

Вопросы применения глюкокортикостероидов при обострении бронхиальной астмы

Н.А. Кароли, А.П. Ребров

Бронхиальная астма (БА) является одной из актуальных проблем медицины. Продолжает расти летальность от БА, и если в 1979 г. в США число смертельных исходов БА составило 0,9 на 100 тыс. населения, то в 1995 г. эта цифра увеличилась более чем в 2 раза (2,1 на 100 тыс. населения) [1, 2]. В Великобритании ежегодно от обострения БА умирают 20 детей и 1600 взрослых [3].

Отмечается также рост обращений за экстренной медицинской помощью: в США с 58,8 на 10 тыс. населения в 1992 г. до 70,7 – в 1995 г. [2]. Прямые и не прямые расходы на оказание помощи больным с обострением БА в США составляют около 2 млрд. долларов в год [4]. В Канаде БА является причиной госпитализации у 3,7% всех госпитализированных мужчин и у 2,4% женщин.

Подходы к лечению обострения БА базируются на патофизиологических закономерностях его развития, включающих острый бронхоспазм, усиление отека слизистой оболочки дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса. Для уменьшения бронхоспазма применяются бронходилататоры, для воздействия на отек слизистой и нарушения секреции мокроты – глюкокортикостероиды (ГКС).

Нина Анатольевна Кароли – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии Лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета.

Андрей Петрович Ребров – профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета.

Эффективность ГКС при обострении БА

Сегодня ГКС являются обязательной частью комплексной терапии тяжелого (ТОА) и жизнеугрожающего обострения БА. В исследовании MARC показано, что системные ГКС используются приблизительно у 70% пациентов с ТОА, при этом чем тяжелее было

Глюкокортикостероиды несомненно эффективны при лечении обострения БА, причем особо подчеркивается необходимость их раннего назначения.

обострение, тем чаще использовались ГКС. Около 70% пациентов получали ГКС перорально, 30% – внутривенно. В то же время приблизительно у 15% пациентов с ТОА не применялись системные ГКС, а около 1% больных получали ингаляционные ГКС [5]. Аналогичные данные о частоте использования системных ГКС при обострении БА приводятся и по Великобритании, Канаде, США [6, 7]. В США частота применения ГКС в качестве начальной терапии обострений БА достигает, по некоторым данным, 95% [8].

ГКС воздействуют на многие патофизиологические звенья обострения БА: угнетают различные клеточные механизмы воспаления, подавляют образование и патогенное действие медиаторов воспаления, восстанавливают чувствительность адренорецепторов бронхов, оказывают выраженное противоотечное действие, уменьшают образование трахеобронхиального секрета и в результате улучшают проходимость дыхательных путей [5, 9–15].

Считается, что быстрый клинический эффект ГКС обусловлен их воздействием на слизистую оболочку

бронхов в виде уменьшения бронхиального кровотока, экссудации плазмы и продукции мокроты. С этими влияниями и связывают эффективность применения ингаляционных ГКС (ИГКС) при обострении БА [5, 16–18]. Объективное уменьшение бронхоконстрикции при применении системных ГКС наступает не сразу, а через 6–12 ч после их приема [19, 20], при использовании же ИГКС эффект наступает значительно быстрее – через 2 ч [17,

21]. Хотя основным направлением действия ГКС при обострении БА является подавление воспаления в дыхательных путях, ряд исследований демонстрирует также их способность восстанавливать чувствительность и число β_2 -рецепторов, нарушенные вследствие избыточной терапии β_2 -агонистами [22].

Всего в литературе можно найти около 700 клинических исследований, посвященных применению ГКС при обострении БА. В то же время группа исследователей центра Cochrane из такого большого объема литературы смогла выбрать для анализа лишь 12 рандомизированных контролируемых исследований, касающихся применения системных ГКС при ранней терапии обострения БА (в течение 1 ч после поступления больного в отделение скорой помощи). Исследования включали как взрослых, так и детей, суммарно 863 пациента. Было показано, что раннее назначение ГКС достоверно повышает пиковую скорость выдоха (ПСВ) и снижает частоту госпитализаций больных в стационар. Эффект ГКС проявляется лишь через

6 ч после применения. Раннее назначение ГКС эффективнее у пациентов с более тяжелым обострением БА и у тех, кто ранее не использовал системные ГКС [20].

