъп и астматичен статус не се повлияват достатъчно от бронходилататорно лечение. Началното приложение на КДБА е продължително, след което интермитентно при поискване. Доставка на КДБА може да бъде чрез рMDI или спейсър, или небулайзер. Няма данни, които да подкрепят рутинното приложение на интравенозни β_2 агонисти при пациенти с тежка екзацербация.

След 1-ия час, дозата е 4-10 впръскания на всеки 3-4 часа до 6-10 впръсквания на всеки 1-2 часа или повече. При добър отговор (ВЕД $>$ 60-80% от предвидените или персонално най-добър за 3-4 часа) повече инхалации не са необходими. Системни CS се прилагат, когато началната терапия с КДБА е с неуспех за подобрение на симптомите при екзацербация. Оралният прием е ефективен толкова, колкото интравенозния. Дозирането е 50 mg Prednisolone като единична сутрешна доза или 20 mg Hydrocortisone в разделени дози.

Продължителността е 5 -7 дни при възрастни. Не е необходимо постепенно намаляване на дозата. Приложението на ICS в спешно отделение остава неясно.

Кислородолечение се препоръчва при сатурация 93-95% (94-98% при деца 6-11 г.). Клиничният статус и кислородната сатурация се преоценяват често и терапията се съобразява с пациентския отговор. Белодробната функция се измерва на 1-ия час, т.с. след първите три бронходилататорни дози и при влошаване се преминава на интензивна терапия с кортикостероиди и бронходилататори. Ако пациентът е хоспитализиран в спешно отделение се привежда в интензивно отделение и при влошаване след преценка се подготвя за интубация и механична вентилация.

Антибиотици не се препоръчват, освен при данни за белодробна инфекция.

Епинефрин (adrenaline) се прилага като стандартна терапия при анафилаксия и ангиоедем. Не се прилага рутинно при екзацербация на БА.

Ipratropium bromide се прилага при възрастни и деца с умерено-тежка екзацербация едновременно с КДБА.

Интравенозно приложение на aminophylline и theophylline не се препоръчва поради по-слаба ефикасност и безопасност в сравнение с КДБА. Интравенозното приложение на аминофилин е свързано с тежки и потенциално фатални странични явления, особено при пациенти, които са лекувани с теофилин със забавено отделяне.

Интравенозно приложение на магнезиев сулфат не се препоръчва за рутинно приложение при екзацербация, но при прилагане на 2 g за 20 мин. редуцира престоя при някои пациенти с ФЕО1 <25-30% от пред., възрастни и деца, които не отговарят на началното лечение, с персистираща хипоксия и при деца с ФЕО1 < 60% от пред. 1 час след началото на грижите.

Ролята на неинвазивната вентилация при тежка екзацербация и статус астматикус е малка.

Повлияване на рисковите фактори

1. Създаване на умения и подкрепа за самостоятелно лечение на астмата.
2. Предписване на лекарства или схема, която свежда до минимум екзацербации. Контролиращите лекарства, съдържащи ICS, понижават риска от екзацербации. При пациенти с ≥ 1 екзацербация през предходната година се препоръчват ниска доза ICS/formoterol като поддържаща и при нужда терапия
3. Насърчаване избягването на тютюнев дим - активно пушене или тютюнев дим от околната среда
4. При пациенти с тежка астма насочване пациента към специализиран център, за разглеждане на добавянето на лекарства и/или лечение, определено по изследване на спутума
5. При пациенти с потвърдена хранителна алергия избягване на съответните храни. Осигурена наличност на инжекционен адреналин за употреба при анафилаксия. При млади моносенсibiliзирани пациенти обсъждане на специфична десенсибилизация.

Проследяване на пациента след екзацербация

- Проследяване регулярно след екзацербация, докато симптомите и белодробната функция се нормализират
- Екзацербациите често представляват неуспех в грижите за хронична астма и е необходимо да се направи оценка на ръководенето на лечението
- На проследяващата визита трябва да се провери дали:
Пациентът разбира причината за изостряне на симптоматиката
Да се отстранят рисковите фактори, например тютюнопушене
Придържане към терапията и разбиране необходимостта от прилагането

II. ПРАВИЛА ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ БЕЛОДРОБЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ ПРИ ЛИЦА НАД 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

1. Определение

Белодробният тромбоемболизъм (БТЕ) е обобщено название на етиопатогенетично свързани етапи на един болестен процес - венозна тромбоза, емболизация и тромбоза на клон на белодробна артерия¹. След инфаркт на миокарда и мозъчен инсулт, БТЕ е третото по честота сърдечно-съдово заболяване (100-200/100000/ година)². При около 51% от пациентите с ДВТ се верифицира БТЕ³. Независимо от успехите в превенцията и развитието на образните диагностични методи, БТЕ продължава да е тежък медицински проблем. В Западна Европа от БТЕ годишно умират 317000 човека, от които 34% с картина на внезапна сърдечна смърт. В 59% от случаите на смърт свързана с БТЕ, същият не е диагностициран, като едва в 7% е адекватно диагностициран и лекуван⁴.

Предразполагащите фактори, факторите за лоша прогноза и риск от рецидиви на БТЕ за представени на фиг. 1. При отсъствие на доказани провокиращи фактори БТЕ се приема за „непровокиран“ (с честота около 25%)^{2,5,6}.

2. Диагноза

Диагнозата БТЕ е трудна поради неспецифичните клинични симптоми и често олигосимптомното протичане.

А. При отсъствие на хемодинамична нестабилност (95% от пациентите⁵) съвременният диагностичен процес протича в 3 етапа (фиг. 1):

Първи етап - оценка на клиничната вероятност за БТЕ.

Оценката на клиничната вероятност за белодробна емболия се основава на интегрираната оценка на информацията от анамнезата и клиничната симптоматика. В практиката най-широко приложение за оценка на клиничната вероятност намират стандартизираните системи Wells и Geneva (табл.1)².

Таблица 1. Wells / Geneva скали за оценка на риск за БТЕ.

Wells скала, критерии	Точки	Geneva скала критерии	Точки	Опростена Geneva
Предходна ДВТ и/или БТЕ	1,5	Предходна ДВТ и/или БТЕ	3	1
Хирургия (≤ 4 седмици) или имобилизация (≥ 3 дни)	1,5	Хирургия/травма	2	1
Онкологично заболяване	1,0	Активна неоплазма	2	1
Кръвохрак	1,0	Кръвохрак	2	1

Тахикардия >100 уд/мин	1,5	Сърдечна честота 75-94/мин	3	1
		Сърдечна честота >95/мин	5	2
Клинични белези на ДВТ	3,0	Едностранна болка в долен крайник	3	1
		Едностранинен оток, болка при палпация на долен крайник	4	1
Отсъствие на алтернативни диагнози	3	Възраст >65 г.	1	1
Клинична вероятност за БТЕ - тристепенна оценка	Сбор точки	Процент на потвърден БТЕ	Сбор точки	Сбор точки
<i>Ниска</i>	0-1	10%	0-3	0-1
<i>Междинна</i>	2-6	30%	4-10	2-4
<i>Висока</i>	≥7	≈65%	≥11	≥5
Клинична вероятност за БТЕ - двустепенна оценка	Сбор точки			
<i>БТЕ е малко вероятен</i>	≤4	12%	0-5	0-2
<i>БТЕ е много вероятен</i>	>4	50%	>5	>2

Втори етап – приложение на D-димер тест:

При ниска и междинна клинична вероятност за БТЕ се препоръчва извършване на D-димер тест. Плазменото ниво на D-димер е повишено при активирани коагулация и фибринолиза, но може да се позитивира неспецифично при възпаление, неоплазма, травма, бременност, бъбречна недостатъчност и др. Стойности под $500 \mu\text{g/l}$ са с висока негативна предсказваща стойност за ДВТ и БТЕ и на практика изключват диагнозата. За тази категория пациенти тримесечният риск от БТЕ е под 1%². За пациенти над 50 г. приложението на възрастово адаптирана норма (D-димер = възраст $\times 10 \mu\text{g/l}$) повишава до 30% броя на пациентите, при които БТЕ се изключва (вместо 6.4% при стандартната норма), без да се увеличава броя недиагностицирани случаи на БТЕ⁷.

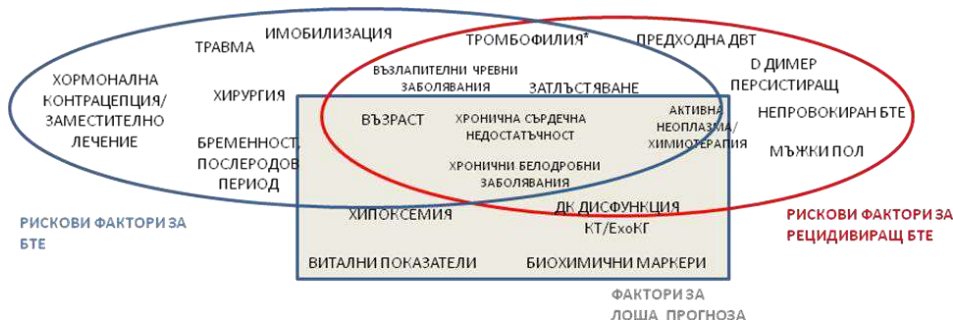
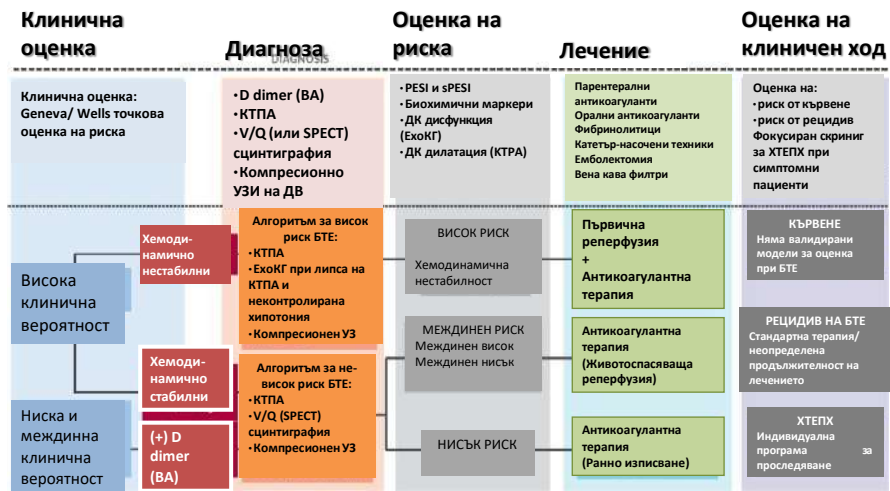
Всички пациенти с висока клинична вероятност за БТЕ, а така също тези с ниска и междинна (по Wells и Geneva скали), при които D-димер тестът е позитивен, подлежат на антикоагулантно лечение до извършване на необходимите диагностични образни методи.

Трети етап - образни диагностични методи:

- КТ пулмоангиография (КТПА)
- Вентилационно/перфузионна (V/Q) сцинтиграфия
- Ултразвуково изследване на дълбоки вени (УЗИ-ДВ)

При негативни КТ ангиография и УЗИ-ДВ или V/Q сцинтиграфия диагнозата БТЕ може безопасно да се изключи². При позитивен резултат диагнозата се счита за потвърдена и пациентът подлежи на лечение.

Алгоритъм за поведение при БТЕ



Фигура 1. Алгоритъм за поведение при БТЕ. (модифициран от Konstantinides et al. Pulmonary Embolism Update 2016⁵) Биохимичните маркери включват: маркери за миокардна увреда (troponin), маркери за сърдечна недостатъчност- мозъчен натрий уретичен пептид (BNP) или неговия прекурсор NT-proBNP; D-димер – възрастово адаптирана стойност; Тромбофилии* – включени са само антифосфолипиден синдром и високорисковите тромбофилии (хетерозиготи фактор V Leiden, хомозиготи protrombin G20210A мутация, антифосфолипиден синдром). Рутинното изследване за тромбофилии не е препоръчително за всички пациенти с БТЕ. ДВТ – дълбока венозна тромбоза; ДК – дясна камера; КТПА- компютър томографска пулмонална ангиография; ЕхоКГ – ехокардиография; ХТЕПХ – хронична тромбоемболична пулмонална хипертония; PESI – pulmonary embolism severity index; sPESI опростен PESI индекс.

Б. При пациенти с хемодинамична нестабилност и съмнение за БТЕ (фиг. 1):

- КТ пулмоангиография следва да се извърши незабавно (ако е налична)
- При отсъствие на условия за КТПА следва да се извърши ехокардиография (ЕхоКГ), при налични данни за остро белодробно сърце диагнозата може да се потвърди с УЗИ-ДВ и/или трансезофагеална ЕхоКГ

При пациентите с хемодинамична нестабилност и данни от КТПА за БТЕ и/или от ЕхоКГ за остро белодробно сърце, и/или от УЗИ-ДВ за ДВТ следва да се предприеме специфично лечение: първична реперфузия².

При пациентите с негативна КТПА и тези без данни за остро белодробно сърце (от ЕхоКГ) следва да се търсят други диагностични причини за състоянието им.

3. Класификация на пациентите с БТЕ

След диагностициране на БТЕ с оглед избор на оптимално терапевтично поведение се провежда стратификация на риска въз основа на клинични данни и резултати от лабораторни и образни методи на изследване (ЕхоКГ/КТ) (фиг. 1).

3.1. Високо-рисковият (масивен) БТЕ е със смъртност >15%. Наблюдава се при оклузия на >50% от пулмоналните артерии и се дефинира от налични²:

- Шоково състояние и/или клинична смърт
- Хипотония (систолично АН < 90 mmHg или спад на АН с ≥ 40 mmHg за повече от 15 минути), непредизвикана от аритмия, сепсис или хиповолемия.

3.2. Интермедиерен риск (субмасивен) БТЕ е с риск от смърт 3-15%, налага хоспитализация, мониторинг на клиничното състояние и антикоагулация. Характеризира се с²:

а. Клинична оценка на риска посредством валидирани скали (табл. 2):

- PESI (Pulmonary embolism severity index) **групи III до V**
- sPESI (Simplified pulmonary embolism severity index) ≥ 1 **точки** (риск от смърт >10%)

б. Маркери за деснокамерна (ДК) дисфункция

- ДК дилатация и дисфункция, оценени чрез трансторакална ЕхоКГ
- ДК дилатация, оценена с КТ (ДК/ЛК ≥ 1)
- Повишение на мозъчен натрийуретичен пептид (BNP/ NT pro BNP)
- Високи налягания в десни сърдечни кухини при дясна катетързация

в. Маркери за миокардна лезия

- Повишени тропонин Т и I; МВ фракция на СРК.

Таблица 2. Валидирани скали за оценка на клиничния риск при БТЕ: Pulmonary embolism severity index (PESI) / Simplified pulmonary embolism severity index (sPESI)².

Показател	PESI точки	sPESI точки
Възраст	Брой години	1 т при >80 г
Мъжки пол	10 т	
Онкологично заболяване	30 т	1 т
Хронична сърдечна недостатъчност	10 т	1 т
Хронично белодробно заболяване	10 т	
Пулсова честота ≥ 110 уд/мин	20 т	1 т
Систолично АН < 100 mmHg	30 т	1 т
Дихателна честота >30/мин	20 т	
Температура <36 °C	20 т	
Нарушено съзнание	60 т	

Артериална оксигемоглобинова сатурация <90%	20 т	1 т
Стратификация на риска		
Много нисък риск	Клас I: ≤ 65 т, 30-дневна смъртност (0-1.6%)	0 т, 30-дневна смъртност 1%
Нисък риск	Клас II: 66-85 т, смъртност 1.7-3.5%	
Умерен риск	Клас III: 86-105 т, смъртност 3.2-7.1%	≥ 1 т = 30-дневна смъртност 10.9%
Висок риск	Клас IV: 106-125 т, смъртност 4.0-11.4%	
Много висок риск	Клас V: >125 т, смъртност 10.0-24.5%	

3.3. Немасивният БТЕ е с риск от смърт <3%. Протича без прояви на хипотония, без данни за ДК дисфункция и/или миокардна лезия. Водещи са респираторните симптоми: задух, плеврална болка, кашлица, кръвохрак, фебрилитет. Възможна е ранна дехоспитализация или провеждане на домашно лечение².

4. Лечение

4.1. Поведение при висок риск (масивен) БТЕ

4.1.1. Корекция на хемодинамичните нарушения и лечение на дихателната недостатъчност

- а. **Корекция на хипотонията:** посредством оптимизиране на преднатоварването на ДК (прецизирана инфузионна терапия, при контрол на ЦВН); Вазопресивни лекарствени продукти: предпочита се noradrenaline инфузия; Dobutamine и Dopamine са показани за приложение при пациенти с нисък сърдечен дебит и нормално АН².
- б. При хипоксемична дихателна недостатъчност се прилага дозирана кислородотерпия (вкл. при показания механична вентилация).

4.1.2. Първична реперфузия

4.1.2.1 Фибринолитична терапия е показана при висок риск (масивен) БТЕ, като намалява смъртността и рецидивите, но повишава честотата на интракраниалните хеморагии и инцидентите на масивно кървене^{2,5}.

Абсолютни противопоказания:

- Хеморагичен инсулт или инсулт с неясна генеза
- Ишемичен инсулт с давност до 6 месеца
- Травма на ЦНС или метастатично ангажиране
- Съчетана травма, вкл. глава, голяма хирургична интервенция до 3 седмици
- Гастроинтестинално кървене в последния 1 месец
- Известно активно кървене

Таблица 3. Лекарствени продукти и дози за фибринолиза при БТЕ²:

rtPA	10 mg/10 мин + инфузия 90 mg/2 часа или 0,6 mg/kg т.т. за 15 мин (максимална доза 50 mg)
-------------	---

4.1.2.2. При масивен БТЕ и противопоказания за фибринолиза в съображение са хирургическа емболектомия, перкутанна катетър емболектомия или емболфрагментация². Локалната катетър-насочена ултразвук-асистирана фибринолиза в ниски дози (10-20 mg rtPA) в комбинация с хепарин води до бърза хемодинамична стабилизация, без да повишава съществено честотата на хеморагичните усложнения⁵.

4.2. Поведение при немасивен БТЕ

Пациентите с висок интермедиерен риск за БТЕ (PESI групи 3-5, с данни за ДК дисфункция и лезия) следва да получат антикоагулантна терапия с хепарин и стриктно да се мониторира поне 48-72 часа с оглед стартиране на животоспасяваща реперфузионна терапия при поява на белези на хемодинамична нестабилност^{2,5}.

При пациентите с нисък интермедиерен риск и нисък риск БТЕ следва да се проведе антикоагулантна терапия.

Антикоагулация:

- **Нефракциониран хепарин (НФХ) i.v.:** Болус 80 IU/kg т.т. (5000-10000 IU), последваща инфузия 18 IU/kg т.т./час (1000 IU/час). При контрол на aPTT дозата се титрира до 1,5-2,5 пъти контролата.
- **Хепарини с ниско молекулно тегло (LMWH) и анти-фактор Ха лекарствени продукти.** Показани са при всички пациенти с немасивен БТЕ, които нямат бъбречна недостатъчност. Приложението им в установените дози не се мониторира лабораторно.

➤

Таблица 4. Дози за подкожно приложение на LMWH и Fondaparinux (анти-фактор Ха) при пациенти с немасивен БТЕ

	Дневна доза	Интервал на приложение
Enoxaparine	1 mg/kg т.т.	на 12 часа
Nadroparine	0.1 ml/10 kg т.т.	на 12 часа
Fondaparinux	5 mg (т.т. <50 kg) 7.5 mg (т.т. 50-100 kg) 10 mg (т.т. >100 kg)	на 24 часа

Антикоагулацията с Heparin, LMWH или Fondaparinux продължава 5-10 дни^{7,8}. LMWH или Fondaparinux се предпочитат пред НФХ в острия стадий на БТЕ поради по-редки хеморагични усложнения и по-нисък риск от тромбоцитопения (хепарин-индуцирана тромбоцитопения).

Нефракционираният хепарин се предпочита при пациенти: при които се обсъжда първична реперфузия (фибринолиза/интервенционален подход); при бъбречна недостатъчност (CrCl <30 ml/min); при изразен обезитас. Причините за тази препоръка са: по-краткият полуживот на НФХ, лесен контрол на ефекта му (изследване на aPTT), възможност за бързо неутрализиране с протамин.

Антикоагулацията с индиректен антикоагулант (**витамин К антагонист** - Асепосоумарол, Warfarin) следва да започне 24-48 часа от началото на лечението. Застъпването с НФХ или LMWH е 4-5 дни, като парентералната антикоагулация се преустановява при INR 2.0-3.0 в поне два последователни дни ².

При пациенти с нисък риск от БТЕ приложението на т.н. нови перорални антикоагуланти (НОАК) показва сходна терапевтична ефективност в сравнение с класическите схеми на лечение при по-ниско ниво на хеморагични усложнения^{2,5}. Предимствата са, че лечението е с един лекарствен продукт и не се налага застъпване, скъсява се болничният престой, без да се влошават терапевтичните резултати.

Таблица 5. Приложение на нови перорални антикоагуланти при БТЕ

лекарствен продукт	Насищаща доза	Поддържаща доза
Dabigatran Тромбинов инхибитор	Начална терапия с парентерален антикоагулант 5-10 дни	2*0,150/дн
Rivaroxaban Директен фактор Ха инхибитор	2*0,015/дн за 3 седмици	0,020/дн
Apixaban Директен фактор Ха инхибитор	2*0,010/дн за 7 дни	2*0,005/дн

Продължителността на антикоагулантното лечение при БТЕ следва да бъде поне 3 месеца.

Прогноза на заболяването:

При адекватно диагностицирани и лекувани пациенти с БТЕ 30-дневната смъртност варира между 9 и 11%, а тримесечната - между 9 и 17%². Автолизата на пулмоналните тромби често не е пълна. След остър БТЕ и едногодишен курс на антикоагулантно лечение перфузионната сцинтиграфия установява при 35% от болните малки остатъчни перфузионни дефекти (в 90% от случаите са под 15%).

Честотата на **ранен рецидив** на БТЕ (на фона на антикоагулантно лечение) е 2% на 2-рата седмица, 6,4% на 3-тия месец и 8% на 6-тия месец.

Късните рецидиви на заболяването (след спиране на терапията) са с най-висока честота (13%) през първите 6-12 месеца. След първата година честотата на рецидиви е 3-5%/годишно, кумулативно 23% на 5-тата и 30% на 10-тата година⁹. При непровокиран БТЕ честота на рецидиви е по-висока.

Хронична тромбоемболична пулмонална хипертония (ХТЕПХ) се установява при 0.4-6.2% от пациентите с преживяван БТЕ, средно 3.4%⁸. Диагнозата се поставя, ако след 3-месечно ефективно лечение с антикоагулант, при дясна сърдечна катетъризация се установи средно пулмонално налягане ≥ 20 mmHg, белодробно съдово съпротивлени > 3 Wood единици ($240 \text{ dyne}\cdot\text{s}/\text{cm}^5$). Задължителни допълнителни условия са: А/ Наличие на поне 1 сегментен дефект в перфузията от V/Q сцинтиграфия или КАТ-пулмоангиография; Б/ Нормално пулмо-капилярно налягане (wedge-pressure); В/ Отсъствие на клинично-лабораторни данни за друго заболяване, обясняващо находката.

III. ХАРАКТЕРИСТИКА И ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО ХОББ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е често срещана, предотвратима и лечима болест, характеризираща се с персистиращи респираторни симптоми и обструкция на дихателните пътища и/или алвеоларни увреждания, обичайно причинени от значима експозиция на вредни частици или газове.

Най-честите респираторни симптоми са задух, кашлица и/или експекторация.

Пациентите подценяват тези симптоми.

Основни рискови фактори за ХОББ са тютюнопушенето, експозицията при изгаряне на биомаса и замърсяването на въздуха. Предразполагащи фактори са генетични аномалии, дефекти в развитието на белите дробове и бързото стареене. В протичането на ХОББ има периоди на остро влошаване на респираторните симптоми, наречени екзацербации. При повечето пациенти ХОББ е свързана със значими съпътстващи хронични болести, които повишават морбидността и морталитета.

Бронхиалната астма е рисков фактор за развитието на въздушна обструкция и ХОББ.

В света от ХОББ за засегнати над 300 млн болни, като честотата според различни автори варира от 6 до 10%. Проведено в България проучване, установява честота на ХОББ в Плевенския регион около 15%.

ХОББ е сред водещите причини за болестност и смъртност в света и води до значителна и нарастваща социална и икономическа тежест. Предвижда се от шеста водеща причина за смъртност през 1990 г. ХОББ ще бъде трета през 2020 г. и четвърта през 2030 г. Очаква се през 2030 г. ХОББ да бъде седма причина за преждевременна смъртност и инвалидност в света спрямо дванадесета позиция през 1990 г. ХОББ е причина за 56% от разходите за респираторни заболявания в Европейския съюз (38,6 милд. евро).

Критерии за поставяне на диагнозата

ХОББ трябва да се подозира при всички пациенти с оплаквания от задух, хронична кашлица и/или експекторация и данни за експозиция на рискови фактори. За потвърждаване на диагнозата е необходимо провеждане на функционално изследване на дишането (спирометрия) с бронходилататорен тест. Съотношение на ФЕО1/ФВК

<0.70 след бронходилатация потвърждава диагнозата. Спирометрията е най-възпроизводимото и обективно измерване на въздушната обструкция.

1. Диференциална диагноза

Диференциалната диагноза на ХОББ на първо място трябва да включва бронхиална астма. При някои пациенти с хронифицирала астма разграничаването на двете състояния не е възможно със сегашните диагностични методи и се приема, че те съществуват едновременно. При тези пациенти лечението е подобно на това при астма. В диференциално диагностичен план трябва да се обмислят и следните заболявания: застойна сърдечна недостатъчност, бронхиектатична болест, туберкулоза, облитериращ бронхиолит и дифузен панбронхиолит. Класификация на тежестта на обструкцията на въздушните пътища, базирана на стойностите на ФЕО1 след бронходилатация:

При пациенти с ФЕО1/ФВК <0.70

GOLD 1: лек ФЕО1 $\geq 80\%$ от предвиденото

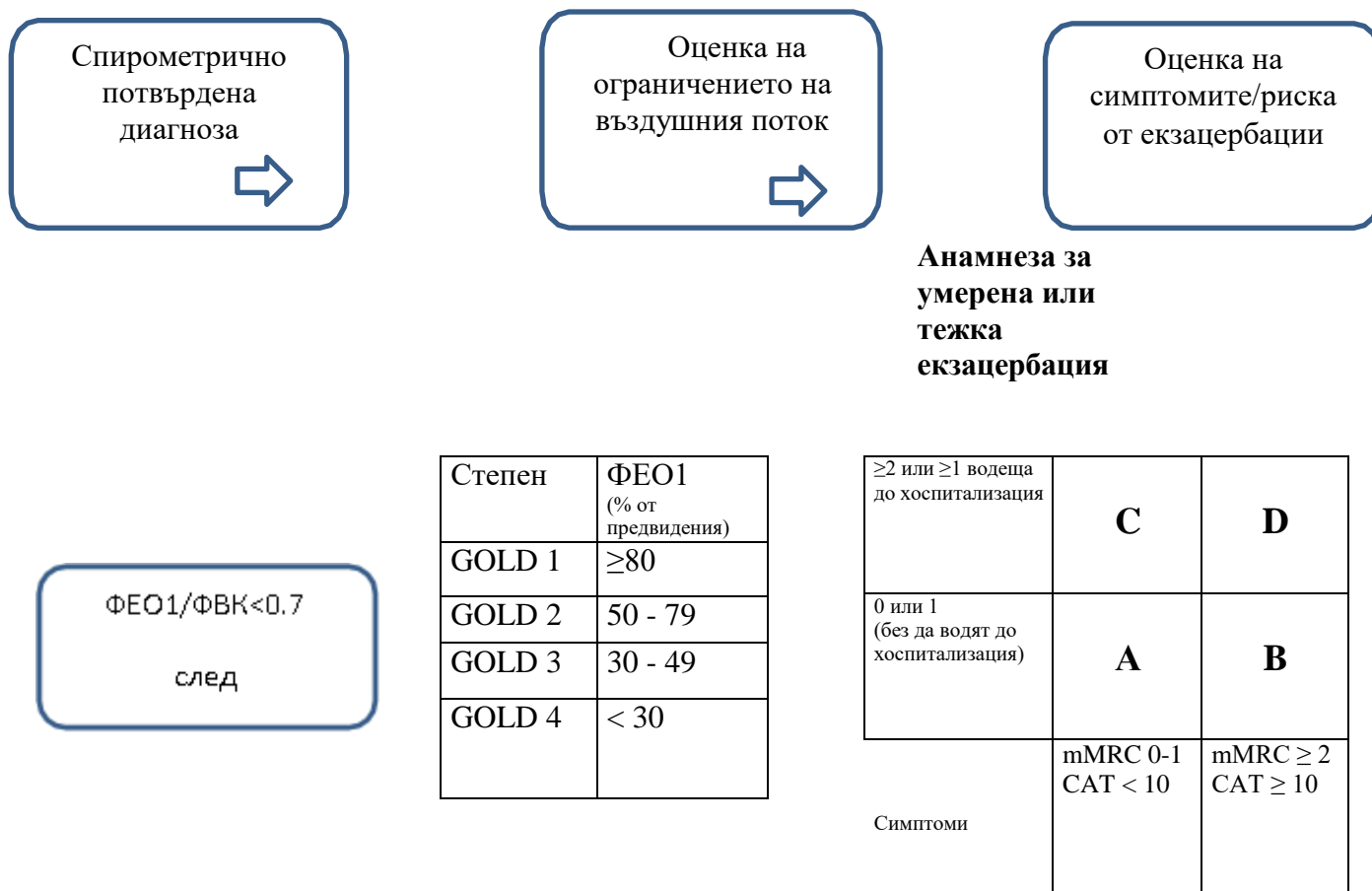
GOLD 2: умерен $50\% \leq \text{ФЕО1} < 80\%$ от предвиденото

GOLD 3: тежък $30\% \leq \text{ФЕО1} < 50\%$ от предвиденото
 GOLD 4: много тежък $\text{ФЕО1} < 30\%$ от предвиденото

2. Оценка на симптомите

Достъпен инструмент за измерване на задуха е скалата Modified British Medical Research Council (mMRC). Тя корелира добре с другите инструменти за измерване на здравния статус и е предиктор за риска от смърт. За цялостна оценка на симптомите се препоръчват COPD Assessment Test (CAT™) и COPD Control Questionnaire (The CCQ©).

Комбинирана схема за оценка



Фиг.1 Комбинирана схема за оценка на пациента с ХОББ. GOLD – Глобална инициатива за ХОББ; ФЕО1 – форсиран експираторен обем за 1 секунда; ФВК – форсиран витален капацитет; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™

3. Терапия за превенция и поддържаща терапия

- Спирането на тютюнопушенето е ключово
- Фармакологичната терапия може да намали симптомите на ХОББ, както и честотата и тежестта на екзацербациите и да подобри здравния статус и толеранса към физическо натоварване
- Всеки фармакотерапевтичен режим трябва да бъде индивидуализиран и воден според тежестта на симптомите, риска от екзацербации, страничните действия, коморбидностите, наличието на лекарствени продукти и цената им, както и от

отговора на пациента, предпочианията му и способността да използва различни устройства за инхалиране.

- Инхалаторната техника трябва да се оценява редовно.
- Противогрипната ваксинация намалява честотата на инфекциите на долните дихателни пътища.
- Пневмоковатата ваксинация намалява инфекциите на долните дихателни пътища.
- Белодробната рехабилитация подобрява симптомите и качеството на живот.
- При пациентите с тежка хронична хипоксемия в покой, продължителната кислородотерапия подобрява преживяемостта.
- При пациенти с тежка хронична хиперкапния и анамнеза за хоспитализация за остра дихателна недостатъчност, продължителната неинвазивна вентилация може да намали морталитета и да предотврати ре-хоспитализацията.
- При определени пациенти с напреднал емфизем рефрактерен на оптимизирани медицински грижи, хирургичните и бронхоскопски интервенции може да са полезни.

4. Основни групи лекарствени продукти, препоръчвани при стабилна ХОББ

Бронходилататори

Лекарствени продукти, които повишават ФЕО1 или променят други спирометрични параметри, обикновено като въздействат на гладката мускулатура, се наричат бронходилататори. Те облекчават издишването, намаляват динамичната хиперинфляция в покой и при физическо усилие, подобряват физическия капацитет. Могат да се прилагат като лекарствен продукт, който се използва само при нужда или като контролер. При лечение на стабилна ХОББ се предпочита инхалаторната терапия. Изборът между β_2 -агонисти, антихолинергици, теофилин или комбинирана терапия зависи от индивидуалния отговор на пациента и от степента на сътрудничество при лечението.

β_2 -агонисти

- кратко действащи β_2 -агонисти (Б2АКД): *Salbutamol, Fenoterol*
- дълго действащи β_2 -агонисти (Б2АДД): *Salmeterol, Formoterol, Indacaterol, Vilanterol, Olodaterol*

Основното действие на β_2 -агонистите е да релаксират гладката мускулатура, като стимулират β_2 -адренергичните рецептори с повишаване на цикличния АМФ. Продължителността на действие на β_2 -агонистите е средно между 4 и 6 часа.

Употребата - редовно или при нужда, на Б2АКД подобрява ФЕО1 и облекчава симптомите. Препоръчително е извън екзацербация да се приемат при нужда. Употребата на Б2АКД във високи дози при пациенти, които вече приемат лекарствени продукти, съдържащи Б2АДД, не се препоръчва поради възможните странични действия, липсата на доказателства за ефективност и риска от развитие на тахифилаксия.

Б2АДД значително подобряват ФЕО1, диспнеята, качеството на живот, намаляват честотата на екзацербациите, но не повлияват на скоростта на снижаване на белодробната функция и смъртността. *Salmeterol* понижава честотата на хоспитализациите. *Indacaterol, Vilanterol* и *Olodaterol* са β_2 -агонисти с 24 часово действие, еднократен прием, с добър ефект върху диспнеята, здравословното състояние, честотата на екзацербациите, с добър профил на безопасност. Бронходилаторният ефект е значително по-ефективен в сравнение с *Formoterol* и *Salmeterol*, и подобен на този, на *Tiotropium*.

Предозирането с β_2 -агонисти може да доведе до синусова тахикардия, тремор, особено при по-възрастни пациенти, рядко хипокалиемия (при едновременно приемане с тиазидни

диуретици).

Антихолинергици

- кратко действащи антихолинергици (АХКД): *Ipratropium bromide*
- дълго действащи антихолинергици (АХДД): *Tiotropium bromide*, *Glycopyrronium bromide*, *Umeclidinium bromide*, *Aclidinium bromide*

Антихолинергиците блокират ацетилхолиновия ефект на мускариновите рецептори, като променят предаването на нервните импулси в преганглионарните връзки. *Tiotropium* проявява фармако-кинетична селективност по отношение на М1 и М3 рецепторите. Средната продължителност на действието за *Acclidinium* достига до 12 часа, а за *Tiotropium*, *Umeclidinium* и *Glycopyrronium* достигат до 24 часа. *Tiotropium* намалява екзацербациите и свързаните с тях хоспитализации, подобрява симптоматиката и общото здравословно състояние, допринася за ефективността на

белодробната рехабилитация, но не оказва влияние върху скоростта на снижаване на белодробната функция и риска от сърдечно-съдово заболяване. *Aclidinium*, *Glucopyrronium* и *Umeclidinium* са с подобни характеристики. Антихолинергиците са с добър профил на безопасност, ниска абсорбция, което намалява проявата на системните ефекти. Най-честите странични ефекти са сухота и/или метален вкус в устата. Избягват се при пациенти с глаукома и простатна хиперплазия.

Б2АДД и АХДД са предпочитани в сравнение с краткодействащите лекарствени продукти с изключение за пациентите с рядко изявяващ се задух.

При пациентите с ХОББ началната терапия може да включва един или два дългодействащи бронходилататори. При пациенти с персистиращ задух лекувани до момента с един бронходилататор, трябва да бъде включен втори такъв.

Метилксантини

Те действат като неселективни фосфодиестеразни инхибитори.

При употребата на *Theophylline* е установено подобряване функцията на инспираторната мускулатура. Клирънс на лекарствен продукт се забавя с напредване на възрастта. Добавянето на *Theophylline* към терапията със *Salmeterol* води до по-значимо подобряване на на ФЕО1 и задуха, отколкото монотерапия само със *Salmeterol*. Ниските дози на *Theophylline* намаляват честотата на екзацербациите, но не повишават пост-бронходилататорните функционални показатели. Токсичността е дозо-зависима, с малка терапевтична ширина, а най-добър ефект се наблюдава при високи дози, близки до токсичните. Могат да се наблюдават пристъпи от аритмии, припадъци тип „grand mal”, главоболие, безсъние и гадене, реакции с други лекарствени продукти (дигиталис).