Аналогичные данные получили G. Rodrigo, C. Rodrigo, опубликовавшие в 1999 г. результаты метаанализа 16 рандомизированных контролируемых исследований [18]. В 6 исследованиях, включенных в данный метаанализ, изучалось влияние раннего назначения ГКС на госпитализацию больных в стационар [23–28]. Было показано, что применение ГКС на 32% снижает потребность в госпитализации больных в стационар.

Влияние ГКС на показатели функции внешнего дыхания в течение первых 24 ч терапии оценивалось в 7 исследованиях, включенных в этот же метаанализ [18]. Исходно ПСВ или объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составляли менее 40% от должных величин. Было показано, что через 1 ч и через 3 ч наблюдения только ингаляционные ГКС продемонстрировали некоторое преимущество перед плацебо, в то время как эффект парентеральных ГКС проявлялся через 6, 12 и 24 ч. Полученные результаты еще раз подтвердили, что влияние ГКС на показатели функции внешнего дыхания проявляется как минимум через 6–12 ч после введения.

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные, полученные в четко спланированных исследованиях, о несомненной эффективности ГКС при лечении обострения БА, причем особо подчеркивается необходимость их раннего назначения. В связи с этим актуальным является вопрос о том, кому и когда необходимо вводить ГКС.

Сегодня общепризнанным считается положение о необходимости и целесообразности введения ГКС с момента установления наличия астматического статуса (АС) или ТОА [13, 14, 25, 29, 30]. При этом особо подчеркивается, что ГКС должны быть назначены как можно раньше [5, 20, 25, 30]. Показано, что ГКС (как пероральные, так и парентеральные) более эффективны у пациентов, не получавших их ранее [5, 20].

Пероральный и парентеральный пути введения ГКС при обострении БА обладают в целом сопоставимой эффективностью.

Показаниями для назначения ГКС при обострении БА являются неэффективность применения β_2 -агонистов короткого действия; среднетяжелое, тяжелое или жизнеугрожающее обострение БА; стероидозависимость [1, 31].

Пути введения ГКС

К настоящему времени имеется небольшое количество клинических исследований, в которых на основе принципов доказательной медицины даются рекомендации по применению ГКС при обострении БА (таблица).

Хотя внутривенный путь введения системных ГКС при обострении БА является наиболее традиционным, тем не менее убедительно продемонстрирована сопоставимая эффективность перорального и парентерального применения ГКС. В 4 рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (всего 157 пациентов), включенных в метаанализ G. Rodrigo, C. Rodrigo [18], изучалась сравнительная эффективность пероральных и парентеральных ГКС в течение 24 ч наблюдения [32–35]. Показано отсутствие превосходства парентеральных ГКС над пероральными ГКС по влиянию на функцию внешнего дыхания (ОФВ₁ или ПСВ). Аналогичные данные получили и другие авторы, не выявившие

явного преимущества инфузионной терапии ГКС перед их пероральным применением [36–38]. В то же время использование внутривенных ГКС предпочтительнее при жизнеугрожающей БА, при наличии у пациента рвоты или нарушений глотания [5, 30].

Рекомендации по применению ГКС при обострении БА [29]

Уровень доказательности	Рекомендации
A	Все больные, поступившие в стационар по скорой помощи с обострением БА, являются вероятными кандидатами для назначения системных ГКС. При тяжелом обострении БА внутривенное и пероральное назначение ГКС одинаково эффективно. При обострении БА следует использовать пероральные ГКС.
B	Неконтролируемое течение БА является показанием к назначению пероральных ГКС. Раннее назначение системных ГКС (в течение 1 ч) снижает риск госпитализации больных БА. Низкие дозы (преднизолон менее 100 мг/сут, гидрокортизон менее 400 мг/сут), средние дозы (преднизолон 100–450 мг/сут, гидрокортизон менее 400–1800 мг/сут) и высокие дозы (преднизолон более 450 мг/сут, гидрокортизон менее 1800 мг/сут) системных ГКС одинаково эффективны у госпитализированных больных БА. Терапия системными ГКС снижает частоту рецидивов обострения БА. Раннее назначение ингаляционных ГКС при обострении БА снижает риск госпитализации больных, значительно улучшает функциональные показатели больных БА.
C	Пероральные ГКС при лечении короткими курсами представляются безопасными, включая риск желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК). Наибольший риск развития ЖКК имеют больные с ЖКК в анамнезе или применявшие антикоагулянты. Если продолжительность лечения пероральными ГКС не превышала 2 нед, отменять их прием следует одномоментно.