Комбинирани лекарствени продукти

- комбинирани дълго действащи β_2 -агонисти с дълго действащи антихолинергици: *Glycopyrronium / Indacaterol*, *Umeclidinium/Vilanterol*, *Tiotropium/Olodaterol*, *Aclidinium/Formoterol*, *Glycopyrronium/Formoterol*
- комбинирани дълго действащи β_2 -агонисти с инхалаторни кортикостероиди – *Budesonide/ Formoterol*, *Fluticasone propionate/Salmeterol*, *Fluticasone furoate/Vilanterol*, *Beclomethasone dipropionate/Formoterol*, *Fluticasone propionate/formoterol*, *Mometasone/Formoterol*

Редовния прием на комбинираните лекарствени продукти, съдържащи инхалаторни кортикостероиди, води до подобряване на симптоматиката, белодробната функция, качеството на живот и намалява честотата на екзацербациите при пациенти с FEV1 < 60% от предвидената стойност, но не повлиява смъртността и скоростта на снижаване на FEV1 в дългосрочен аспект. Приемът на ИКС води до повишен риск от развитие на пневмонии. Няма

категорини данни за негативно влияние върху костната плътност.

Продължителната монотерапия с ICS (инхалаторни кортикостероиди) не се препоръчва.

Комбинираните дълго действащи β_2 -агонисти с инхалаторни кортикостероиди са по-ефективни, отколкото терапията с тези лекарствени продукти по отделно, поради синергичния

фармакологичен ефект, който проявяват. Проучвания от последните години са показали, че броят на еозинофилите в кръвта (приета е граница от > 300 клетки/ μl) е предиктивен фактор за ефекта на ИКС в посока намаляване на екзацербациите.

- Тройни комбинации в едно устройство – ИКС + Б2АДД + АХДД : *Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol*, *Beclomethasone dipropionate/ Formoterol/ Glycopyrronium*

Тройната комбинация подобрява белодробната функция, симптомите и предотвратява екзацербациите. Ефектите са по-отчетливи при симптомни пациенти, ФЕО1 $<50\%$ и анамнеза за екзацербации.

Системни (орални и парентерални) кортикостероиди - *Methylprednisolone, Prednisone*.

Не са подходящи за продължително лечение на пациентите с ХОББ, поради редица странични ефекти при употребата им- стероидна миопатия (която включва мускулна слабост, понижени функционални възможности, дихателна недостатъчност при пациенти с тежка ХОББ), остеопороза, стероиден диабет, хипертония, стомашно-чревни кръвоизливи и др.

Фосфодиестераза-4- инхибитори (ФД4И) - *Roflumilast*

Подтискат възпалението чрез инхибиране на разграждането на интрацелуларния цикличен аденозин монофосфат (цАМФ). Еднократния дневен прием осигурява индиректна бронходилатация и подобрява FEV1, намалява средно тежките и тежките екзацербации. ФД4И трябва да се комбинират с поне един Б2АДД. Най-честите странични ефекти са: загуба на апетит, гадене, коремни болки, диария, нарушения в съня, главоболие, загуба на тегло (средно 2 кг по време на проследяването), които обикновено са преходни. На пациенти с депресия ФД4И се предписват с повишено внимание, а комбинацията с *Theophylline* не е удачна.

Началната и последваща фармакологични терапии са представени на Табл.1 и Табл.2

Допълнителни лекарствени продукти

- Ваксини

Препоръчват се убити или живи, инактивирани ваксини, които са по-ефективни, особено при възрастни хора. Пневмококовата полизахаридна ваксина се препоръчва за пациенти над 65 година възраст с ФЕО1 $< 40\%$ от предвидената стойност.

- Терапия с Alpha-1 Antitrypsin:

Поради високата си цена, лекарствения продукт е показан за млади пациенти със значителен alpha-1 antitrypsin дефицит и доказан емфизем.

- Антибиотици:

В последни клинични проучвания и проследявания се установява леко понижаване в честотата на екзацербациите при пациенти с ХОББ, които се преминали антибиотична профилактика. Продължителното (една година) прилагане на азитромицин и еритромицин намалява екзацербациите. Въпросът за колонизацията на пациентите с ХОББ все още е дискусабилен, но поради страничните ефекти на антибиотиците и опасността от развитие на резистентни микроорганизми, антибиотичната профилактика не се прилага

масово.

- Статини: не предотвратяват екзацербациите при пациенти с повишен риск за екзацербации.
- Муколитици:

Полза от муколитиците (ердостеин, карбоцистеин, N-ацетилцистеин) биха имали пациенти с обилни, трудно оделящи се храчки. Препоръчва се да бъдат добавяни периодично към терапията, а не като постоянен лекарствен продукт.

- Имуномодулатори/ имуностимулатори

Изполването на имуномодулатори/ имуностимулатори при пациенти с ХОББ води до понижаване на честотата и тежестта на екзацербациите. Необходими са допълнителни проучвания за дългосрочните ефекти от тази терапия.

- Противокашлични:

Кашлицата, която понякога е притеснителен симптом при ХОББ, има значителен защитен ефект. Не се препоръчва употребата на противокашлични лекарствени продукти при стабилна ХОББ.

- Вазодилатори:

Повишеното интрапулмонално налягане при пациенти с ХОББ, се свързва с по-лоша прогноза. Хипоксемията на пациенти с ХОББ се дължи на нарушеното съотношение вентилация-перфузия. Прилагането на NO като вазодилатор, би задълбочило хипоксемията, защото допълнително нарушава съотношението вентилация-перфузия.

- Опиати:

Показни са за лечение на тежка диспнея, приложени орално или парентерално. Стои отворен въпросът дали биха били също толкова ефективни, при прилагане чрез небулизация.

Отказване от тютюнопушенето

Отказване от тютюнопушенето се явява една от първите стъпки при лечението на ХОББ. Зависимостта към тютюн и тютюневи изделия е хронично състояние, което изисква непрекъсната терапия докато се постигне продължителна или трайна абстиненция. Лекарствени продукти от първа линия при отказване от тютюнопушене са: varenicline, bupropion SR, никотинови дъвки, никотинови инхалери, назални спрейове и лепенки.

При липса на контраиндикации при пациента се предписва поне един от лекарствените продукти. Към програмата за отказване от тютюнопушенето може да се добави посещение при психотерапевт или социални групи, за взаимоподкрепа при отказване от тютюнопушенето. Програмите за отказване от тютюнопушенето биха били от полза и за намаляване на честотата и на някои извънбелодробни болести, при които тютюнопушенето също е доказано като рисков фактор.

Белодробна рехабилитация

Белодробната рехабилитация е комплексен интервенционален подход при лечението на ХОББ, която включва, но не се ограничава до физическо трениране, апаратни методи, обучение на пациентите и поведенческа промяна. Доказано е, че белодробната рехабилитация подобрява функционалния капацитет и намалява

диспнеята, освен това снижава броя на хоспитализациите, болничния престой и склонността към депресия при пациентите, подобрява качеството на живот и повишава на преживяемостта (1,2). Следователно белодробната рехабилитация е един от най-ефективните нефармакологични подходи при лечение на ХОББ

ХОББ е прогресивна болест, която постепенно влошава здравословното състояние, като симптоматиката и честотата на екзацербациите се увеличава, което води и до повишен риск

от летален изход. Палиативните грижи (в дома, в болница или хоспис) са важна част от цялостния подход към пациентите с ХОББ, но те са по-трудно достъпни (сравнени с достъпа до палиативните грижи за пациентите с белодробен карцином).

Кислородотерапия

Продължителния прием на кислород (> 15 часа дневно), при пациенти с хронична дихателна недостатъчност (ХДН) води до повишена преживяемост.

Кислородотерапията е показана за пациенти, които са с:

- $PaO_2 \leq 7.3$ kPa (55 mmHg) или $SaO_2 \leq 88\%$, с/ без хиперкапния, потвърдена двукратно през интервал от 3 седмици.
- PaO_2 между 7.3 kPa (55 mmHg) и 8.0 kPa (60 mmHg), или при SaO_2 88%, ако има данни за белодробна хипертония, отоци по крайниците при застойна сърдечна недостатъчност или полицитемия (хематокрит > 55%).

Препоръчването на кислородотерапия се базира на PaO_2 или ниски стойности на сатурацията, които са двукратно изследвани през интервал от 3 седмици. При пациенти не отговарящи на посочените критерии, не се препоръчва кислородотерапия в дома.

Внимателно трябва да се преценят и съпътстващите заболявания и състояния, които водят до нарушена доставка на кислорода в клетките (анемия, сърдечно-съдово заболяване).

Неинвазивна вентилация

Неинвазивната вентилация (Non-invasive ventilation- NIV) се използва все по- често при пациенти със стабилна много тежка ХОББ. Комбинацията NIV и продължителна кислородотерапия са удачни само при част от пациентите, особено тези, които имат изразена хиперкапния, като подобрява преживяемостта, но не оказва влияние на качеството на живот. При пациентите с ХОББ и обструктивна сънна апнея (ОСА) се подобрява преживяемостта, работата на дихателната мускулатура, намалява се риска от хоспитализации и необходимостта от обем-редуциращи хирургични процедури.

Обем-редуциращи хирургични процедури (Lung volume reducing surgery LVRS)

Подходящи за тази процедура са пациенти, които имат изразен емфизем, предимно в горните лобове и нисък двигателен капацитет, въпреки белодробната рехабилитация. При тях LVRS подобрява преживяемостта. Големи були в белия дроб могат да се отстранят по хирургичен път.

Белодробна трансплантация

Не е широко разпространена, поради малкия брой донори и високите разходи.

Най-честите усложнения са остро отхвърляне на трансплантанта, облитериращ бронхиолит, опортюнистични инфекции. Критерии за пациенти подходящи за белодробна трансплантация са: BODE индекс 7-10, и поне един от следните -

екзацербация с остра хиперкапния $PaCO_2 > 6.7$ kPa (50 mmHg), белодробна хипертония, $FEV_1 < 20\%$ с $DLCO < 20\%$ или емфизем, засягащ целия белодробен паренхим.

Поведение при стабилна ХОББ

В табличен вид са предствени началните средства на избор за лечение, според тежестта на болестта:

Табл.1 Започване на фармакологично лечение. Б2АКД- β2- агонист с кратко действие;

Започване на фармакологично лечение		
≥2 умерени екзацербации или ≥1 довела до хоспитализация	Група С АХДД	Група D АХДД или Б2АДД + АХДД* или Б2АДД + ИКС**
0 или 1 умерена екзацербация (без да е довела до хоспитализация)	Група А Бронходилататор	Група В Б2АДД или АХДД
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
		* При изразени симптоми, напр. CAT>20 ** При еозинофили в кръвта ≥300 кл./μL

Б2АДД- β2- агонист с дълго действие; АХКД- антихолинергик с кратко действие; АХДД- антихолинергик с дълго действие; ИКС- инхалаторен кортикостероид; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™

Последващо фармакологично лечение

1. Продължете първоначалното лечение, ако има адекватен отговор

2. Ако няма:

- ✓ Преценете кое преобладава - задуха или екзацербациите. Ако са налице и двете, насочете се към екзацербациите
- ✓ Поставете пациента на мястото в таблицата, съответстващо на настоящето му лечение и проверете индикациите

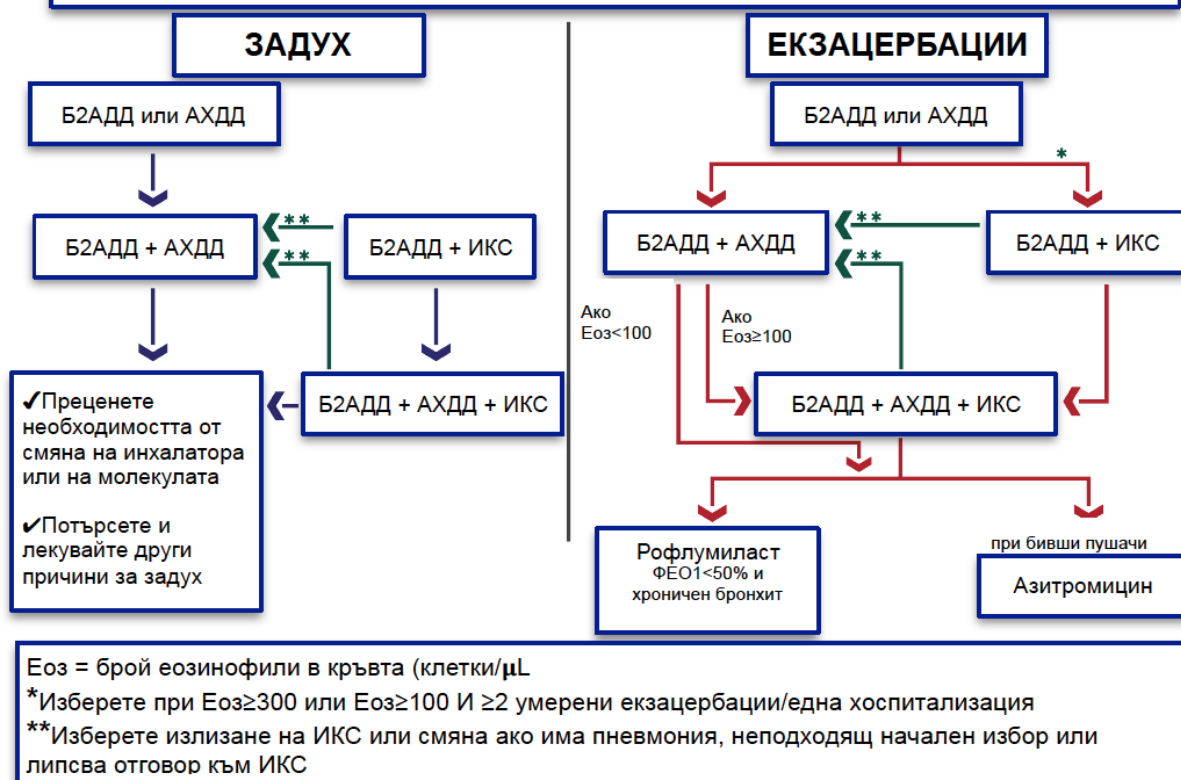


Табл.2 Последващо фармакологично лечение Б2АДД- β2- агонист с дълго действие; АХКД- антихолинергик с кратко действие; АХДД- антихолинергик с дълго действие; ИКС- инхалаторен кортикостероид;

5. Лечение на ХОББ екзацербация

Пациентът трябва да се оцени дали е подходящ за амбулаторни или болнично лечение.

Критерии за болнично лечение: значително засилване на оплакванията, особено на диспнеята; тежка форма на ХОББ; поява на нов симптом/оплакване (цианоза, периферни отоци); неуспех от амбулаторното лечение; тежки придружаващи заболявания; чести екзацербации; възрастен пациент.

Критерии за лечение в Интензивен сектор/отделение: тежка диспнея, неповлияваща се от първоначално назначената терапия; промяна в менталния статус (объркване, летаргия, кома); персистираща или задълбочаваща се хипоксемия ($PaO_2 < kPa, 40 \text{ mmHg}$) и/или тежка/влошаваща се респираторна ацидоза ($pH < 7.25$) въпреки кислородотерапията и неинвазивната вентилация; необходимост от инвазивна механична вентилация; хемодинамична нестабилност.

Поведение при тежка, но незастрашаваща живота екзацербация:

- Оценка на тежестта на симптомите, кръвните газове и рентгенографския образ.
- Подаване на кислород и неколккратно проследяване на кръвните газове.

- Бронходилатация: увеличаване дозата и честотата на прием на Б2АКД; комбиниране на Б2АКД с АХКД. Използване на спейсъри.
- Прилагане на кортикостероид (орално или перентерално).
- Лечение с антибиотици, при наличие на насложена бактериална инфекция.
- Прилагане на неинвазивна механична вентилация.
- Да се следят през цялото време: прием на храна и течности; прилагане на хепарин или нискомолекулен хепарин; лекуване на придружаваща патология- сърдечна недостатъчност, аритмия; наблюдение на пациента.

IV. ПРАВИЛА ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ ХРОНИЧНИ ГНОЙНИ БОЛЕСТИ НА БЕЛИЯ ДРОБ (CSLD) И БРОНХИЕКТАЗИИ ХРОНИЧНИ БОЛЕСТИ НА БЕЛИЯ ДРОБ (empyema, lung abscess, bronchiectasis, and to a less often necrotizing pneumonia)

Мнозина пациенти с CSLD остават недиагностицирани и нелекувани, рискуват преждевременно и ускорено увреждане на белия дроб. Тази методика представя препоръки за диагностика и терапия на CSLD / бронхиектазии (несвързани с муковисцидоза, CF) при възрастни в България.

Базира се на опита от по-рано използвани насоки и дефиниции в световната литература и осигурява общ преглед, насочен към основна и вторична грижа и не е предназначен за индивидуализирани специализирани грижи. Както при всички насоки, ръководството не замества разумната клинична преценка, особено когато се разглеждат такива фенотипично-хетерогенни състояние като бронхиектазиите.

Препоръките се основават на наличните доказателства. Използвани са принципите на основана на доказателства медицина и ревизирият подход към разработването на насоки (GRADE) за категоризиране на препоръките в: силна, слаба или без конкретна препоръка.

1. ЦЕЛИ

1. Повишаване на осведомеността за CSLD / бронхиектазии при деца и възрастни;
2. Поощряване на по-ранна и подобрена диагностика и контрол на CSLD / бронхиектазии;
3. Представите актуализирана насока, свързана със страната ни;
4. Намалване на симптомите при гнойните болести и предотвратяване на екзацербациите;

2. КОНТЕКСТ (ПРЕДИСТОРИЯ) НА CSLD

Има оскъдни данни за честотата и разпространението на CSLD. Наскоро публикувани данни за годишна хоспитализация на бронхитектази в България като основна диагноза показват повишение между 2000 и 2018 (съответно 14 до 21 на 100 000 население). Нарастващата тенденция е световен феномен, като някои държави съобщават за смъртни случаи дори в детска възраст и нарастващото поскъпване на икономическите разходи. Последните данни за възрастна хоспитализирана кохорта от страната съобщават, че 34.2% от кохортата са починали (през следващите 5-10 години) на средна възраст 42.5 години.

Бронхиектазите могат да бъдат неправилно диагностицирани заедно с други хронични респираторни заболявания. При настоящите прогнози се увеличава смъртността при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и бронхиектазии (коэффициент на риск = 2.54). От 29 до 50% от хората с ХОББ и до 40% от новопостъпилите пациенти с трудно контролируема астма и хронична кашлица имат бронхиектази. Вероятно е много от хроничните респираторни симптоми, дължащи се на CSLD, да останат недиагностицирани. Също така, усложненията и съпътстващите заболявания, свързани с бронхиектазите, се простират отвъд дихателната система и включват кардио-и психологични ефекти.

3. ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ТЕХНИТЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

Дефинициите на CSLD/бронхиектазии - емпиема, белодробния абсцес и бронхиектазиите са признати клинични единици, свързани с гнойни секрети. Симптомите и / или признаците при бронхиектазиите включват рецидивираща (> 3 епизода) влажна или продуктивна кашлица, всяка с продължителност > 4 седмици, със или без други характеристики, включително диспнея при натоварване, симптоми на свръхчувствителност на дихателните пътища, рецидивиращи инфекции на долните дихателни пътища (включително пневмония), барабанни пръсти, хиперинфляция и деформация на гръдната стена. Диагнозата бронхиектазии се определя като хронично респираторно заболяване, характеризиращо се с клиничен синдром на кашлица, храчки и бронхиална инфекция, рентгенологично анормална и постоянна/необратима дилатация на бронхите. Основава се до голяма степен на данните от сканиране на белия дроб при високоефективна компютърна томография (HRCT). Целта е подобряване на качеството на живот и спиране на развитието на заболяването, като се редуцира кашлица, производство на храчки, задух, умората, хемоптизата, гръдната болка.

Препоръка-1

- 1а. Бронхиектазиите са клиничен синдром със симптоми и / или признаци от Каре-1 и наличие на характерни рентгенографски характеристики от компютърна томография с висока резолюция на гръдния кош (с-HRCT).
- 1б. CSLD е клиничен синдром със симптоми и / или признаци, очертани в Каре-1, но които нямат образната диагноза на бронхиектазии.

Каре-1

Повтарящи се (> 3) епизода с влажна или продуктивна кашлица, всяка с продължителност > 4 седмици, с или без други характеристики, напр. диспнея с натоварване.

- симптоми на хипер чувствителност на дихателните пътища,
- повтарящи се инфекции на белия дроб,
- барабанни пръсти,
- свръх раздуване на белия дроб или деформация на гръдната стена.

СТЕПЕН-силна

4. ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ПАЦИЕНТ С CSLD / БРОНХИЕКТАЗИИ

Радиология

- Извършване на базова рентгенография на гръдния кош при пациенти със съмнение за CSLD / бронхиектазии.
- Извършване на компютърна томография с тънък участък сканиране (СТ), за да се потвърди диагнозата бронхиектазии, когато се предполага клинично.
- Извършване на базово изследване по време на клинично лечение и стабилно заболяване, тъй като това е оптимално за диагностика и серийно сравнение.

Златен стандарт остава диагностичен с-HRCT. Въпреки това, с-HRCT, реконструиран от мулти- детекторно (MDCT) сканиране, е значително по-чувствителен от конвенционалния с-HRCT.

Препоръка-2

- 2а. Пациенти със симптоми и / или признаци, предполагащи бронхиектазии, изискват с-HRCT за потвърждаване на диагнозата и за оценка на тежестта и степента на бронхиектазии.
- 2б. MDCT сканиране с HRCT реконструкция е предпочитаната техника за диагностициране на бронхиектазии.

СТЕПЕН -силна; Доказателство - Умерено

Етиология

Описани са редица причинни и свързани фактори за CSLD / бронхоектазии:

- Вродени причини (напр. Monier-Kuhn, синдром на Young);
- ХОББ / пушене;
- Мукоцилиарна дисфункция (напр. първична цилиарна дискинезия);
- Муковисцидоза;
- Имунен дефицит (първичен или вторичен, напр. Хипогамаглобулинемия, трансплантация на бял дроб и костен мозък, злокачествено заболяване, HIV / СПИН);
- Пулмонарна фиброза и пневмокониоза (напр. силикоза) - причинява тракционни бронхоектазии;
- Пост-обструктивен (например чуждо тяло);
- Пост-инфекциозни (напр. туберкулоза, аденовирус, рецидивираща пневмония);
- Периодична аспирация на малък обем (от секреция на горните дихателни пътища или стомашно съдържание);
- Системни възпалителни заболявания (напр. Ревматоиден артрит, саркоидоза).

Идентифицирането на причината и тежестта на заболяването може да повлияе на контрола и интензивността на лечението. Препоръчват се изследвания за специфични причини за CSLD / бронхоектазии, въпреки че много пациенти нямат идентифицирана етиология. Бронхоскопията обикновено е показана при трудно отхрачване и локализирано заболяване. Като се имат предвид последиците от бронхоектазиите за контрола на хора с ХОББ, е включена нова препоръка.

Препоръка-3

Да се помисли за с-НRCТ при възрастни с ХОББ и ≥ 3 екзацербации годишно, много тежко заболяване (FEV1, <30% от предвиденото или изискващи домашна кислородотерапия) или чиято храчка съдържа организми, които са нетипични за ХОББ или нетуберкулозни микобактерии (NTM).

СТЕПЕН - ниска; Доказателство-ниско

Тежест

В допълнение към рутинните клинични данни (кашлица, храчки, степен на обостряне, благополучие и др.) и радиационна оценка, обективни тестове предоставят информация за тежестта на заболяването и прогнозата.

Белодробна функция: Въпреки че спирометрията е класически обструктивна, се признава и рестриктивен модел. Измерванията на спирометрията и обема на белите дробове трябва да се оценяват при диагноза и спирометрия, извършена при всеки преглед, въпреки че те могат да бъдат относително нечувствителни при леки заболявания. Може да настъпи ускорено влошаване на белодробната функция. Ако серийните измервания на белодробната функция показват прогресия на заболяването, се препоръчва преоценка на терапията. При възрастни с умерено тежка бронхоектазия рискът от смъртност е свързан със степента на увреждане на белодробната функция. Други оценки, включително сложна белодробна функция и 6-минутни тестове за ходене, понякога се използват за определяне на функционално увреждане.

Микробиология: Микробиологичното изследване на дихателните пътища помага за антибиотичната терапия при CSLD / бронхоектазии, особено ако има влошаване или неадекватен отговор на текущото лечение. При възрастните преобладават *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) и нетипизирани *Haemophilus influenzae* (NTHi). Около 25-45% от пробите от дихателните пътища не показват развитие на патогенни бактерии. Тъй като заболяването

прогресира, микробиозата се променя, често с поява на Ра при по-напреднало заболяване и прогнозиране на по-лоша прогноза. Видовете *Aspergillus* и nontuberculous mycobacteria (NTM) се откриват при някои възрастни с бронхиектазии, въпреки че тяхната патогенна роля е несигурна. Въпреки това, NTM е замесен в екзацербации и влошаване на белите дробове. Нови са диагностичните и класификационни насоки за аспектите, свързани с аспергилоза. Молекулярните и секвениращи базирани изследвания са показали изобилието (до 83%) на анаеробни бактерии и сложността на белодробната микробиома, но клиничните последици остават несигурни. В същото време при възрастни човешкият Т-клетъчен лимфотрофичен вирус (HTLV) -1 се свързва с повишен риск от развитие на бронхиектазии и с по-лош резултат.

Други тестове: Белодробна артериална хипертония усложнява тежките бронхиектазии. При напреднало заболяване, хроничната или нощна хипоксемия са често срещани и при избрани пациенти се изисква кръвно-газов анализ от артериална кръв, ехокардиограма и кислородна оценка.

Препоръка-4

Проучването на по-нататъшна история за конкретни основни причини може да определи последващо клинично-диагностично търсене и контрол. Историята трябва да включва:

- Анамнеза, предполагаща кистозна фиброза (фамилна анамнеза, панкреатит, хронични стомашно-чревни симптоми, мъжко безплодие);
- Основен имунен дефицит или цилиарна дискинезия (повтарящи се синусити, екстрапулмонални инфекции, включително изписване на ушите и тежък дерматит и мъжко безплодие);
- Повтаряща се аспирация (кашлица и / или задавяне с храна / храна, след бариатрична хирургия, може да бъде окултна);
- Вдишване на чуждо тяло;

СТЕПЕН-силна; Доказателство-Умерено

Препоръка-5

Справка или извършване на основни изследвания:

Минималните изследвания са:

- Пълна кръвна картина и основни имуноглобулинови класове G, A, M, E;
- Тест за изпотпяване при избрани възрастни;
- Култивиране на секрети на дихателните пътища, включително специализирани култури за микобактерии, особено NTM при пациенти, отделящи храчки;
- Спирометрия и обем на белите дробове;
- Серология за *Aspergillus*;

Допълнителни изследвания:

- Издишан фракционен назален азотен оксид, четкова биопсия за изследване на подвижност на назални цилиарни клетки и / или генетично изследване за първична цилиарна дискинезия;
- Изпитване на пот и / или удължено тестване на мутации на гена CFTR (възрастни на възраст <50 години или при такива с епизоди на панкреатит, обструкция на червата, топлинна прострация и при пациенти със съпътстващо чернодробно заболяване или мъжко безплодие)
- Бронхоскопия при съмнени за чужди тела, аномалии на дихателните пътища и необходимост от проби за микробиологично изследване на респираторни патогени, включително микобактерии;
- Оценка за аспирация (първична или вторична);
- Допълнителни имунологични тестове (функционални тестове за неутрофили и подгрупи на

- лимфоцити, подкласове IgG, реакции на антитела към ваксини);
 - ХИВ, Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1);
 - Ехокардиограма, особено когато има съмнение за белодробна хипертония;
- СТЕПЕН-силна; Доказателство - Умерено**

Препоръка-6

Потърсете допълнителна история, за да определите маркери за тежест, въздействие на заболяването, съпътстващи заболявания и модифицируеми рискови фактори. Историята трябва да включва: честота на екзацербации и хоспитализации, степен на ограничаване на усилието, излагане на тютюнев дим и други замърсители, история на детството и жилище. **СТЕПЕН - силна; Доказателство - ниска**

Контрол

Ранното и ефективно проследяване намалява краткосрочната и дългосрочната заболеваемост. При подходящо лечение, белодробната болест, усложняваща първичния имунодефицит, не трябва да се влошава. По-голямата продължителност на хронична продуктивна кашлица е свързана с по-лоша функция на белия дроб.

Препоръка-7

Целта е да се оптимизира общото благосъстояние, контрола на симптомите, белодробната функция, качеството на живот (QoL) и да се намали честотата на обостряне и да се предотврати прекомерното намаляване на белодробната функция. Това може да изисква интензивна медицинска терапия.

СТЕПЕН-силна; Доказателство-висока

Обостряния

Екзацербациите влошават QoL, увеличават размера на дихателните пътища и системното възпаление, водят до хоспитализация и са независим предиктор за намаляване на белодробната функция. Симптомите включват > 72 часа усилена кашлица, промяна в храчките (обем, вискозитет, гнойност), задух, хемоптиза и / или конституционно разстройство (неразположение, умора).

Препоръка-8

Разработване на планове за лечение на екзацербации за всеки пациент, свързващи ги с първични здравни грижи и специализирани или болнични съоръжения. Когато е уместно, това включва индивидуализирани и самостоятелни планове за действие за управление.

СТЕПЕН-силна; Доказателство - ниска

1. ТЕРАПИЯ – АНТИБИОТИЦИ

Високите бактериални натоварвания в дихателните пътища на пациенти с CSLD / бронхиектазии са свързани с повишени респираторни симптоми, по-чести обостряния и повишени маркери на възпаление. Следователно, антибиотичната терапия за намаляване на бактериалното натоварване има централна управленска роля.

1. При острите обостряния, в зависимост от тежестта, първоначално се опитват краткосрочните перорални антибиотици и амбулаторните грижи. По-тежките епизоди изискват интравенозни антибиотици, комбинирани с интензивна физиотерапия и други методи за изчистване на дихателните пътища, включително пулверизирана терапия. Въпреки че липсват солидни доказателства, обикновено се препоръчва двуседмичен курс на антибиотици. Отговорът на терапията включва намален обем и гнойност на храчките, както и подобрен характер на кашлицата (влажна до суха или спиране на кашлицата), общо благосъстояние, QoL и маркери на системно възпаление (С-реактивен протеин), микробно

изчистване и връщане към изходното ниво състояние.

2. Изкореняване на *Pseudomonas aeruginosa* - хроничната инфекция с Pa при CSLD/bronhiektazii e свързана с напреднало заболяване и влошаване на клиничните резултати. Малко ретроспективно проучване съобщава, че при първото изолиране, Pa може да бъде ликвидирано с интравенозни антибиотици, последвано от 3-месечна перорална и инхалационна анти-псевдомонална антибиотична терапия. Докато ерадикацията е съпътствана от намалени скорости на обостряне, са необходими допълнителни проучвания, за да се демонстрира някаква продължителна клинична полза.
3. Дългосрочно потискане - целта на дългосрочната перорална или инхалационна антибиотична терапия е да се намали бактериалното натоварване и възпалението на дихателните пътища, когато не е възможно трайно унищожаване на по-ниски респираторни патогени. Изпитания с продължително приложение на перорален бета-лактам и инхалирани антибиотици дават противоречиви резултати за клинична полза, като най-добрите доказателства са предоставени за полза от рандомизирано контролирано проучване (РКИ) върху инхалаторен гентамицин / амикацин. Обратно, последните рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания на макролиди в продължение на 6-24 месеца, докладвани от екзацербациите, са намалени с 33- 64%, а в някои случаи подобрена QoL и белодробна функция. Независимо от това са необходими допълнителни проучвания, за да се установи тяхната цялостна роля и безопасност в CSLD / бронхиектазии, особено по отношение на клиничните последици от развитието на антибиотична резистентност. Макролидите трябва да се избягват при тези, които получават антиаритмични средства от клас IA / III, ако има удължен QTc интервал или като единичен агент, когато се култивират NTM.

Препоръка-9

Избор на антибиотици трябва да е основан на резултатите от микробиологично изследване на секрет от долни дихателни пътища (ДДП) – хрчка, бронхоаспират или бронхоалвеоларен лаваж. Антибиотичният модел трябва да е съобразно клиничната тежест и толерантност на пациента, включително алергия, като по-кратки курсове (<14 дни) са полезни за лечение на пациенти с възрастни бронхиектазии с остро обостряне в сравнение с курсове от 14–21 дни на системна антибиотична терапия.

	Лека до умерена екзацербация (перорална терапия) ^	Умерена до тежка екзацербация (IV терапия) ^
Начална емпирична терапия*	амохуцилин, амохуцилинклавуланат or дохуцилин сiprofloxacин ако има P. aeruginosa (Pa) в последните култури.	ampicillin, cefotaxime or ceftriaxone (amoxicillin, amoxicillin-clavulanate, or cefuroxime) piperacillintazobactam, ticarcillin- clavulanate, or ceftazidime + tobramycin§ при тежкаекзацербация или Pa в последните култури
Специфични патогени &		
<i>H. influenzae</i> <i>β-lactamase-ve</i> <i>β-lactamase +ve</i>	Амохуцилин амохуцилин-клавуланат or дохуцилин	ampicillin (amoxicillin≠) cefotaxime or ceftriaxone (amoxicillinclavulanate or cefuroxime),
<i>S. pneumoniae</i>	Амохуцилин – 14 дни 500 мг 3хдн. или Дохуцилин – 2x100 мг/дн	benzylpenicillin G, ampicillin (amoxicillin)

<i>M. catarrhalis</i>	amoxicillin-clavulanate – 3x625 мг/дн. Clarithromycine – 2x500 мг/дн	cefotaxime or ceftriaxone – 2,0 г/дн (amoxicillinclavulanate, or cefuroxime)
<i>Haemophilus influenzae- beta lactamase negative</i>	Амоxicillin 500mg – 3хдн или Амоxicillin 1,0 гр. 3х дн. или Амоxicillin 3,0 гр. 2х дн. или Дохусуcline 100mg 2х дн. или Ciprofloxacin 500mg или 750mg 2х дн.	Ceftriaxone 2,0 гр. 1хдн (IV)
<i>Haemophilus influenzae- beta lactamase positive</i>	Амоxicillin с Clavulanic acid 625 мг 1 табл. 3хдн. Или Дохусуcline 100mg 2хдн или Ciprofloxacin 500mg or 750mg 2хдн.	Ceftriaxone 2,0 гр. 1хдн (IV)
<i>S. aureus MRSA</i>	Flucloxacillin 500mg 2хдн. Или Clarithromycin 500mg 2хдн. или Дохусуcline 2x100 мг/дн. или Амоxicillin с Clavulanic acid 625 мг. 3хдн.¶	Vancomycin 1 gm 2хдн. или Teicoplanin 400mg 1хдн. или Flucloxacillin 500mg - 4хдн. или Linezolid 600mg 2хдн. ¶
<i>Klebsiella, enterobacter</i>	Ciprofloxacin 500mg или 750mg табл. 2хдн.	Ceftriaxone 2,0 гр./дн I.V.
<i>P. aeruginosa(Pa)</i>	ciprofloxacin 500 мг. 2хдн. (макс. 14 дни)	Ceftazidime – 2,0 гр./дн. I.V. или Piperacillin-tazobactam – 4,5 гр./дн, Ticarcillin-clavulanate 3,1 гр./4х дн. I.V., Ceftazidime + tobramycin; Aztronam – 2,0 гр./дн. I.V. или Meropenem - 2,0 гр./дн. I.V. или Colistin 2MU/дн. + аминогликозид; Инхалационни антибиотици - colistin/tobramycin/gentamicin
<i>NTM</i>	потърсете съвет от специалист по терапия на нетуберкулозните микобактерии¶	потърсете съвет от специалист по терапия на нетуберкулозните микобактерии¶

* В допълнение към клиничната тежест, първоначалната емпирична терапия се ръководи и от предишните резултати от културата на по-ниските отдели на дихателни пътища (храчка, БАЛ / бронхоскопия), местни модели на антибиотична чувствителност и предишни реакции към лечение с антибиотици.

^ Потърсете консултация със специалист, ако има анамнеза за антибиотична свръхчувствителност или тежки нежелани антибиотични ефекти и при сериозни лекарствени взаимодействия. Аминогликозидите, макролидите и флуорохинолоните трябва да се използват внимателно при пациенти в напреднала възраст.

§Въпреки че лечението на бактериемия с *Ps. aeruginosa* с комбинирана бета-лактамна и аминогликозидна антибиотична терапия не дава допълнителна клинична полза и е свързано с повече нежелани събития, отколкото при използване на едно бета-лактамно средство, ролята на единична бета-лактомова терапия за небактериална пневмония с *P.*

aeruginosa и други респираторни инфекции е недоказана. Комбинираната терапия трябва все още да се използва, когато се открият многорезистентни щамове на *Ps. aeruginosa*.

¶ За лечение на MRSA се изисква специализиран съвет в съответствие с местните модели на податливост и политики за контрол на инфекциите. Решението кога да се лекува NTM и какво агенти да се използват е усложнено от високите нива на антибиотична резистентност, показани от тези щамове, и необходимостта от продължителни терапевтични курсове, включващи множество лекарствени комбинации, които рискуват сериозна токсичност и лекарствени взаимодействия.

& Обобщени препоръките за дългосрочно лечение с антибиотици при \geq от 3 екзацербации годишно включват оптимизиране на клирънса на дихателните пътища. При *P. aeruginosa* инфекция - дългосрочно инхалирано антибиотично лечение. При липса на *P. Aeruginosa* инфекция - дългосрочно лечение с макролиди. При липса на отговор или нетолерантност - дългосрочна цел е орален антибиотик или комбиниран орален и инхалаторен антибиотик (също при неадекватен отговор от терапия монотерапия с орален или инхалаторен АБ).

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Препоръка-10

Три възможни и алтернативни пътища за ерадикационно лечение, основани на това, което се използва често в клиничната практика при новооткрит *Ps. aeruginosa*. След всяка стъпка тя е препоръчва да се повтори вземането на проби от храчки за *Pseudomonas aeruginosa* и да се премине към следващата стъпка, ако културата остане положителна.

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Препоръка-11

При пациенти, които не изискват парентерални антибиотици за остро обостряне, пероралните антибиотици се предписват за най-малко 10 дни на базата на наличните резултати от микробиологията на дихателните пътища. Необходимо е внимателно проследяване за оценка на отговора на лечението. Острите обостряния на бронхиектазии трябва да се лекуват 14 дни с антибиотици

СТЕПЕН - силна; Доказателство – ниска

Препоръка-12

Неадекватният отговор би трябвало да наложи повтаряне на културите на долните дихателни пътища и да се прецени дали са необходими парентерална антибиотична терапия и хоспитализация.

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Препоръка-13

Пациентите, които не получават перорална антибиотична терапия за остро обостряне, трябва да получат интензивни стратегии за освобождаване на дихателните пътища и парентерални антибиотици въз основа на последните резултати от културата на по-ниските дихателни пътища. Необходимо е внимателно проследяване. Интра венозни антибиотици трябва да бъдат поне 5 дни и често последвани от перорални антибиотици. Преминаването от I.V. към перорални антибиотици зависи от подходящи алтернативи за перорално приложение и ефективни съпътстващи терапии, като стратегии за освобождаване на дихателните пътища, могат да се поддържат в амбулаторна обстановка и текущи амбулаторни прегледи.

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Препоръка-14

Дългосрочните перорални антибиотици не трябва да се предписват рутинно.

Макролиди (или други антибиотици) могат да бъдат разгледани за терапевтично изпитване за ограничен период от време (например до 12-24 месеца) при избрани пациенти [напр. чести обострения (≥ 3 екзацербации и / или ≥ 2 хоспитализации през предходните 12 месеца)]. Преди започване на макролиди първо се уверете, че инфекцията с NTM е изключена при пациенти, способни да осигурят храчки и направете ЕКГ при възрастни за оценка на QTc.

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Препоръка-15

Употребата на инхалационните антибиотици е свързана с 10–32% риск от бронхоспазъм и се препоръчва контролирана тестова доза с пред- и пост-спирометрична. Преди инхалиране на краткочействащ бронходилататор може да се предотврати бронхоспазъм и следователно е препоръчително.

Не трябва да се предписват рутинно дългосрочни пулверизирани антибиотици.

СТЕПЕН - силна; Доказателство - Умерено

Бронходилататори и кортикостероиди

Лицата с CSLD / бронхиектазии могат да имат съпътстваща астма с хрипове и / или диспнея, реагиращи на лекарствени продукти с бета-2 агонист. Докладите за симптомите на астма при тези с CSLD

/ бронхиектазии варират от 11 до 46%. Докато някои проучвания приписват астма като причина за бронхиектазии, по-вероятно е астмата да се диагностицира първоначално или едновременно с CSLD / бронхиектазии. Когато са налице, астматичните терапии трябва да се използват в съответствие с указанията за астма. Инхалаторните кортикостероиди (ICS) осигуряват, в най- добрия случай, умерена полза при CSLD / бронхиектазии. Проучване на Cochrane не установи значителни разлики между тези, които получават ICS, в сравнение с плацебо. Комбиниран бета- агонист с дългодействащ ICS (в сравнение с ICS с висока доза) подобрява диспнеята и кашлицата без ефект върху обострянията. Освен това ICS при възрастни с хронична респираторна болест рискува развитие на NTM инфекция.

Препоръка-16

Инхалаторните и пероралните кортикостероиди не трябва да се предписват рутинно, освен ако няма установена диагноза за съвместно съществуваща астма или ХОББ.

СТЕПЕН - силен; Доказателства - ниски за перорални кортикостероиди, умерено за ICS

Препоръка-17

Инхалаторните бронходилататори не трябва да се предписват рутинно и да се използват само на индивидуална основа.

Може да се използват бронходилататори преди физиотерапия – инхалиране на мукоактивни лекарства, както и инхалиране на антибиотици.

СТЕПЕН - силен; Доказателство - ниско

Муколитици и мукоактивни агенти

Мукоактивните средства включват манитол, изо- и хипертоничен физиологичен разтвор. Докато ранните краткосрочни проучвания са обещаващи, дългосрочните RCTs установяват, че както хипертоничен физиологичен разтвор, така и манитол, дават малко предимство пред изотоничния физиологичен разтвор и съответно плацебо. Обратно, рекомбинантната човешка дезоксирибонуклеаза (rhDNase), широко използвана муколитична при CF, е вредна при възрастни с CSLD / бронхиектазии и е свързана с повишени обострения и хоспитализации и по- бърз спад на FEV1.

Препоръка-18

Да не се предлага рекомбинантна човешка DN-аза (rhDNase) при възрастни пациенти с CSLD / бронхиектазии.

СТЕПЕН- силен; Доказателство - висока

Препоръка-19

Препоръчваме да се предложи дългосрочно мукоактивно лечение (≥ 3 месеца) при възрастни пациенти с бронхиектазии, които изпитват затруднения при отхрачване на храчки и лошо качество на живот и когато стандартните техники за освобождаване на дихателните пътища не успяват да контролират симптомите.

Не се препоръчват мукоактивни агенти, включително хипертоничен физиологичен разтвор и манитол рутинно.

СТЕПЕН - слабо; Доказателство - умерено

Техники за изчистване на дихателните пътища, упражнения и белодробна рехабилитация

Въпреки липсата на солидна база от доказателства, техниките за изчистване на дихателните пътища са стандартно лечение при хора с CSLD / бронхиектазии. Наличните проучвания показват, че техниките за изчистване на дихателните пътища са полезни, с подобрен капацитет за QoL и упражнения и намален обем на кашлицата и храчки. Като се има предвид разнообразието на техники за изчистване на дихателните пътища и повишена ефикасност, когато се използва индивидуализирана терапия, трябва да се търси специфична дихателна експертиза. Белодробната рехабилитация е мултидисциплинарно лечение, включващо тренировка, самоуправление, психосоциална и хранителна интервенция. Малките (краткосрочни) техники за почистване на дихателните пътища от обучен дихателен физиотерапевт, включително тренировките за цялото тяло, показват подобрене на симптомите, толерантност към упражненията и QoL. Ако не съществуват специфични противопоказания, физическата активност трябва да се насърчава.

Препоръка-20

Препоръчват се техники за изчистване на дихателните пътища веднъж или два пъти дневно и трябва да се потърси съвет от дихателния физиотерапевт. Индивидуална терапия за клирънс на дихателните пътища.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – умерено

Препоръка-21

Възрастни с бронхиектазии и ограничение на упражненията трябва да получат белодробна рехабилитация. Всички интервенции трябва да бъдат съобразени със симптомите на пациента, физическите способности и характеристиките на заболяването.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – умерено

Препоръка-22

Редовната физическа активност се препоръчва за възрастни с CSLD / бронхиектазии.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – умерено

Хранене

Лошото хранене компрометира вродения и адаптивен имунитет. Проучвания при други хронични респираторни заболявания показват, че лошото хранене може да бъде рисков фактор за респираторни обостряния в CSLD / бронхиектазии. Недостигът на витамин-D се свързва с по- лоши резултати, но доказателствата за това са ниски.

Препоръка-23

Оценка и оптимизиране на хранителния статус.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – умерено

Намаляване на допълнително увреждане на белия дроб

Замърсителите на околната среда, включително тютюневия дим, влошават хроничните респираторни заболявания и представляват допълнителен рисков фактор за тези с CSLD / бронхиектазии.

Препоръка-24

Насърчаване на елиминирането на тютюнопушенето, включително излагане на пушек на втора употреба.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – силна

Препоръка-25

Насърчаване на избягването на замърсители във въздуха.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – ниска

Съпътстващи заболявания

Пациентите с CSLD / бронхиектазии са увеличили степента на коморбидитет, включително хроничен синусит, гастроэзофагеален рефлукс, „астма-подобна“ болест и депресия. Не е известно дали тези съпътстващи заболявания увеличават честотата и / или тежестта на обострянията или влошават увреждането на белите дробове.

Препоръка-26

Редовно наблюдавайте и управлявайте усложненията и съпътстващите заболявания. Редовен преглед най-малко един път в годината, като особено при първоначалната оценка мултидисциплинарен екип е за предпочитане.

Прегледът включва оценка на:

- а) тежест, която включва оксиметрия и спирометрия;
- б) култура на храчки (когато е налична) за рутинна бактериална и годишна микобактериална култура;
- в) управление на възможни усложнения и съпътстващи заболявания, особено за гастро- езофагеален рефлуксна болест / аспирация, реактивна болест на дихателните пътища / астма, ХОББ, оториноларингеални нарушения, уринарна инконтиненция, психично здраве и стоматологично заболяване. По-рядко пациентите изискват оценки за нарушено дишане и усложнения на сърцето;
- г) спазване на терапиите и познаване на болестните процеси и лечения;

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Други видове лечение, вкл хирургично

Налице са различни други лечения, но с малко подкрепящи данни. Настоящите стратегии за управление са намалили необходимостта от хирургични интервенции, които носят малък, но значителен риск от заболяемост и смъртност. Трансплантацията на белите дробове трябва да се обмисли при пациенти с краен стадий на белодробна болест.

Препоръка-27

При показаная за хирургичната намеса трябва да има оценка от такъв специалист в мултидисциплинарния екип при CSLD / бронхоектазивните грижи.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – умерена

Обосновката за хирургично лечение на CSLD /бронхиектазии е да се прекъсне порочният кръг на бронхиектазии чрез премахване на белодробните сегменти, които вече не са функционални, и предотвратяване на ангажиране на съседните зони на белия дроб. Най-честата индикация за операцията са рецидивиращи инфекции с хронични симптоми като продуктивна кашлица, гнойна храчка и хемоптиза.

Като цяло хирургичните интервенции изглеждат полезни само при много внимателно подбрани пациенти, които изискват най-добър профил на риск-полза от подобрени симптоми срещу заболяемостта, свързана с хирургичната намеса. Пациентите ще изберат операция само ако няма ефективна медицинска опция за лечение.

Препоръка-28

Не се препоръчва хирургично лечение на възрастни пациенти с бронхиектазии, с изключение на пациенти с локализирано заболяване и висока честота на обостряне, въпреки оптимизацията на всички други аспекти на тяхното контролиране на бронхиектазиите.

СТЕПЕН - слабо; Доказателство - умерено

Проблеми на общественото здраве, превенция и подходящо предоставяне на здравни грижи

Социално-икономическите детерминанти на здравето, включително тяхното въздействие върху CSLD / бронхиектазии, не могат да бъдат разгледани адекватно в такова ръководство. Имунизации, които предотвратяват остри респираторни инфекции, като коклюш, грипни и пневмококови ваксини, се препоръчват, въпреки липсата на специфични доказателства за високо ниво CSLD / бронхиектазии.

Предоставянето на програми за хронични заболявания изисква всеобхватни и висококвалифицирани първични здравни услуги. Образованието на медицинските специалисти, осигуряващи първични здравни услуги следва да се съсредоточи върху идентифицирането на лица за подходящо насочване и висококачествено местно управление. Подобно на други хронични заболявания, индивидуализираното и мултидисциплинарно управление на случаите, работещо в рамките на междупрофесионална рамка, е оптимално. Клиничното влошаване трябва да доведе до ранно насочване за специализирани грижи. Хората с умерено или тежко заболяване се контролират най-добре чрез мултидисциплинарен подход към хроничната грижа.

Пациенти с CSLD / bronchiectasis, които живеят в отдалечени и в селските райони, представляват особени предизвикателства за предоставянето на грижи.

Препоръка-29

Имунизирайте според Националните имунизационни схеми. Осигурете навременна ежегодна имунизация с грип и се уверете, че пневмококови ваксини се прилагат съгласно националните указания.

СТЕПЕН - силна; Доказателство - умерено

Препоръка-30

Необходимо е координирано обслужване от осигуряващите здравни услуги. Предполага се, че специалист оценява предполагаемата CSLD / бронхиектазии за потвърждаване на диагнозата, изследване на етиологията, оценка на тежестта и разработване на планове за управление. Хората с умерено или тежко заболяване се контролират най-добре чрез мултидисциплинарен подход към хроничната грижа с индивидуализирано управление на случаите. Клиничното влошаване трябва да доведе до ранно насочване към услуги с

експертиза на CSLD / бронхиектазии.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – ниска

Препоръка-31

Трябва да се извърши специализиран преглед за пациенти с умерена инвалидност или прогресиращо белодробно заболяване. Това включва и разглеждане на белодробната трансплантация.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – ниска

Препоръка-32

Осигуряването на здравни грижи за населението в отдалечени и селските райони изисква гъвкави и адаптивни мерки. Въпреки това, тя не трябва да променя целта за предоставяне на най-добри практики за лечение на тази популация.

СТЕПЕН - силна; Доказателство – ниска

V. ПРАВИЛА ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА ПРАКТИКА ПРИ КИСТИЧНА ФИБРОЗА (МУКОВИСЦИДОЗА) ПРИ ЛИЦА НАД 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

1. Определение

Кистичната фиброза (муковисцидоза) е автозомно рецесивно разстройство на функцията на екзокринните жлези причинено от мутация в едно от двете копия на CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR – CFTR гена в хромозома 7 — по 1 копие от всеки родител. Ако е налице двойна мутация (и на двете копия), CFTR протеинът може да е с нарушена функция или напълно да отсъства, в резултат на което се нарушава транспорта на хлорните йони от и към клетките. Нарушението най-често засяга лица от северноевропейски произход с честота 1: 3500. Това е хронично заболяване, което най-често води до хронични сино-белодробни инфекции и панкреатична недостатъчност. Най-честата причина за смърт е хронично нарушена белодробна функция (в следствие на фиброза, бронхиектазии и емфизем) в краен стадий^[1].

2. Диагноза

Спектърът на състоянията, причинени от разстроената функция на CFTR е широк - от „класическа“ кистозна фиброза (CF) до изолирани едноорганични нарушения, наречени CFTR-свързани състояния. Определянето и осигуряването на диагнозата при малка но важна група пациенти може да бъде сериозно предизвикателство, тъй като потния тест може да е двусмислен или нормален а въздействието, което това оказва върху пациента (на различни етапи от живота им) може да бъде много важно, тъй като може да доведе до погрешно свръх-диагностициране и недиагностициране и нелечение с последващите от това психологически и здравни последици^[2].

Потен тест:

Индикация: Потен тест може да се назначи в случаите, когато възрастен има признаци и симптоми на муковисцидоза и/или има близък роднина, който е бил диагностициран с кистозна фиброза. Тези признаци могат да включват:

- хронична кашлица с отделяне на гъста, лепкава слуз (понякога и кръв)
- повтарящи се или персистиращи (продължителни) инфекции на дихателните пътища, като например хроничен бронхит или рецидивиращи пневмонии
- рецидивиращи инфекции на синусите или назална конгестия, причинени от полипи в

носа

- рецидивираща коремна болка или дискомфорт
- хронична диария или отделянето на мазни изпражнения със зловонна миризма
- загуба на тегло или недохранване;
- хипопротеинемия
- безплодие при мъже — азооспермия
- астеничен хабитус и забавяне в сексуалното развитие.
- чернодробна цироза с портална хипертония.
- захарен диабет, придружен с белодробни оплаквания.
- Панкреатити.
- Пръсти тип "Барабанни палки".

Резултати: Концентрация на хлориди в пот равно и над 60 mmol/L – резултатът е показателен за муковисцидоза. Концентрация на хлориди в пот под 30 mmol/L – муковисцидоза е малко вероятна. При установяване на междинни стойности за концентрация на хлориди в пот 30–59 mmol/L следва да се комбинира с генетично и функционално изследване на CFTR. Този подход увеличава вероятността за идентифициране на лица, които имат риск от развитие на муковисцидоза или имат такава, с което се позволява по-ранна терапевтична интервенция и промяна на траекторията на болестта. При отрицателен тест, но висока степен на оставащо съмнение, генетичното изследване пак е показано^[3].

Генетично изследване: Мутациите на CFTR се разделят на шест класа, определени от специфични дефекти в синтеза, трафика, функцията или стабилността^[4]. Използването на генетични изследвания на CFTR за диагностициране на муковисцидоза изисква идентифицираните мутации да имат доказана връзка със заболяването. Демонстрацията на 2 ин-транс мутации, за които се знае, че винаги водят до муковисцидоза, е достатъчно доказателство на дисфункция CFTR. Ако е известно, че идентифицираните мутации са свързани с непостоянни резултати, или имат неизвестна връзка, при която генотипът не може да доведе до фенотип на муковисцидоза, други изследвания на функцията CFTR могат да помогнат^[5].

3. Лечение

Лечението на кистозна фиброза с белодробни прояви (МКБ E84.0) не е лесно. Целите на лечението са достигане на по-дълготрайна ремисия, поддържане на добра белодробна функция и по-добро качество на живот, за което е необходима комплексна, дълготрайна и ефикасна терапия. Профилактика на прогресирането на белодробните усложнения се постига чрез осигуряване на достъп на всички пациенти до ранна диагноза и терапии с доказана ефективност^[6].

Важно значение има високо калоричен хранителен режим-минимум 5 хранения в денонощие. Наличието на обективни критерии за диагностициране на хранителна недостатъчност и отделно от това на белодробно състояние, както и съгласувани планове за лечение за всяка от тези две компоненти позволяват по-добро наблюдение и индивидуална обратна връзка^[7]. За това лечението на пациенти с муковисцидоза трябва да се провежда от мултидисциплинарен екип.