Основные недостатки системных ГКС при лечении обострения БА – их замедленное действие и риск развития побочных эффектов. В последние годы активно исследуются возможности применения ингаляционных ГКС при обострении БА. Хотя противовоспалительный эффект ингаляционных ГКС, так же как и системных, наступает после активации ГКС-рецепторов (через несколько часов), однако действие ИГКС может начинаться быстрее за счет прямого влияния на слизистую оболочку бронхов: сужения сосудов и снижения бронхиального кровотока, уменьшения экссудации плазмы и продукции мокроты, торможения миграции воспалительных клеток и выброса медиаторов [39].

Ингаляционные ГКС сегодня занимают ведущее место в базисной терапии БА. В то же время работ по их использованию при обострении БА сравнительно немного. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований по применению ИГКС в неотложной терапии обострения БА показал, что они положительно влияют на показатели функции внешнего дыхания и снижают потребность в госпитализации [5]. В ряде работ продемонстрирована сопоставимая эффективность ингаляционной терапии будесонидом и перорального применения преднизолона или преимущества будесонида [40–44].

Интерес представляет эффективность присоединения ингаляционных ГКС к парентеральным или пероральным ГКС при лечении ТОА. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании была оценена эффективность добавления ингаляций беклометазона дипропионата к комплексному лечению больных ТОА [45]. В течение 12 ч наблюдения не выявлено достоверной разницы между больными обеих групп по приросту ОФВ₁ и динамике клинических симптомов.

В 2001 г. опубликован метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований, целью которого было определение эффективности раннего использования ИГКС в терапии больных с обострением БА [46]. Результаты

проведенного анализа позволили сделать вывод о том, что ИГКС влияют на частоту госпитализации больных с обострением БА, однако неясно, является ли это “заслугой” ингаляционных ГКС при комбинации их с системными ГКС. Авторы считают, что сегодня недостаточно данных для того, чтобы определить, являются ли ингаляционные ГКС столь же эффективными при обострении БА, как и системные ГКС.

Таким образом, внутривенное и пероральное применение ГКС является достаточно эффективным при тяжелом обострении БА. Также показана эффективность ингаляционного применения ГКС, по крайней мере будесонида и флунизолида, назначаемых в высоких дозах через небулайзер или дозированный ингалятор (ДИ) со спейсером [17, 47], однако четкие рекомендации по применению ингаля-

Несмотря на данные об эффективности высоких доз ИГКС при обострении БА, четкие рекомендации по их применению пока отсутствуют.

ционных ГКС при терапии обострения БА в настоящее время отсутствуют.

Эффективные дозы ГКС

Вопрос об оптимальной дозе ГКС при лечении обострения БА до сих пор активно обсуждается в литературе [5, 18, 25, 48]. Показано, что доза гидрокортизона менее 13 мг/кг/сут является субтерапевтической. Эта доза в среднем составляет около 800 мг гидрокортизона или 160 мг метилпреднизолона в сутки и считается некоторыми авторами адекватной в лечении ТОА [18, 36, 49, 50]. Другие авторы в качестве оптимальных называют значительно меньшие дозы: 40–80 мг метилпреднизолона или 300–400 мг гидрокортизона в сутки [51, 52]. Британское торакальное общество и Канадский консенсус по БА рекомендуют следующие дозы системных ГКС в терапии тяжелого обострения БА: 30–40 или 40–60 мг преднизолона в сутки перорально, 125 мг метилпреднизолона или 200 мг гидрокортизона внутривенно каждые 6 ч [30, 53].

Учитывая, что разные авторы для лечения ТОА используют различные дозы системных ГКС, наибольший интерес представляют исследования, в которых проводилось сравнительное изучение эффективности различных доз ГКС. В 1999 г. был проведен метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований по сравнительной эффективности низких (80 мг метилпреднизолона, 400 мг гидрокортизона или 100 мг преднизолона и менее), средних (80–360 мг метилпреднизолона, 400–1800 мг гидрокортизона или 100–450 мг преднизолона) и высоких (более 360 мг метилпреднизолона, 1800 мг гидрокортизона, 450 мг преднизолона) доз внутривенных ГКС у больных с ТОА на стационарном этапе [5, 52]. Было показано отсутствие достоверных различий между пациентами трех групп через 24 и 48 ч наблюдения.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют убедительные данные о преимуществе высоких разовых доз

ГКС перед средними и низкими дозами на фоне комплексной терапии ТОА, включающей применение бронхолитиков через небулайзер. Напротив, можно говорить о сопоставимой эффективности внутривенного введения высоких и средних доз метилпреднизолона. Необходимо увеличивать начальную дозу ГКС у больных, получавших ранее системные ГКС, рифампицин или барбитураты [13, 25].

Выбор препарата

Работ, посвященных этому вопросу, немного. Некоторые авторы используют начальное парентеральное введение гидрокортизона, хотя другие предпочитают преднизолон или метилпреднизолон, чтобы избежать проблем с задержкой натрия [13]. В литературе имеются указания на то, что метилпреднизолон лучше концентрируется в легких, чем преднизолон [12]. W. Pierson et al. провели двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование у детей, в котором назначались гидрокортизон,

дексаметазон, бетаметазон или плацебо [54]. У больных, получавших различные ГКС, не выявлено достоверных различий в динамике ОФВ₁ и напряжения кислорода в артериальной крови (PaO₂). Аналогичные данные о сопоставимой эффективности различных ГКС (гидрокортизон, метилпреднизолон, дексаметазон) у взрослых получили M. Sue et al. [55].

В другом рандомизированном проспективном исследовании было проведено сопоставление эффективности внутривенного применения гидрокортизона (200 мг каждые 4 ч) и метилпреднизолона (125 мг каждые 12 ч) у 191 пациента с ТОА [56]. Отмечено, что у больных, получавших гидрокортизон, на 4 ч раньше наступали улучшение и нормализация ПСВ, быстрее стабилизировалось состояние.

Тактика и схемы применения ГКС

В отечественных и ряде зарубежных публикаций отсутствует единый подход к тактике применения ГКС при астматическом статусе или ТОА, практически каждый автор приводит свою схему использования ГКС. В основном эти схемы предусматривают парентеральное введение больших доз ГКС (гидрокортизона или преднизолона).

В отечественной литературе трудно выделить оптимальную схему применения ГКС в лечении ТОА, так как невозможно сопоставить эффективность предлагавшихся схем из-за отсутствия оценки объективных параметров тяжести состояния больных и темпа их изменения под влиянием терапии. Кроме того, большинство отечественных исследований, оценивавших эффективность применения ГКС в лечении АС, не включало терапию β₂-агонистами.

G. Rodrigo, C. Rodrigo [18] предложен следующий подход к тактике назначения ГКС при ТОА. Он основан на том, что всех больных с ТОА можно разделить на две группы – с хорошим и плохим ответом на начальную брон-

холитическую терапию [57–59]. Для оценки ответа J. Karpel et al. предлагают использовать динамику ОФВ₁ через 15 мин терапии (600 мкг сальбутамола через ДИ со спейсером): прирост более 15% – хороший ответ, менее 15% – плохой ответ [60]. G. Rodrigo, C. Rodrigo используют разработанную ими балльную систему оценки на основе исходной ПСВ и динамики ПСВ через 30 мин терапии [61]. По данным G. Rodrigo, C. Rodrigo et al., примерно у 2/3 пациентов отмечается хороший ответ на стандартную бронхолитическую терапию (по 400 мкг сальбутамола через ДИ со спейсером каждые

Не доказано преимущество высоких разовых доз ГКС перед средними и низкими дозами в комплексной терапии ТОА.

10 мин), у них наблюдается менее тяжелое обострение БА (ПСВ 55–60% от должного значения, вспомогательная дыхательная мускулатура в акте дыхания не участвует). Другая группа (около 30% больных) представлена пациентами с плохим ответом через 30 мин бронхолитической терапии. Эти пациенты отличаются более тяжелым и длительным обострением БА, более частым использованием β₂-агонистов до госпитализации. Плохой ответ на бронхолитическую терапию является предиктором тяжести обострения и обуславливает необходимость госпитализации и проведения неотложной терапии (в том числе и введения парентеральных ГКС) у таких пациентов [18]. Причину такого разделения больных авторы видят в двухфазном (быстром и медленном) ответе на проводимую терапию. Быстрый ответ на терапию обусловлен действием бронходилататоров и зависит от выраженности бронхоспазма. Пациенты с превалированием бронхоспазма быстро и хорошо отвечают на проводимую бронхолитическую терапию, даже если обструкция значительна. Медленный ответ на терапию связан с участием в развитии обструкции двух других компонентов – отека слизистой и нарушения мукоцилиарного клиренса. Если эти компоненты преобладают, то та-