Голямо значение има антибиотичната терапия, водена от микробиологичните резултати. Терапията трябва задължително да е съобразена с антибиограмата на бронхиален секрет, по възможност взет чрез бронхоскопия с протектирана четка за избягване на крос-контаминация с орофарингеална флора. Спектърът на бактериалните патогени, срещащи се при кистозна фиброза с белодробни прояви, се разширява през последното десетилетие. В допълнение към установените патогени, като *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* и *Staphylococcus aureus*, нови Грам-отрицателни неферментиращи бактерии и нетуберкулозни микобактерии са придобили по-голямо клинично значение^[8]. От голямо значение е лечението на такива

пациенти да се води в звена с компетентност към заболяването, със специални мекри за противоепидемичен контрол. Внимателното наблюдение и лечение на *Pseudomonas* белодробна инфекция, както и сегрегацията на пациенти с различна палитра от причинители на инфекцията подобряват клиничния резултат, както и преживяемостта^[9]. Нова инфекция с *Pseudomonas* винаги се лекува, тъй като нелекувана винаги хронифицира^[6]. За ерадикация на *Pseudomonas* се подхожда с 28 дни инхалаторен тобрамицин, или до 3 месеца инхалаторен колистин с перорален ципрофлоксацин. За пациенти с хронична инфекция се предприема дълготрайна антибактериална терапия с 28 дневно инхалиране на тобрамицин последвано от 28 дни почивка. Алтернативи са инхалаторен азтреонам, както и инхалаторен колистин.

Ползването на дихателна рехабилитация с постурален дренаж и дирижирана кашлица, както и други методи на бронхиално почистване са с висока степен на препоръка^[6].

Муколитици: Единственият муколитичен агент, който е доказал ефикасността си при муковисцидоза е дорназа алфа. Проучванията показват подобрения в белодробната функция и намаляване на белодробните екзацербации независимо от тежестта на заболяването. Ефектите от лечението се губят, когато лечението се прекрати, затова е необходимо дългосрочна поддържаща терапия^[6].

Хидратираща терапия: Дихателните пътища при муковисцидоза се дехидратират поради което, повърхностната хидратация може да се осъществи с осмотични агенти. Механизмът на действие се различава от този на дорназа алфа и двата подхода са допълващи се. Хипертоничния разтвор на натриев хлорид както и манитол са налични като инхалационни средства в Европа. Доказано е, че хипертоничният физиологичен разтвор (7%) намалява белодробните обостряния и незначително подобрява белодробната функция. И двата разтвора действат като иританти и изискват предварително третиране с бронходилататор и първоначално тестване за поносимост^[6].

Антибактериална терапия: Видовете инфекция при муковисцидоза могат да се разделят на остра, интермитентна и хронична. Терапията се води на базата на причинителя и горната класификация. Хроничната инфекция изисква дългосрочно интермитентно и алтерниращо инхалаторно лечение^[6]. Лечение с макролиди е уместно, вероятно поради двойния ефект като антибактериални и имуномодулиращи агенти.

Белодробно противовъзпалително лечение: Високи дози ибупрофен, са показали ефект в намаляването на скоростта на загуба на белодробната функция^[10], докато други противовъзпалителни опции са без доказателствена база.

Бронходилататори: бронходилататорна терапия е показана при наличие на обратима бронхиална обструкция, с цел подобряване на бронхиалния дренаж.

CFTR модулатори: За възрастни и деца на възраст 6 години и по-възрастни с муковисцидоза, дължаща се на гейтинг мутации, различни от G551D или R117H, се прави условна препоръка за лечение с Ивакафтор. Тези с две копия на F508del мутация, се прави силна препоръка за лечение с Ивакафтор/Лумикафтор за възрастни и деца на възраст 12 и повече години с ФЕО1 по-малко от 90% от предвиденото; и условна препоръка за лечение с Ивакафтор/Лумикафтор за възрастни и деца на възраст 12 или повече години с ФЕО1, надвишаващи 90%^[11].

Белодробна трансплантация: За възрастни с кистична фиброза, при които белодробна функция ФЕО1 < 50% предв. следва да се дискутира траекторията (еволюцията) на заболяването и възможността за листинг за белодробна трансплантация. Тези пациенти след дискусиата, ако трансплантацията се приеме за опция, следва да се насочат към специализиран център за оценка за белодробна трансплантация^[12].

Мониторирание на състоянието: честота веднъж на 3 месеца и при симптоматично обостряне. Обем мониторинжни дейности: ФИД+БДТ при всяка визита. Микробиология при

всяка визита. Оценка на статус и инхалаторна техника при всяка визита. Рентгенография на торакакс 1 път годишно + при нужда заедно с СТ. Скрининг за диабет, панкреатит, остеопороза, чернодробна стеатоза/цироза, ГЕРД, констипация. Търсене на медикаментозна токсичност.

Кислородотерапия и неинвазивна вентилация: Кислородотерапията при пациентите с муковисцидоза постига значима редукция на симптомите и води до психическо спокойствие, но дългосрочни ефекти върху преживяемостта липсват за нискодебитните опции. Хипербарната оксигенация има публикации, че подобрява бактериалната ерадикация съвместно с подходящо антибактериално лечение^[13]. Ролята на неинвазивната вентилация в хода на заболяването все още частично принадлежи към „сивата“ (недоказана) терапевтична интервенция. Всъщност NIV най-често се използва като мост към белодробна трансплантация^[14], защото е ефективна техника за саниране на дихателните пътища и е по-добър от ниско-дебитната кислородна терапия за лечение на нощна хиперкапнична респираторна недостатъчност. Въздействието върху белодробните екзацербации, прогресията на муковисцидозата и физическия капацитет за упражняване от прилагането на NIV е неясно, тъй като все още липсват дългосрочни рандомизирани контролирани проучвания^[14]. NIV обаче е надеждно лечение на остра респираторна недостатъчност при муковисцидоза, избягвайки необходимостта от инвазивна механична вентилация и асоциираните сериозни усложнения.

Лечение на белодробни усложнения: пневмоторакс, хемоптоеза, дихателна недостатъчност се лекуват съобразно стандарта за лечение на тези състояния.

Мултидисциплинарния екип, трябва да има и член с умения за справяне с психосоциални и емоционални проблеми, възникващи често при възрастните пациенти с муковисцидоза.

VI. ИДИОПАТИЧНА БЕЛОДРОБНА ФИБРОЗА

1. Въведение:

Идиопатичната белодробна фиброза (IPF) е специфична форма на хронична, прогресираща, фиброзираща интерстициална пневмония с неизвестна причина, възникваща при възрастни пациенти. Рентгеновите и/или хистопатологични модели отговарят на обикновена интерстициална пневмония. Ръководства от 2011, 2015 и 2018г. актуализират препоръки относно диагностиката и лечението на пациенти с IPF. Терминът UIP (обикновена интерстициална пневмония) се отнася до наличие на радиологични (HRCT) и хистологични прояви на идиопатична белодробна фиброза. Трябва да се отбележи, че моделът UIP не е специфичен и може да бъде видян при други състояния като заболявания на съединителната тъкан, азбестоза и др.

Епидемиология. Честотата на IPF варира между 6-14/100,000, но може да достигне и до 175/100000, при пациенти >75 години. Среща се по-често при мъже. Средната възраст на проява на заболяването е 66 години. Фамилната форма е добре позната и описана, но се среща рядко.

2. Патогенеза и Патофизиология. До скоро се считаше, че основен патогенетичен фактор, стоящ в основата на развитието на заболяването е хроничното възпаление. Тази теория бе оспорена в светлината на много наблюдения, които показаха, че възпалението не е основна отличителна черта на патологичния процес и че отговорът на „противовъзпалителното лечение“ със строиди е лош. Алтернативна и наскоро фаворизирана теория е тази, свързана с хронична, повтаряща се алвеоларна епителна повреда водеща директно до патологични процеси на възстановяване с активиране на

мезенхимни клетки и формиране на фибробластни и миофибробластни фокуси, които секретираат експресивно екстрацелуларен матрикс и преди всичко колагени. Механизмът на увреждане на белия дроб остава неизвестен. Известни тригери включват инхалацията на метален и дървесен прах, тютюнопушене, гастроесофагеален рефлукс. Важна роля в развитието на фиброзата може да играе продукцията на цитокини (напр. инхибитори на активатора на плазминогена, матриксните металпротеинази, трансформиращият растежен фактор – бета) от алвеоларните епителни клетки. Генетични фактори изглеждат имат важна роля в патогенезата на фиброзата, напр. MUC5B и ELMOD2 генни полиморфизми и мутации на теломеразата.

3. Клинични симптоми

Типичното представяне включва постепенно начало, задух и кашлица при усилие. Периодът от началото на симптомите до клиничната проява на заболяването се изчислява на 9 месеца. 5% от опациентите не споделят за симптоми, като е възможно това да е в резултат на недостатъчната им субективна оценка. Физикалното изследване може да установи:

- Финни бибазални късни инспираторни хрипове
- Промени на фалангите на ръцете по типа на барабани палки и нокти тип часовниково стъкло
- Цианоза и клинични белези на пулмонална хипертония при напредване на заболяването.

4. Диагноза:

- Лабораторни изследвания** : могат да се установят увеличени СУЕ, CRP, лека анемия, леко позитивни RF и/или ANA при липса на подлежащо системно заболяване на съединителната тъкан.
- Функционално изследване на дишането.** Типичен рестриктивен модел на вентилаторна недостатъчност с понижен ВК и нарушение в транспорта на кръвните газове, O₂ сатурацията е обичайно редуцирана, в частност при усилие, изследването на артериални кръвни газове може да покаже наличие на дихателна недостатъчност.
- Торакална рентгенография** : периферни и базални ретикуларни засенчвания, понякога могат да бъдат засегнати и други зони, наличие на промени тип „пчелна пита“; в редки случаи нормална рентгенография
- HRCT** модел включващ билатерални, периферни и субплеврални ретикуларни засенчвания, с промени тип пчелна пита, тракционни бронхиектазии, промяна в архитектурата и минимални или липсващи промени тип „матово стъкло“. Предимно базално ангажиране по-изразено при напредване на заболяването. Степента на СТ промени корелира с патофизиологичното увреждане. Доминиращото наличие на промени тип матово стъкло предполага наличието на белодробна фиброза, различна от IPF и изисква обмислянето на белодробна биопсия.
- BAL** рядко носи полезна информация и не се изисква като рутинно изследване при пациенти с IPF. Резултатите типично показват наличие на неутрофилия, а понякога и лека еозинофилия. Маркантна еозинофилия >20% и лимфоцитоза >50% се асоциират с алтернативна диагноза

- **Белодробна биопсия** (посредством VATS или торакотомия) се налагат при съмнителна диагноза
- **Трансторакална ЕХОКГ** е показана при селектирани пациенти с оглед оценка на РАР

Хистологично изследване . UIP е модел на фиброза характеризиращ се с темпорална и септална хетерогенност, участъци с активни фибробластни фокуси, разпръснати сред участъци от увредена структура тип „пчелна пита“, отразяващи хронично увреждане и участъци от нормална белодробна тъкан , различни стадии от еволюцията на прогреса на заболяването в различни участъци на белия дроб. Интерстициалното възпаление е минимално. Налични са съобщения за дискутабилни случаи или разминаване в становищата на патолозите относно наличието на модел на UIP в материалите от белодробна биопсия, като в такива случаи се препоръчва поставянето на диагнозата да става след клинично, радиологично и хистологично обсъждане.

Диагнозата може със сигурност да бъде поставена в по-голямата част от случаите на базата на клиничните данните и данните от HRCT. На табл.1 са показани рентгенологичните характеристики на IPF (2). Белодробната биопсия не се препоръчва при пациенти с клинични и HRCT данни за IPF, но може да бъде средство на избор при наличие на нетипично представяне (напр. предоминантно наличие на промени тип „матово стъкло“ , нодули, консолидации, ангажиране на горните лобове на HRCT, млада възраст) При необходимост биопсията може да бъде осъществена в хода на VATS или торакотомия. Трансбронхиална биопсия не се препоръчва, тъй като материалът от пробата често е недостатъчен и неинформативен.(2)

Табл. 1.

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous*	Subpleural and basal predominant; distribution is often heterogeneous	Subpleural and basal predominant	Findings suggestive of another diagnosis, including: <ul style="list-style-type: none"> • CT features: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Cysts ◦ Marked mosaic attenuation ◦ Predominant GGO ◦ Profuse micronodules ◦ Centrilobular nodules ◦ Nodules ◦ Consolidation • Predominant distribution: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Peribronchovascular ◦ Perilymphatic ◦ Upper or mid-lung • Other: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Pleural plaques (consider asbestosis) ◦ Dilated esophagus (consider CTD) ◦ Distal clavicular erosions (consider RA) ◦ Extensive lymph node enlargement (consider other etiologies) ◦ Pleural effusions, pleural thickening (consider CTD/drugs)
Honeycombing with or without peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis†	Reticular pattern with peripheral traction bronchiectasis or bronchiolectasis May have mild GGO	Subtle reticulation; may have mild GGO or distortion ("early UIP pattern") CT features and/or distribution of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology ("truly indeterminate for UIP")	

Диагностични критерии за IPF

1. Изключване на други известни причини за ILD (напр. професионална експозиция на вредности на околната среда, системни заболявания, медикаментозна токсичност и др.)
2. Наличието на HRCT модел на UIP
3. Специфични комбинации от модели на HRCT и хистопатологични модели при пациенти, подложени на белодробна биопсия.

Пациенти със съмнение за IPF първоначално се оценяват за идентифицируеми причини за интерстициално белодробно заболяване (ILD), като например вътрешна и професионална експозиция на вредни фактори на околната среда, болести на съединителната тъкан или лекарствена токсичност. Ако има потенциална причина за ILD, пациентът се подлага на по-задълбочена оценка за потвърждаване или изключване на хиперсензитивен пневмонит, болест на съединителната тъкан, пневмокониоза и ятрогенни причини (напр. лекарствена токсичност и радиация). Ако не е осъществена специфична диагнозата или няма идентифицирана потенциална причина за ILD, след това клиничната находка и HRCT се разглеждат по време на **мултидисциплинарна дискусия** която да установи или да изключи диагнозата IPF

. IPF се диагностицира, ако е на лице комбинация от модели на HRCT и хистопатологични модели. (2). Табл.2

Диференциална диагноза

- Левостранна сърдечна недостатъчност** (честа клинична ДД грешка при IPF, като на пациентите често се назначават диуретици.
- Фибротична неспецифична интерстициална фиброза или друга ILD**
- Азбестоза**
- Съединително-тъканно заболяване** (може да има подобни клинични и радиологични промени с модел на UIP.
- Хронична хиперсензитивна пневмония** (подозира се при типично ангажиране на горния/и средния дял , микронодуларни , промени тип „матово стъкло“зони с намалена прозрачност, BAL с лимфоцитно представяне, нечесто , но може да бъде свързана с модел на UIP
- Хронична саркоидоза**
- Лекарствено индуцирани промени**

Табл. 2 Диагноза IPF (2)

IPF suspected*		Histopathology pattern			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)**	Non-IPF dx
	Indeterminate for UIP	IPF	IPF (Likely)**	Indeterminate for IPF***	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)** /non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx	Non-IPF dx

5. Лечение:

Лечението на IPF се базира на препоръките на ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011 (1)

Лечение на пациентите с IPF с антикоагулант

Препоръчва се на клиничните специалисти да не използват антикоагулация с warfarin при пациенти с IPF, които нямат друго известно показание за използването му (силна препоръка против, ниска увереност в оценката на ефекта).

Обосновка и съображения при прилагането. Тази препоръка отдава голямо значение на такива потенциални нежелани странични ефекти, като смърт. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) повишеният риск от смъртност налага силната препоръка против използването на перорален warfarin като лечение на IPF при пациенти с IPF. Тази препоръка се отнася само за перорален warfarin с прицелни стойности на международното нормализирано отношение от 2,0–3,0 и не включва употребата на други антикоагуланти за други показания. Пациентите, които имат друго и/или известно показание за антикоагулация, като венозна тромбоемболична болест или предсърдно мъждене, трябва да спазват насоките за лечение на тези заболявания независимо от основната им диагноза IPF.

Лечение на пациентите с IPF с Imatinib

Imatinib е потенциален инхибитор на белодробната фибробластна- миофибробластна диференциация и пролиферация, както и като инхибитор на извънклетъчната матриксна продукция чрез инхибиране на PDGF и трансформиране на сигналите на растежен фактор- β .

Препоръчва се на клиничните специалисти да не използват imatinib при пациенти с IPF (силна препоръка, средна увереност в оценката на ефекта).

Обосновка и съображения при прилагането. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) Imatinib е сравнително скъпо лекарство без актуални доказателства за полза при пациентите с IPF за предотвратяване на прогресията на заболяването или смъртността. В контекста на липса на клинична полза, тази препоръка отдава голямо значение на нежеланите събития и разходите за лечението.

Лечение на пациентите с IPF с комбинация от Prednisone, Azathioprine и N-Acetylcysteine

До скоро е била приета тезата, че имунната супресия е важна за лечението на IPF (1). Предполага се , че режим с две лекарства, включващ глюкокортикоиди с добавяне на azathioprine или cyclophosphamide може да има по-добър ефект от самостоятелното приложение на глюкокортикоиди (1).

Препоръчва се на клиничните специалисти да не използват комбинирана терапия с N-acetylcysteine, azathioprine, и prednisone при пациенти с IPF (силна препоръка, ниска увереност в оценката на ефекта)

Обосновка и съображения при прилагането. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) , тази препоръка се базира на резултатите от едно отделно проучване, което е било преждевременно прекратено поради опасност от увреждания . Тази препоръка отдава голямо значение на потенциалните нежелани ефекти от лечението. Експертите считат, че тази препоръка се отнася само до пациентите с IPF, лекувани с доза на лекарствените продукти, използвани в проучването, и не е задължително да се генерализира за други форми на интерстициална белодробна болест или други дози на изпитваните лекарства. Не е постигнат консенсус какво е поведението при пациенти с IPF, получаващи дългосрочна комбинирана терапия с добра поносимост. При такива обстоятелства, се препоръчва лекарят да проведе информирана дискусия с конкретния пациент, с цел да се обсъдят потенциалните вреди от лечението и да се вземат предвид приоритетите и предпочитанията на пациента. Въпреки предизвикателствата при определяне на ползата за отделните пациенти, с тези, които са отговорили на комбинираната терапия, изглежда уместно да се преразгледа точността на диагнозата

IPF и да се вземат предвид други процеси на заболяването, които може да отговорят по-добре на това лечение.

Лечение на пациентите с IPF с Ambrisentan, селективен ендотелин-рецепторен антагонист

Препоръчва се на клиничните специалисти да не използват ambrisentan, селективен ендотелин-рецепторен антагонист, при пациенти с IPF, независимо от наличието или липсата на белодробна хипертония (силна препоръка против, ниска увереност в оценката на ефекта)

Обосновка и съображения при прилагането. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) не се препоръчва използването на ambrisentan при пациенти с IPF, които имат признаци на белодробна хипертония. На пациентите с IPF, които приемат ambrisentan, се препоръчва да прекратят лечението, имайки предвид липсата на полза и потенциалните странични ефекти.

Лечение на пациенти с IPF с Nintedanib, инхибитор на тирозин киназата.

Nintedanib е вътреклетъчен инхибитор на няколко тирозинкинази, насочен към множество рецептори на растежния фактор, включително съдовия ендотелен растежен фактор, фибробластния растежен фактор и PDGF.

Препоръчва се на клиничните специалисти да използват nintedanib при пациенти с IPF (условна препоръка, средна увереност в оценката на ефекта).

Обосновка и съображения при прилагането. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) се отдава голямо значение на потенциалната полза от nintedanib за важните за пациентите резултати, като прогресия на заболяването, измерена със спада във ФВК, смъртност, и по-малко значение на потенциално значимите нежелани събития и очакваните разходи на лечението. За разлика от по-селективните инхибитори на тирозин киназата, nintedanib изглежда има ползи при важните за пациентите с IPF резултати, въпреки че не е бил наблюдаван значителен ефект върху общата смъртност. При терапията с nintedanib се наблюдават някои чести нежелани събития като диария, и пациентите трябва да бъдат информирани за това при вземането на решение за лечение. При лечение с nintedanib не е имало повишаване на сериозните нежелани събития и сравнително по-малко пациенти са прекратили приемането му поради нежелани ефекти. Не е известно дали терапевтичните ползи ще се различават при пациентите с по-тежки нарушения в тестовете за белодробна функция или при тези с други съпътстващи заболявания. Някои от пациентите, участващи в клинични проучвания, са били пациенти с диагноза, установена с компютърна томография с висока резолюция, който предполага модел на обикновена интерстициална пневмония (UIP) (и е обозначен като модел на “вероятна UIP”), а не пациенти с ясен модел на UIP (т.е., без потвърждение за ОИП с хирургична биопсия при пациенти, чиито резултати от компютърната томография с висока резолюция не са показали модел, отговарящ на ясна UIP). От доказателствата не могат да се направят предположения за оптималната продължителност на терапията, и не е известно колко трае ефектът от лечението с текущата лекарствена терапия.

Лечение на пациентите с IPF с Pirfenidone

Pirfenidone е перорален антифибротичен лекарствен продукт с плейотропно действие. Той доказано регулира важни профибротични и провъзпалителни цитокини каскади *in vitro* (1), като в същото време намалява фибробластната пролиферация и синтеза на колаген в животински модели на белодробна фиброза (1).

Препоръчва се на клиничните специалисти да използват pirfenidone при пациенти с IPF (условна препоръка, средна увереност в оценката на ефекта).

Обосновка и съображения при прилагането. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) има нови доказателства, поради които това лечение е получило условна препоръка. Тази препоръка отдава голямо значение на потенциалната полза на

pirfenidone за важните за пациентите резултати, като прогресията на заболяването, измерена със спада на ФВК и смъртност, и по-малко значение на потенциално значимите нежелани ефекти и разходите за лечение. Данните за качеството на живота са докладвани спорадично в проучванията за pirfenidone. Лечението с pirfenidone е свързано с редица нежелани ефекти, като някои пациенти не желаят да ги понасят, дори и от лечението да има определена полза, оценена с измерването на ФВК. Решенията трябва да се вземат двустранно, като пациентите, започващи това лечение, трябва да бъдат информирани за всички потенциални нежелани ефекти от него. Имайки предвид различните критерии за включване в проучванията на pirfenidone, тези резултати не трябва да бъдат генерализирани за пациентите с IPF, които имат по-тежки нарушения в тестовете за белодробна функция, както и за пациентите с други значителни съпътстващи заболявания. От доказателствата не могат да се направят предположения за оптимална продължителност на терапията, и не е известно колко трае ефектът от лечението с текущата лекарствена терапия.

Лечение на пациентите с IPF със Sildenafil, инхибитор на фосфодиестераза 5

Препоръчва се на клиничните специалисти да не използват sildenafil, инхибитор на фосфодиестераза 5, за лечението на IPF (условна препоръка, средна увереност в оценката на ефекта).

Обосновка и съображения при прилагането. Според актуалните препоръки за лечение на IPF (1) въпреки, че приложението на sildenafil е свързано с леко подобрене в качеството на живота, имайки предвид липсата на полза при останалите резултати, включително смъртността, острите екзацербации или скалите за диспнея, е прието, че приложението му може да доведе до потенциални вреди. Липсват специални подгрупови препоръки за пациенти със IPF с документирана белодробна хипертония.

Лечение на пациентите с IPF с Bosentan или Macitentan, двойни ендотелни-рецепторни антагонисти (ER-A и ER-B)

Препоръчва се на клиничните специалисти да не използват bosentan или macitentan, и двата двойни ER-A и ER-B ендотелни-рецепторни антагонисти, за лечението на IPF (условна препоръка срещу, ниска увереност в оценката на ефекта).

Обосновка и съображения при прилагането. Имайки предвид противоречивостта на обобщените резултати (смъртност или прогресия на заболяването) в различните проучвания и неточността в оценката на ефекта, актуалните препоръки за лечение на IPF (1) не дават препоръка за лечение на пациентите с IPF с bosentan или macitentan. Въпреки това, доказателствата не позволяват специфична подгрупова препоръка.

VII. ПНЕВМОНИИ ПРИ ЛИЦА НАД 18-ГОДИШНА ВЪЗРАСТ

1. Определение

Пневмонията се дефинира като остра инфекция на белодробния паренхим, която може да се развие в алвеолите и/или интерстициума и протича с:

- Поне два от следните симптоми: температура, втрисане, остра кашлица (със или без експекторация) или хронична кашлица с промяна в цвета на храчките, плеврални болки, задух.
- Аускултаторни данни за пневмония (крепитации или късни инспираторни

пукания/влажни звънливи хрипове на ограничен участък, бронхиално дишане).

- Нови инфилтративни промени в рентгенограмата на гръдния кош, за които няма друго обяснение (белодробен оток или инфаркт)[1].

2. В зависимост от причинителя на заболяването се различават:

2.1. Инфекциозни пневмонии

2.1.1. Бактериални пневмонии

а) Аеробни бактериални пневмонии

– Причинени от Грам-положителни бактерии: пневмококи, стрептококи, стафилококи (*St. Aureus*)

– Причинени от Грам-отрицателни бактерии: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* б) Анаеробни бактериални пневмонии

– Причинени от Грам-положителни анаероби: *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium Perfringens*

– Причинени от Грам-отрицателни анаероби: *Bacteroides fragylis*, *Fusobacterium*.

2.2. Небактериални пневмонии

– Вирусни пневмонии: грипни, парагрипни, аденовируси, риновируси

– Рикетсиозни пневмонии – причинени от рикетсии, Коксиела бърнети (*Coxiella burneti*)

– Хламидийни пневмонии – причинени от *Chlamydia Psittaci*, *Chlamydia*

Pneumoniae

– Микоплазмени пневмонии – причинени от *Mycoplasma pneumoniae*

– Паразитни пневмонии – причинени от паразити – *Plasmodium Vivax*, *Toxoplasma Gondii*, *Entamoeba histolytica*

– Гъбични пневмонии – причинени от гъбички и плесени – *Candida*, *Actinomyces*, *Aspergyllus*

2.3. Неинфекциозни пневмонии

2.3.1. Пневмонии, причинени от различни химични фактори: дразнещи газове, аспириране на стомашен сок

2.3.2. Пневмонии, причинени от физични фактори – лъчелечение, травма, чуждо тяло в бронхите.

3. Според мястото, на което е възникнала пневмонията се различават:

3.1. Пневмонии, придобити в обществото (извънболнични пневмонии)

3.2. Вътреболнични (нозокомиални) пневмонии. Пневмония, развила се два и повече дни след хоспитализация и несъществува по време на приемането се счита за вътреболнична.

- Вентилатор-асоциирани пневмонии- развили се при пациенти в интензивни отделения, които са били поставени на механична вентилация за период поне 48 часа преди развитието на пневмонията

4. В зависимост от наличието на предшестващи заболявания се различават:

4.1. Първични пневмонии – възникват при здрав бял дроб без наличие на предшестващи заболявания.

4.2. Вторични пневмонии – те възникват като последица на друго белодробно или

- сърдечно заболяване, при системни заболявания. Например:
- застойна пневмония при левостранна сърдечна недостатъчност
- пневмония след инфаркт вследствие на белодробна емболия
- хипостатична пневмония при обездвижени на легло пациенти
- пневмонии при бронхиектазии, при стеноза на бронхи
- пневмонии при колагенози, ракови заболявания.

5. Според локализацията на възпалителния процес се различават:

- 5.1. Алвеоларни пневмонии – има възпаление на алвеолите на белия дроб.

Бактериалните пневмонии по-често са алвеоларни.

- 5.2. Интерстициални пневмонии – има възпаление на интерстициума на белия дроб. Вирусните пневмонии по-често са интерстициални.

6. В зависимост от разпространението на възпалителния процес се различават:

- 6.1. Лобарни (дялови) пневмонии – възпалението обхваща един цял лоб (дял) на белия дроб. Пример за лобарна пневмония е пневмококовата пневмония.

- 6.2. Лобуларни (огнищни) – възпалителните промени имат огнищен характер. Лобуларни пневмонии са например стафилококовите и стрептококовите пневмонии. Най-честата форма на лобуларна пневмония е бронхопневмонията, при която възпалението от бронхите обхваща и белия дроб.

- 6.3. Сегментни пневмонии – възпалителния процес се разпространява в един или няколко сегмента на белия дроб.

- 6.4. Едностранни и двустранни пневмонии – възпалението обхваща единия или и двата бели дроба.

7. Клинични синдроми

- (1) бронхо-белодробен синдром,
- (2) феб-рилно-интоксикационен синдром,
- (3) рентгенологичен белодробен инфилтрат,
- (4) лабораторна констелация.

8. Диагноза

Анамнеза

Физикален преглед

Образна диагностика - рентгенологично изследване, КТ на торакс и др. Лабораторни изследвания – ПКК с ДКК, СУЕ, С-реактивен протеин и др., КГА

Микробиологично изследване на храчка, бронхо-алвеоларен лаваж (БАЛ), хемокултура и др.

Серологични тестове, антигенни тестове, вирусологични изследвания – ELISA, PCR

9. За оценка тежестта на пневмониите и решение за място на провеждане на лечението – амбулаторно, в болница или интензивно отделение се използват следните скали:

- Pneumonia Severity Index (PSI)
- CURB-65
- насоките на Infectious Diseases Society of America и American Thoracic Society (IDSA/ATS)
- SMART-COP скала - систолно артериално налягане, мултилобарно засягане, серумен албумин, дихателна честота, тахикардия, обърканост, кислородна сатурация и

pH. Определя необходимостта от хоспитализация в интензивно отделение.

10. Лечение

10.1. Основно лечение – антиабактериално - бива емпирично или етиологично лечение.

ГРУПИ АНТИБИОТИЦИ:

10.1.1. Бета-лактамни антибиотици:

Пеницилини - активни предимно срещу грам-положителни бактерии - стафилококи и стрептококи.

Карбоксипеницилините и уреидопеницилините са широкоспектрни групи антибиотици, като те имат и действие срещу псевдомонас аеругиноза (*Pseudomonas aeruginosa*), клебсиела пневмоние (*Klebsiella pneumoniae*) и други причинители на уроинфекции (инфекции на урогениталната система) и инфекции в други органи и системи.

Представители: оксацилин (Oxacillin), ампицилин (Ampicillin), амоксицилин (Amoxicillin); феноксиметилпеницилин (Phenoxymethylpenicillin);

карбоксипеницилини - карбеницилин (Carbenicillin); уреидопеницилини - азлоцилин Azlocillin, мезлоцилин (Mezlocillin), пиперацилин (Piperacillin). Комбинация на пеницилини с инхибитори на бета-лактамаза: амоксицилин с бета-лактамазен инхибитор - Amoxicillin + clavulanate = Augmentin; ампицилин с бета-лактамазен инхибитор - Ampicillin + sulbactam

= Unasyn; пипарацилин с бета-лактамазен инхибитор - Piperacillin + tazobactam = Tazocin, Zosyn; тикарцилин с бета-лактамазен инхибитор - Ticarcillin +clavulanate = Timentin

Цефалоспорици:

Първо поколение: Cefadroxil, Cefazolin, Cefalotin, Cefalexin - активни срещу грам-положителни бактерии, към които проявяват по-голяма ефективност и повечето грам-отрицателни.

Второ поколение: Cefaclor, Cefamandole, Cefoxitin, Cefprozil, Cefuroxime - покриват и грам отрицателни бактерии, като ефективността им спрямо грам-положителните е по-ниска, в сравнение с представителите от първо поколение.

Трето поколение: Ceftriaxone, Cefixime, Cefoperazone, Cefotaxime - повлияват и псевдомонас аеругиноза (*Pseudomonas aeruginosa*), клебсиела, ешерихия коли, ентеробактер, серация и други.

Четвърто поколение: Cefepime, Cefpirom - доближават се по действие до представителите на трето поколение, но имат по-добра ефективност спрямо бактерии, развиващи резистентност.

Пето поколение: Ceftaroline fosamil, Ceftribiprole - използват се за метицилин-резистентни щамове на *St. aureus* (MRSA).

В някои случаи цефалоспорините се предпочитат пред другите беталактамни антибиотици, поради по-широкия им спектър на действие.

Карбапенеми - силно бактерицидно действие, като малките размери на молекулите им позволяват лесно проникване в грам-отрицателни бактерии - Ertapenem, Doripenem, Imipenem, Meropenem.

Монобактами - не проявяват активност спрямо грам-положителни бактерии. Спрямо грам-отрицателни бактерии проявяват добра ефективност- представител – Aztreonam

10.1.2. Аминогликозидни антибиотици- широк спектър на действие. Представители: Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Neomycin, Tobramycin, Paromomycin.

10.1.3. Тетрациклини - много широк спектър на действие. Те са активни срещу рикетсии, микоплазми и хламидии, при бруцелоза, холера, Лаймска болест, чума, спирохети, анаероби. Представители: Minocycline, Tetracycline, Doxycycline.

10.1.4. Макролиди - ефектът е предимно върху грам-позитивни бактерии. Представители: Azithromycin, Clarithromycin, Dirithromycin, Erythromycin, Roxithromycin

10.1.5. Линкозамиди - използват се при стафилококови, пневмококови, стрептококови инфекции при пеницилин-алергични пациенти, както и при анаеробни инфекции. Представители: Clindamycin, Lincomycin

10.1.6. Сулфонамиди и триметоприм - синтетични производни на сулфонамида. Представители: Sulfasalazine, Sulfisoxazole, Sulfamethoxazole.

10.1.7. Амфениколи - широкоспектрни. Активни са срещу рикетсии, салмонелози, листерии, ешерихия коли, стафилококи и други. Представители: хлорамфеникол.

10.1.8. Хинолони (гиразни инхибитори)- бързо действие, което се дължи на потискане синтеза на бактериалната ДНК. Позволяват перорално лечение на сериозни инфекции. Съществуват четири поколения хинолони. Активността на първото поколение е предимно върху грам-отрицателните бактерии. Представители: Налидиксова киселина и аналози: Acidum nalidixicum, Acidum oxolinicum, Acidum pipemidicum. Следващите поколения са с изместване спектъра на действие и много добра активност срещу Грам (+) респираторни патогени. Представители на второ поколение (флорохинолони) : Norfloxacin, Lomefloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Refloxacin. Хинолоните трета генерация са наречени респираторни. Представители: Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Sparfloxacin. Четвърта генерация флуорохинолони – Trovafloxacin, Gemifloxacin притежават мощна антианаеробна активност и подобро действие срещу пневмококи.

10.1.9. Имидазолони и триазолони производни - активни са срещу редица бактерии, гъбички, протозои. Представители: метронидазол; тинидазол, вориконазол, итраконазол.

10.1.10. Гликопептидни антибиотици - активни срещу аеробни и анаеробни грам-позитивни бактерии, метицилин-резистентен стафилококус ауреус (MRSA). Представители: Teicoplanin, Vancomycin.

10.1.11. Група на оксазолидиноните. Представител: Linezolid - синтетично производно на оксазолидинона. Свързва се с 50S-рибозомната субединица и потиска протеиновия синтез предимно на Грам-положителните микроорганизми. Действа бактериостатично спрямо стафилококи (вкл. метицилин-резистентен S. aureus), стрептококи и ентерококи и бактерицидно

– по отношение на пневмококи. Повечето Грам-отрицателни микроорганизми са резистентни към линезолид, но много облигатни анаероби (напр. C. difficile) са чувствителни.

10.2. Муколитици, експекторанти или антитусива – в зависимост от вида кашлица (влажна/суха)

10.3. Антипиретици – при фебрилитет

10.4. Антихистамини, бронходилататори – при показания

10.5. Антикоагуланти – НМХ при пациенти с ОДН

10.6. Кислородотерапия, неинвазивна вентилация или интубация с механична вентилация – при пациенти с дихателна недостатъчност

VIII. ДИХАТЕЛНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

В тесен смисъл дихателната недостатъчност (ДН) е невъзможност за осигуряване хомеостазата на кислорода и/или въглеродния диоксид поради нарушен газообмен в белите дробове. Дихателната система не е в състояние да отговори на метаболитните

нужди на организма по отношение оксигенацията на кръвта и/или елиминирането на CO₂. Диагнозата на ДН се подозира при измерване на оксигемоглобиновата сатурация, но се потвърждава с кръвно-газов анализ (КГА) на артериална кръв.

1. Определения и класификация

Класификацията на ДН се основава на два основни критерия: (I) бързина на развитие и (II) патофизиологичен механизъм.

Според бързината на развитие ДН определяме като остра, хронична и остра при хронична.

Остра ДН е състояние на остро нарушение на белодробния газообмен, възникнало в рамките на минути до часове или дни, и непосредствено застрашаващо живота.

Хронична ДН е състояние на трайно снижение на PaO₂, със или без промяна в PaCO₂, развило се в продължение на месеци или години.

Остра при хронична ДН определяме като бързо задълбочаване на хипоксемията / хиперкапнията при болни с хронична ДН.

Според преобладаващите патофизиологични механизми за развитието е възможно дефиниране на четири типа остра ДН1:

1. **Тип I – хипоксемична** – PaO₂<60 mmHg – основното нарушение е невъзможност за адекватна оксигенация на кръвта в белия дроб поради комбинация от нарушени отношения вентилация/перфузия и интрапулмонален шънт.
2. **Тип II – вентилационна** – PaCO₂>46 mmHg; алвеоларна хиповентилация по различни причини (повишена работа на дишането, невромускулна патология, нарушена регулация на дишането).
3. **Тип III – пери-оперативна** – може да се определи като подтип на тип I, но често е разглеждана самостоятелно поради значителната ѝ честота.
4. **Тип IV – шок** – последица на сърдечно-съдова нестабилност поради различни причини.

Структурно-анатомична класификация на **острата хипоксемична ДН** според локализацията на основния патологичен процес²: (1) интерстициум – (например при алергичен алвеолит, вирусна или „атипична” пневмония), (2) дихателни пътища – (например при остра или хронична обструктивна белодробна патология), (3) алвеоларни пространства – кардиогенен или некардиогенен белодробен едем, пневмония, алвеоларна хеморагия и (4) сърце/белодробна съдова мрежа – остър или хроничен белодробен емболизъм, сърдечен или интрапулмонален шънт. Този подход има определени предимства за клиничната ориентация при остра хипоксемична ДН. Независимо от причините за развитието ѝ основното нарушение е комбинация от несъответствие на вентилацията спрямо перфузията на алвеолите и дясно ляв шънт с нарушен газообмен на кислорода, въглеродния диоксид или и двете.

При **хипоксемичната остра ДН (тип I)** интрапулмоналният шънт е основна причина за артериална хипоксемия, рефрактерна на кислородотерапия дори с FiO₂=1.0. Наличието на зони с ниски отношения вентилация/перфузия е с по-малко значение (освен когато те са близо до 0) и това не е проблем за коригиране на хипоксемията. Острият респираторен дистрес синдром (ОРДС) е най-тежкото нарушение в газообмена. Трите степени на тежест се определят от отношението PaO₂/FiO₂.

При **вентилационната остра ДН (тип II)**, причинена от потиснат стимул за дишане (цнс) или нарушена невро-мускулна синхронизация, неадекватността на общата и алвеоларна вентилация води до задръжка на CO₂ и хиперкапния, с паралелно снижение на PaO₂, което лесно се коригира с кислородотерапия. Хиперкапния е често срещана при белодробните болести с бронхиална обструкция и “похабена” вентилация

(повишено VDS/VT).

Пери-оперативна остра ДН (тип III остра ДН) възниква в пери-оперативния период при пациенти изключително предразположени към аталектаза. Нарушената механика на коремната стена намалява ФОКЗ под увеличения обем на затваряне^{4,5} и води до прогресиращ колапс на подлежащите белодробни единици с последващо развитие на тип I или тип II остра ДН, като често се съчетават и двете нарушения. Аталектазата е отличителен механизъм за възникването на пери-оперативна остра ДН и мерки за предотвратяване на алвеоларния колапс са особено важни в поведението.

Част от пациентите са без значими белодробни проблеми и не се вписват в тип I, II или III остра ДН, но са интубирани с подпомагане на дишането при овладяване на състояние на хипоперфузия и хемодинамична нестабилност. Това е **тип IV остра ДН**, свързана най-често с кардиогенен, хиповолемичен или септичен шок. Пациентите обичайно са тахипнеични, с нарушен синхрон на дишането. Целта на подпомагането на дишането е стабилизиране на газообмена в белия дроб, намаление натоварването и високата кислородна консумация на дихателната мускулатура, както и предотвратяване умората ѝ при значително намаления сърдечен дебит^{6,7}.

Хронична дихателна недостатъчност

Тя е последица на хронични белодробни болести, с трайни нарушения в газообмена, невро-мускулна патология, обструктивна сънна апнея или деформация на гръдния кош. Хроничната ДН е състояние на патологично равновесие между натоварване (съпротивително, еластично – бял дроб и гръдна стена, минутна вентилация) и сила на дихателната мускулатура, вкл. контрол на дишането. Множество патологични процеси (белодробни и извънбелодробни) могат да доведат до нарушаване на това равновесие и развитие на остра при хронична ДН.

При повечето белодробни болести, независимо от локализацията на преобладаващите патологични промени в белия дроб (дихателни пътища, интерстициум, алвеоли), основна причина за артериална хипоксемия е нарушеното отношение вентилация/перфузия ($\square VA/QC$). Множество зони с високо VA/QC (“похабена” вентилация - $\square VDS/VT$) допринасят за развитието на хиперкапния. Нарушената дифузия на газовете е от второстепенно значение за обмяната на кислорода – най-вече при белодробна фиброза и разпространен деструктивен емфизем.

Остра при хронична ДН

Остро влошаване на дихателната функция при хронична ДН настъпва в резултат на въздействието на един, но по-често множествени провокиращи фактори (табл. 1).

Важно е да се има предвид, че определящ фактор за развитието на остра при хронична ДН е умора на инспираторната дихателна мускулатура⁸. Основна причина за това е повишеното натоварване на дихателната система поради нарушена механика на дишането – бронхиална обструкция и/или увеличено еластично натоварване (белодробно, на гръдна стена).

Намалена стимулация на дишането е причина за остра при хронична ДН при относително малка част от болните. Това обичайно се наблюдава в условията на лекарствена или алкохолна интоксикация, или седиране. Възможна причина е и скрит хипотиреоидизъм, при по-възрастни пациенти, особено жени. Изключение са случаите с не диагностицирано нарушение на дишането по време на сън.

Таблица 1. Причини за остра при хронична ДН

<ul style="list-style-type: none"> • Бронхобелодробна инфекция (bronхиална / паренхимна) Бактериална; Вирусна
<ul style="list-style-type: none"> • Белодробен тромбемболизъм
<ul style="list-style-type: none"> • Левокамерна сърдечна недостатъчност Остър инфаркт на миокарда
Неконтролирана артериална хипертония и ритъмни нарушения
<ul style="list-style-type: none"> • Лекарствено обусловени
Седативни и антихистаминови препарати
<ul style="list-style-type: none"> • Пневмоторакс
<ul style="list-style-type: none"> • Неконтролирана кислородотерапия
<ul style="list-style-type: none"> • Повишени вентилаторни изисквания Сепсис; БТЕ; Въглехидратен излишък;
<ul style="list-style-type: none"> • Коремна хирургия, гастро-интестинална хеморагия

2. ДИАГНОЗА

Диагнозата на ДН се основава на анамнезата и клиничната картина, и се потвърждава с кръвно-газовия анализ (КГА) на артериална кръв (при несъответствие с клиниката достоверността на изследването да се контролира чрез сравняване на сатурацията от КГА с неинвазивно измерената). Важни клинични белези са нарушения в дишането (тахипнея, диспнея), наличие/липса на промени в съзнанието (възбуда, обърканост), възможност за разговор, цианоза (може да липсва), хемодинамична нестабилност. Тежестта на симптоматиката не винаги корелира със степента на отклоненията в КГА и той е първото задължително изследване. Поради различното поведение е необходимо първоначално бързо решение дали се касае за остра (тип I-IV) или остра при хронична ДН. Бързата ориентация за възможните причини с оглед неотложните диагностични изследвания е условие за успешно лечение.

3. ПОВЕДЕНИЕ

Ще бъде фокусирано вниманието върху овладяването на нарушенията в белодробния газообмен – коригиране на хипоксемията и/или хиперкапнията. Комплексното лечение (патогенетично и симптоматично) на причините за развитието и прогресирането на ДН или на ОРДС не е обект на настоящото изложение.

3.1. Остра дихателна недостатъчност

Поведението зависи от това дали се касае за хипоксемична тип I или вентилационна тип II остра ДН. При вентилационна недостатъчност (ВН) и алвеоларна хиповентилация обичайно рентгенографията на белия дроб не показва отклонения от нормата. Често се наблюдава ВН при остра и хронична белодробна патология с бронхиална обструкция и остра при хронична ДН – «похабена» вентилация въпреки повишения стимул за дишане (астма, ХОББ). Това контрастира с клиничните и рентгенови промени при тип I-ви остра ДН, последица на алвеоларно ангажиране (пневмония, ОРДС, алвеоларна хеморагия, кардиогенен белодробен едем и др.).

Корекция на хипоксемията при **I-ви тип остра ДН** е неотложна необходимост и изисква високо FiO_2 (≥ 0.5) във вдишваната газова смес. Системите за подаване на кислород не винаги постигат желаната кислородна концентрация в белия дроб, която зависи от белодробната вентилация (табл. 2). Когато корекцията на хипоксемията ($SpO_2 > 90\%$) по този начин е невъзможна се пристъпва към подпомагане на дишането – неинвазивна вентилация с позитивно налягане (НИВПН) или инвазивна вентилация.

Приложението на НИВПН при незадоволителна корекция на хипоксемията с лицева маска е с несигурно предимство по отношение необходимостта от последваща интубация⁹. Лечение с кислород с висок дебит (до 60 л/мин) чрез назална канюла е алтернатива с по-добри резултати, вкл. от тези при лечение с конвенционална кислородотерапия или НИВПН, за корекция на хипоксемията и избягване на ендотрахеална интубация^{9,10}. Това е основание подаването на кислород с висок дебит с назална канюла да се препоръча като средство на първи избор при пациентите с остра хипоксемична ДН. НИВПН може да овладее състоянието и да се избегне интубацията при подбрани пациенти с остра хипоксемична ДН, без хемодинамична нестабилност или дисфункция на цнс, и без необходимост от протекция на дихателните пътища.

Таблица 2. Интратрахеална кислородна концентрация с различни системи (модифицирано по 1)

Система за подаване на кислород	Предвидено F_{iO_2}	Трахеална концентрация на O_2	
		Спокойно дишане	Хипервентилация
Назална “вилаца”			
3 л/мин	0.3	22%	23%
10 л/мин	>0.5	46%	30%
Лицева маска			
10 л/мин	0.6	53%	41%
15 л/мин	1.0	68%	50%
Маска Venturi			
4 л/мин	0.28	24%	21%
8 л/мин	0.40	36%	29%

Подпомагането на дишането при тип I-ви остра ДН има няколко специфични цели¹, различни от тези при тип II-ри. Те включват: (1) стабилизиране на пациента в условия на минимална работа на дишането; (2) обдишване с минималния обем, осигуряващ елиминиране на CO_2 ; (3) добавяне на възможно най-малкото $PEEP$ за постигане на $SaO_2 \geq 90\%$ при нетоксични нива на F_{iO_2} ; (4) поддържане на хемодинамиката при най-ниско пулмо-капилярно налягане, но адекватен сърдечен дебит, за намаляване на алвеоларния едем.

Тип II-ри остра ДН, последица на потиснат стимул от цнс или нарушена невромускулна връзка, изисква осигуряване на адекватна вентилация (неинвазивна или инвазивна). Корекцията на хипоксемията не е проблем и обичайно се постига с невисока кислородна концентрация в газовата смес. Когато причината за ВН е бронхиална обструкция (тежък астматичен пристъп, бронхиолит) вентилаторният режим цели минимизиране на $PEEP_i$ до овладяването на обструкцията с бронходилататори и комплексно лечение.

3.2. Остра при хронична дихателна недостатъчност

Поведението се определя от естеството на патологията, водеща до хронична ДН и причините за развитие на остра при ХДН, степента на хипоксемия, липса/наличие и тежест на хиперкапнията. Необходима е бърза оценка на възможностите за консервативно лечение или показанията за подпомагане на дишането – неинвазивна или инвазивна вентилация.

3.3. Кислородотерапия

Кислородотерапията е първата стъпка в поведението при тези болни, още преди други

необходими диагностични процедури. Целта на кислородотерапията е поддържане на сатурация >90% при адекватно ниво на циркулиращ хемоглобин. Осъществяването ѝ е възможно с назален катетър с дебит на кислорода 1-5 л/мин или маски тип Venturi, осигуряващи FiO_2 0,24 – 0,40 във вдишваната газова смес. Изборът на подаваната кислородна концентрация се определя от причината за ХДН, тежестта на хипоксемията и степента на хиперкапния когато е налице. Кислородотерапията трябва да се титрира внимателно при налична задръжка на въглероден диоксид за постигане на SaO_2 от 88% до 92%. При ХОББ първоначалното приложение на кислород назално с 2 л/мин в повечето случаи е адекватно. Погрешно е схващането, че при пациентите с остра при хронична ДН е важен хипоксичният стимул за дишане и това е честа причина за неадекватна кислородотерапия. Рискът от кислородотерапията е в значителна степен преувеличен и е честа причина за въздържане от живото-спасяващо лечение. ДН може да се задълбочи въпреки кислородотерапията, но не поради нея¹⁵.

3.4. Подпомагане на дишането

Целта на началното лечение на остра при хронична ДН е да не се допусне прогресирането ѝ до необходимост от подпомагане на дишането чрез ендотрахеална интубация. Доказана е ефективността на НИВПН, която може да предотврати необходимостта от интубация в до 75% от случаите при показани болни¹² Понастоящем НИВПН се препоръчва като първи избор на поведение при тежка екзацербация на ХОББ с остра при хронична ДН^{12,13}. НИВПН подобрява респираторната ацидоза, намалява работата на дишането, умората на дихателната мускулатура и тежестта на диспнеята¹³. Голям мета-анализ, включващ 14 проучвания при пациенти с остра при хронична ДН показва, че неуспех от лечението е значително по-малък с НИВПН в сравнение с консервативното лечение (RR 0.48; 95% CI 0.37, 0.63), с 48% е намалена смъртността и с 60% нуждата от интубация¹⁴. Внимателният подбор на болните (вж. табл. 3) е условие за успеха на прилаганата НИВПН за остра при хронична ДН¹⁵.

Таблица 3. Критерии за подбор на НИВПН за остра при хронична ДН¹⁵

Подходяща диагноза с потенциална обратимост

Преценка необходимостта от подпомагане на дишането
Умерен до тежък респираторен дистрес
Тахипнея (ДЧ > 24 / мин)
Употреба на спомагателни мускули или абдоминален парадокс
Тежки отклонения в КГА
 $\text{pH} < 7.35$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$

Изключване на пациенти с противопоказания за НИВПН

Спиране на дишането
Нестабилно състояние (шок, неконтролирано кърване от ГИ тракт, неконтролирана аритмия)
Невъзможност за предпазване на дихателни пътища (склонен аспирация)
Обилна експекторация (секреции)
Невъзможност за сътрудничество или възбуда Не може да се адаптира маската
Скорошна операция – горни дихателни пътища, гастроинтестинална

FiO_2 – фракция на вдишвания кислород; PaCO_2 и PaO_2 – парциално налягане съответно на въглеродния двуокис и кислорода в артериалната кръв;

НИВПН не винаги е успешна при всички пациенти. Важна е синхронизацията на пациента с НИВПН, която зависи от подходящото тригериране на вдишването, бързината на нарастване на налягането и циклирането на вдишване/издишване. Добър отговор от приложението ѝ е налице при спадане

честотата на дишане и тази на сърдечната дейност, както и субективната преценка на болния. Избягването на ендотрахеална интубация почти винаги зависи от точната преценка на причините за остра при хронична ДН и мерките за преодоляването ѝ с комплексното лечение.

Въпреки активно провежданото лечение, вкл. НИВПН, при част от пациентите прогресират симптомите и белезите на респираторния дистрес, с нарастваща хиперкапния и заплашващо спиране на дишането. Това налага преценка на показанията и възможностите за интубация и механична вентилация (табл. 4).

Таблица 4. Индикации за инвазивна механична вентилация при остра при хронична ДН (модифицирано по^{11,13})

- | |
|---|
| <p>Решението се взема при леглото на болния</p> <ol style="list-style-type: none">1. Не толерира НИВПН или неуспех от НИВПН2. Спиране на дишането или сърдечната дейност3. Белези на прогресираща ДН
Честота на дишането над 35/мин
Влошаваща се тахикардия или брадикардия <50 в мин
Тежка диспнея с продължаваща употреба на спомагателната мускулатура
Животозастрашаваща хипоксемия ($PaO_2 < 40$ mm Hg или $PaO_2/FiO_2 < 200$ Тежка ацидоза ($pH < 7.25$) и хиперкапния ($PaCO_2 > 60$ mm Hg)4. КГА не е от първостепенно значение при вземане на решението и обичайно само потвърждава клиничната оценка5. Влошаване на менталния статус, загуба на съзнание6. Придружаваща хемодинамична нестабилност или невъзможност за протекция на дихателните пътища |
|---|

Абсолютната стойност на $PaCO_2$, изолирана от клиничната преценка, не е особено полезна при решението за интубация. Има пациенти, които и при $PaCO_2$ от 80-85 mmHg остават адекватни и сътрудничат за лечението, с възможност за овладяване на състоянието и избягване на интубацията. При други пациенти дишането спира много преди прогресирането на хиперкапнията до тези стойности, а полезни за решението клинични параметри са честота на дишането (силно повишен стимул), съзнание и тип дишане. Когато се прилага НИВПН при тези пациенти има значителен риск за подценяване на клиничната нестабилност и е необходимо повишено внимание. Това са лица с много малък тъканен кислороден резерв, намален циркулиращ обем (нисък сърдечен дебит) и висок риск за спиране на сърдечната дейност ако не бъдат своевременно интубирани.

3.5. Дълготрайна кислородотерапия

Провеждането на дълготрайна кислородотерапия (>15 ч в денонощието) в домашни условия при пациенти с хронична ДН и тежка хипоксемия при покой увеличава преживяемостта и подобрява прогнозата¹⁶. Това е безспорно установено за болните с ХОББ и ДН.. Решението за прилагането ѝ се базира на двукратно измерване на PaO_2 в рамките на 3 седмици при стабилен пациент. Показанията за домашна кислородотерапия са:

1. $PaO_2 < 55$ mmHg (7.3 kPa) или $SaO_2 < 88\%$, със или без хиперкапния, потвърдено двукратно
2. $PaO_2 > 55$ mmHg (7.3 kPa) но < 60 mmHg (8.0 kPa) или $SaO_2 88\%$ ако е налице пулмонална хипертония, периферни отоци (конгестивна сърдечна недостатъчност) или полицитемия (хематокрит >55%).

Дълготрайната кислородотерапия (>15 ч) подобрява преживяемостта при ХОББ с ДН

достоверно повече в сравнение с подаване на кислород само през нощта^{17,18}, поради което последното не се препоръчва.

Дълготрайна кислородотерапия може да се провежда с кислороден концентратор, бутилка с кислород под налягане или втечен кислород.

Всеки от подходите има свои предимства и недостатъци, като изборът се прави от пулмолог в зависимост от наличните технически средства, които да осигурят продължителността. Дълготрайната кислородотерапия променя прогнозата при пациенти с ХОББ и не бива да се разглежда като палиативна или симптоматична грижа за тях.

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.