кие пациенты будут плохо отвечать на проводимую бронхолитическую терапию, и им потребуется более мощная, в том числе и противовоспалительная, терапия [18, 58].

Существующие в литературе предложения по длительности терапии ГКС могут быть сведены к двум основным схемам. В первой из них предлагается проводить терапию ГКС до выхода из ТОА, а затем снижать дозу ГКС на 25–50% ежедневно [13, 62]. В другой схеме предлагается проводить терапию до выхода из ТОА, затем продолжать введение ГКС в такой же дозе в течение 48 ч, а при стабильном состоянии – уменьшать дозу на 25% ежедневно [63].

R. Cydulka et al. сравнивали две схемы терапии системными ГКС: преднизон 40 мг/сут в течение 8 дней с одномоментной отменой и 8-дневная терапия преднизолоном с постепенным уменьшением дозы с 40 мг/сут исходно до отмены к 8-му дню [51]. Продemonстрирована сопоставимая эффективность обеих схем по влиянию на повторные обострения БА и ОФВ₁ в течение 21 дня наблюдения.

Мнения экспертов о схеме применения ГКС расходятся. Некоторые авторы рекомендуют назначать системные ГКС (преднизолон, метилпреднизолон) по 120–180 мг/сут перорально в 3 или 4 приема в течение 48 ч, затем по 60–80 мг/сут до тех пор, пока ПСВ не достигнет 70% от должного или индивидуального лучшего показателя, после чего сохраняется доза 40–60 мг/сут перорально в течение 3–10 дней. Предусмотрена возможность применения гидрокортизона 200 мг внутривенно [1, 12].

Британским торакальным обществом и Канадским консенсусом по БА рекомендуются другие дозы ГКС: 30–60 мг/сут преднизолона перорально или гидрокортизон 200 мг внутривенно каждые 6 ч [30, 53]. Эту дозу рекомендуется применять в течение 7–14 дней [30] или до исчезновения ночных симптомов БА, нормализации физической активности, повышения ПСВ до лучших для пациента значений (80% от максимального показате-

ля) [53], после чего препарат отменяют одномоментно. При этом обращается особое внимание на возможность одномоментной отмены препарата при длительности терапии ГКС до 15 дней [30].

В то же время некоторые авторы отмечают, что при лечении ТОА или жизнеугрожающего обострения БА трудно рекомендовать какую-то определенную схему применения ГКС – она будет базироваться на конкретной клинической ситуации [12]. В качестве критериев для оценки эффективности ГКС-терапии предлагается мониторингирование клинических параметров, показателей функции внешнего дыхания, а также количества эозинофилов в крови или в мокроте [13, 64]. При эозинофилии крови более 100 клеток в 1 мм³ доза ГКС должна быть увеличена [13].

Побочные эффекты ГКС

Побочные эффекты терапии системными ГКС хорошо известны. Нам хотелось бы остановиться на “острых” побочных эффектах, развивающихся в течение нескольких дней их применения. Наиболее частым из этих побочных эффектов является развитие острой миопатии [12, 50]. Известно, что при тяжелом, а особенно при жизнеугрожающем обострении БА имеется существенное утомление дыхательной мускулатуры, а ГКС могут вызывать или усиливать миопатию [65, 68]. В ряде работ продемонстрировано, что риск развития миопатии повышается в случае одновременного назначения миорелаксантов при проведении искусственной вентиляции легких [65, 69, 70].

У ряда пациентов было описано развитие анафилактических реакций при применении различных ГКС как перорально, так и парентерально (внутримышечно, внутривенно) [71, 72].

При терапии ГКС возможны различные психические осложнения: острая мания, психоз, депрессия с суицидальными мыслями, делирий. Они отмечаются обычно при приеме высоких доз (60–80 мг/сут и более

преднизолона или эквивалентных доз другого препарата), чаще развиваются через 1–2 нед от начала терапии [73, 74].

Гипокалиемия и гипергликемия также описаны как ранние, но редкие осложнения терапии ГКС, преимущественно при использовании гидрокортизона [12]. В одной из работ показано, что у здоровых людей терапия β_2 -агонистами (5 мг фенотерола или 5 мг сальбутамола через небулайзер двукратно с интервалом 30 мин) на фоне предшествующей терапии ГКС (преднизон 30 мг в течение 1 нед) приводит к достоверно большему снижению уровня калия, чем без предшествующей терапии системными ГКС [75], что необходимо учитывать при терапии тяжелых или жизнеугрожающих обострений БА.

Высокодозовая терапия системными ГКС (даже в течение короткого времени) ассоциируется с небольшим риском развития желудочно-кишечного кровотечения, которое может быть предотвращено применением H_2 -гистаминоблокаторов [13] или блокаторов протонной помпы.

Заключение

Таким образом, все больные, поступившие в стационар по экстренным показаниям с обострением БА, являются вероятными кандидатами для назначения системных ГКС. В случае тяжелого и жизнеугрожающего обострения БА рекомендовано раннее назначение ГКС; в этих ситуациях внутривенное и пероральное назначение ГКС одинаково эффективно.

Хотя продемонстрирована эффективность некоторых ингаляционных ГКС, назначаемых в высоких дозах через небулайзер или ДИ со спейсером, но четкие рекомендации по применению ИГКС при терапии ТОА отсутствуют.

Не доказано преимущество высоких разовых доз перед средними и низкими дозами ГКС в комплексной терапии ТОА, включающей применение бронхолитиков через небулайзер.

Список литературы

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report II: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD), 1997.
2. National Heat, Lung and Blood Institute Data fact sheet. Asthma statistics. 1999.
3. Inwald D. et al. // BMJ. 2001. V. 323. P. 98.
4. Weiss K.B. et al. // N. Engl. J. Med. 1992. V. 326. P. 862.
5. Gibbs M.A. et al. // Acad. Emergency Medicine. 2000. V. 7. P. 800.
6. McDermott M. et al. // Chest. 1999. V. 116. P. 167S.
7. Neville R. et al. // Thorax. 1997. V. 52. P. 153.
8. Emerman C.L. et al. // Chest. 1996. V. 109. P. 708.
9. Емельянов А.В., Тимчик В.Г. // Скорая медицинская помощь. 2000. № 3. С. 6.
10. Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 1999. Прилож. 40 с.
11. Cohen N.H. et al. // Crit. Care Clin. 1997. V. 13. P. 459.
12. Jantz M.A., Sahn S.A. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1079.
13. Soler M. et al. // Respiration. 1990. V. 57. P. 114.
14. Tenaillon A. et al. // Rev. Prat. 1992. V. 42. P. 2405.
15. Zainudin B. // Respirology. 1997. V. 2. P. 17.
16. McFadden E.R. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 677.
17. Rodrigo G., Rodrigo C. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. 698.
18. Rodrigo G., Rodrigo C. // Chest. 1999. V. 116. P. 285.
19. Nosedá A. et al. // Chest. 2000. V. 118. P. 1530.
20. Rowe B.H. et al. // The Cochrane Library. 2001. Issue 1. Oxford Update Software.
21. Scarfone R.J. et al. // Ann. Emerg. Med. 1995. V. 26. P. 480.
22. Taylor D.R., Hancox R.J. // Thorax. 2000. V. 55. P. 595.
23. Rodrigo C., Rodrigo G. // Respir. Med. 1994. V. 88. P. 755.
24. Lin R.Y. et al. // Ann. Emerg. Med. 1999. V. 33. P. 487.
25. Levy B.D. et al. // Intensive Care Med. 1998. V. 24. P. 105.
26. Littenberg B., Gluck E.H. // N. Engl. J. Med. 1986. V. 314. P. 150.
27. Schneider S.M. et al. // J. Asthma. 1988. V. 25. P. 189.
28. Stein L.M., Cole R.P. // Ann. Intern. Med. 1990. V. 112. P. 822.
29. Цой А.Н., Архипов В.В. // Рус. мед. журн. 2001. № 1. С. 1.
30. Canada Guideline. Canada Asthma Consensus Report, 1999. 93 p. ●

С полным списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru