



Рис. 2. Стан уваги за даними тесту Шульте та коректурної проби після проведеного лікування

ми, доступними, досить об'єктивними діагностичними методами, дають комплексну оцінку когнітивних функцій ЦНС і психоемоційного статусу дитини, що дозволяє рекомендувати введення даних проб для визначення стану уваги в план обстеження дітей із ЦД1 для своєчасної діагностики та лікування центральної нейропатії.

3. У групі дітей із діагностованим порушенням уваги застосування препаратів α -ліпоевої кислоти дозволило у 75 % дітей досягти достатньої стійкої уваги із приростом показників на 18,25 %. У контрольній групі в 60 % дітей увага після лікування залишалася недостатньою, приріст показників до-

рівнював 7,28 %, що в 2,5 рази менше, ніж у першій групі, що дає підстави рекомендувати включення препаратів α -ліпоевої кислоти в комплексну терапію ЦД1 для профілактики та лікування не тільки периферичної, але й центральної нейропатії у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов, Т. И. Кураева, В. А. Петеркова, Л. Н. Щербачева. — М.: Универсум паблишинг, 2002. — 391 с.
2. Эндокринология / П. М. Боднар, О. М. Приступок, О. В. Щербак та ін.; За ред. проф. П. М. Боднара. — К.: Здоров'я, 2002. — 512 с.
3. Балаболкин М. И., Креминская В. М. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. — 2000. — № 10. — С. 57-64.

4. Диабетичні нейропатії: Метод. рекомендації / О. О. Сергієнко, А. М. Урбанович, Ю. А. Кривко, З. Я. Коцицький. — К., 2000. — 24 с.

5. Щербак А. В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (эспа-липон) в патогенетическом лечении диабетической нейропатии и других патологических состояний // Ліки. — 2001. — № 5. — С. 45-56.

6. Большова-Зубковська О., Самсон О., Спринчук Н. Застосування берлітіону в комплексному лікуванні діабетичних уражень периферійної нервової системи у дітей та підлітків // Ліки України. — 2001. — № 10. — С. 44-45.

7. Капустин Р. В. Лечение препаратами альфа-липоевой кислоты больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными сахарным диабетом // Эксперим. и клин. медицина. — 2003. — № 3-4. — С. 141-145.

8. Менделевич В. Д. Психиатрическая пропедевтика. — М.: МЕДпресс, 2004. — 528 с.

9. Волчегорский И. А., Москвичева М. Г., Чащина Е. Н. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2005. — № 2. — С. 41-45.

10. Комплексная оценка эффективности лечения диабетической энцефалопатии / А. А. Скоромец, Е. Р. Баранцевич, Н. Н. Петрова, Е. В. Мельникова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2002. — № 3. — С. 30-32.

УДК 616.248-085:615.835.56

С. С. Солдатченко, С. Г. Дониц

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОБОСТРЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Крымский республиканский НИИ физических методов лечения
и медицинской климатологии им. И. М. Сеченова, Ялта

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, которым, как показывают проведенные во многих странах эпидемиологические исследования, страдает до 8 % взрослого населения [21]. Существенно, что ежегодный рост

заболеваемости и смертности, связанных с бронхиальной астмой, сохраняется, несмотря на очевидные успехи в понимании механизмов возникновения заболевания и постоянно увеличивающееся производство противоастматических средств. Особое значение имеет обес-

печение адекватной терапии тяжелого обострения бронхиальной астмы (ТОБА), являющегося жизнеугрожающим состоянием, при котором показатель больничной летальности в Украине составляет 0,08 %, достигая в некоторых регионах страны 0,35 % [9].



Согласно «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (редакция 2006 г. — GINA-2006) [21], признаки ТОВА следующие: пиковая скорость выдоха (ПСВ) менее 60 % от индивидуально-лучшего показателя или должной величины; частота дыхания более 30 в 1 мин; частота сердечных сокращений более 120 в 1 мин; одышка при разговоре; изменения газового состава крови: $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст., $pH < 7,35$. Маркерами тяжести обострения БА также могут быть: парадоксальный пульс более 25 мм рт. ст., западение над- и подключичных ямок, гипервоздушность грудной клетки, участие в работе вспомогательной дыхательной мускулатуры.

Возможны два сценария развития ТОВА: с внезапным началом (“sudden onset attacks”) и медленным темпом развития (“slow onset attacks”) [36]. Молниеносное развитие астматического состояния («асфиксическая» или «гиперострая астма»), связанное с приемом лекарств, массивным контактом с аллергенами или психоэмоциональными стрессами, встречается достаточно редко и может привести к остановке дыхания уже в первые 1–3 ч после появления первых симптомов [11]. У 80–90 % больных бронхиальной астмой, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, встречается второй вариант развития обострения: в течение нескольких дней наблюдается нарастание респираторных симптомов и прогрессирующее ухудшение состояния пациента, несмотря на увеличение дозировки и кратности приема бронхолитиков, после чего больной поступает в стационар. Медленно развивающееся ТОВА может быть результатом неадекватного базисного лечения, резкой отмены длительно применявшихся системных сте-

роидов, а также респираторной вирусной инфекции [11; 12].

Тяжелое обострение БА требует немедленной госпитализации больных в специализированное отделение или перевода в отделение реанимации [21; 36].

Способы доставки лекарственных средств при терапии ТОВА

Успех терапии ТОВА зависит не только от правильного выбора препарата, но и от его адекватной доставки в дыхательные пути. Здесь решающую роль играет ингаляционная терапия. Ее преимущества обусловлены быстротой развития максимального эффекта, местным характером действия и отсутствием системных побочных эффектов медикаментов при использовании в терапевтических дозах [2–4]. Наиболее оптимальная техника доставки ингаляционных препаратов — это использование компрессорных небулайзеров. Их применение необходимо, во-первых, в ситуациях, когда лекарственное вещество не может быть доставлено в дыхательные пути при помощи дозированных ингаляторов (ДИ), в том числе со спейсерами, порошковых ингаляторов; во-вторых, если тяжесть состояния пациента не позволяет правильно использовать портативные ингаляторы [2]. К объективным критериям оценки таких пациентов относятся снижение инспираторной жизненной емкости менее 10,5 мл/кг, объем инспираторного потока менее 30 л/мин, неспособность задержать дыхание более 4 с, а также двигательные расстройства и нарушения сознания [1; 14].

В соответствии с Европейским стандартом по небулайзерной терапии (European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers, 2000) [14; 16] рекомендуется применение компрессорных ингаляторов,

которые обеспечивают респираторную фракцию не менее 50 %, объем заполнения небулайзерной камеры не менее 5 мл, остаточный объем не более 1 мл, время ингаляции не более 15 мин при объеме раствора 5 мл, скорость потока воздуха 6–10 л/мин, давление 2–7 бар, производительность не менее 0,2 мл/мин. Предпочтение следует отдавать небулайзерам, активируемым вдохом пациента и снабженным клапанным прерывателем потока в фазу выдоха. Этим требованиям в полной мере удовлетворяют компрессорные ингаляторы фирм “PARI” (Германия) и “OMRON” (Япония), представленные на медицинском рынке Украины.

Для повышения эффективности ингаляций фирма “PARI” выпускает специальные насадки к небулайзерам. Так, дыхательный тренажер PEP2 под контролем манометра создает положительное давление на выдохе (positive expiratory pressure) от 10 до 20 см вод. ст. Дыхательный тренажер VRP-2 (флаттер) соединяет в себе преимущество выдоха с положительным давлением с одновременными осциллирующими колебаниями давления в дыхательных путях. Оба этих явления стимулируют транспорт мокроты. По своей конструкции флаттер похож на сигнальный свисток. Выдыхаемый воздух должен преодолеть вес металлического шарика, приподнять его, чтобы поток воздуха мог свободно выйти. В этот момент давление в системе падает, шарик катится назад и закрывает отверстие. Поток воздуха прерывается, давление снова поднимается, и процесс начинается сначала. В результате образуется положительное осциллирующее давление на выдохе примерно 5–35 см вод. ст. и с частотой 8–30 Гц в зависимости от напряжения дыхания и наклона прибора. Это



стимулирует транспорт слизи. Повышение внутрибронхиального давления воздействует на предотвращение и/или снижение бронхиального коллапса (компрессионного ателектаза). Частоту осцилляции можно регулировать изменением угла наклона устройства по отношению к горизонтальному положению.

Использование ультразвуковых небулайзеров при ТОБА имеет ограничения из-за неэффективности образования аэрозолей из суспензий глюкокортикоидов, а также вероятности разрушения структуры лекарственного препарата [1].

В настоящее время продолжается обсуждение возможности назначения при ТОБА бронхолитиков с помощью комбинации спейсер-ДИ. Преимущество имеют спейсеры большого объема (около 750 мл), оснащенные клапаном вдоха (Volumatic, Nebuhaler). К их достоинствам можно отнести простую ингаляционную технику, сокращение времени ингаляции до 2–3 мин, легкость обработки спейсера и значительный экономический эффект [8; 14]. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрировано, что при ТОБА эффективность бета₂-агонистов, ингалируемых при помощи спейсер-ДИ, не ниже, чем при использовании небулайзера [15; 34]. Оба метода доставки препарата обладают равной эффективностью по влиянию на показатели ПСВ и объема форсированного выдоха (ОФV₁) [28].

Выбор рабочего газа для ингаляций

Поток рабочего газа для большинства современных небулайзеров находится в пределах 4–8 л/мин. В условиях стационара при ТОБА в его качестве рекомендован кислород, необходимость применения которого обусловлена развитием

гипоксемии [12]. Основные причины последней — нарушение баланса между вентиляцией и перфузией, а также повышение потребления кислорода тканями вследствие чрезмерной работы дыхательной мускулатуры [6; 8].

При снижении SaO₂ менее 92 % и артериальной гипоксемии (PaO₂ < 60–65 мм рт. ст.) необходима постоянная подача 40–60 % кислорода через носовые канюли или лицевую маску. Титрование кислородотерапии рекомендуется проводить в зависимости от результатов пульсоксиметрии до тех пор, пока уровень SaO₂ не превысит 94 % [8; 21].

Определенным преимуществом обладает применение газовой смеси гелия (60–80 %) и кислорода (гелиокс), имеющей низкую плотность. Дыхание гелиоксом позволяет снизить сопротивление потоку воздуха в дыхательных путях, что ведет к уменьшению риска развития утомления дыхательной мускулатуры. В силу более высокой диффузионной способности гелия он быстрее проникает по альвеолярным коллатералям в плохо вентилируемые пространства легких и из-за малой растворимости в крови остается в них, препятствуя развитию ателектазов. Кроме того, гелий улучшает транспорт кислорода к альвеолокапиллярной мембране [6]. Терапия гелиоксом может рассматриваться как метод, позволяющий «прикрыть» наиболее уязвимый период ТОБА, в который еще в полной мере не подействовала терапия системными или ингаляционными стероидами [2].

Бронхолитическая терапия

Ингаляционное применение бета₂-агонистов при ТОБА GINA-2006 [21] определяет в числе мероприятий первой линии. Их назначение показано практически во всех случаях,

независимо от того, в каких дозах использовал больной бронхолитики до госпитализации или не использовал их вообще.

При терапии больных с ТОБА дозирование бета₂-агонистов часто осуществляют эмпирически, в зависимости от ответа больного на лечение [2]. Тахикардия не является противопоказанием для назначения бета₂-агонистов, более того, часто при их назначении по мере устранения бронхообструкции, снижения работы дыхания и диспноэ наблюдается замедление пульса [11]. Следует учитывать, что гипоксемия способствует увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений при введении больших доз бета₂-агонистов, поэтому их назначение должно сопровождаться адекватной кислородотерапией [16; 34].

Препаратом выбора из бета₂-агонистов считается салбутамол. При его применении через небулайзер рекомендована следующая схема лечения: в первый час проводят 3 ингаляции по 2,5–5 мг каждые 20 мин, затем ингаляции проводят каждый час до значимого улучшения состояния, после чего возможно назначение препарата каждые 4–5 ч. При использовании спейсера в него вводится 25 доз по 100 мг салбутамола из ДИ, а кратность введения соответствует таковой при применении небулайзера [8].

Относительно новый метод ингаляционной терапии при астматическом состоянии — постоянная небулизация [21; 32; 33]. В основе метода лежит длительная, в течение нескольких часов, ингаляция раствора бета₂-агонистов через маску небулайзера, в камеру которого с постоянной скоростью подается препарат, в качестве «рабочего газа» используется кислород. Постоянная небулизация имеет преимущество перед традиционным интермитти-



рующим режимом: более простое исполнение ингаляции пациентом, требуется меньший контроль со стороны медицинского персонала, отмечено меньшее число побочных эффектов [32].

При недостаточном эффекте бета₂-агонистов в течение первого часа показано их применение в комбинации с антихолинергическими препаратами (ипратропиума бромидом). Наибольшие преимущества такой комбинации выявлены у больных бронхиальной астмой с ОФВ₁ < 30 % от индивидуального лучшего показателя или должной величины и продолжительностью обострения более 24 ч [36], у пожилых пациентов, а также при ТОВА, вызванном приемом бета-адреноблокаторов. Обычно препарат назначают каждые 6 ч, но допустимо и более частое использование — первые 3 дозы по 0,5 мг каждые 30 мин, затем через 2–4 ч по необходимости [2; 36]. Возможно также применение ипратропиума бромида с помощью спейсер-ДИ до 10 доз по 0,02 мг [2; 36]. Более предпочтительно использование фиксированных комбинаций в виде препарата беродуал, который назначают через небулайзер по 2–4 мл через 4–6 ч до купирования ТОВА.

Большинство бета₂-агонистов — рацемические смеси (50:50) двух оптических изомеров — R и S. В экспериментах установлено, что бронхолитическая активность R-изомеров в 20–100 раз выше, чем S-изомеров [29; 32; 39]. Фирмой “Sepracor” (США) создан новый препарат для небулайзерной терапии — левалбутерол (Хорепех®), содержащий только R-изомер. В нескольких исследованиях показано, что терапевтический эффект левалбутерола в 4 раза выше, чем у рацемического сальбутамола [17].

Продолжает обсуждаться эффективность небулизации

сульфата магния, применяемого при ТОВА изолированно по 3 мл 3,2%-го раствора [24] или в качестве 3%-го изотонического растворителя для сальбутамола [27]. Немногочисленные исследования продемонстрировали, что ингаляционные препараты сульфата магния обладают достаточно выраженным бронхорасширяющим эффектом [24; 27].

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) рассматриваются GINA-2006 [21] в качестве препаратов первой линии терапии ТОВА, способствующих более быстрому разрешению бронхиальной обструкции и значительному снижению числа обострений БА после выписки больных из стационара. С одной стороны, их применение даже короткими, но частыми курсами сопровождается высоким риском развития побочных эффектов [19; 25; 38]. С другой стороны, системные ГКС действуют относительно медленно — их эффект наступает не ранее чем через 6–24 ч от начала терапии [3; 30]. В то же время получены результаты клинических исследований, подтверждающие более быстрое действие ГКС при ингаляционном назначении (в течение 3 ч). Это может быть связано с «прямым» сосудосуживающим действием ГКС на слизистую оболочку бронхов с последующим уменьшением экссудации плазмы и продукции мокроты в дыхательных путях, а также с восстановлением чувствительности бета₂-адренорецепторов к симпатомиметикам [20; 26; 31]. В исследовании I. Aziz и B. Lipworth [13] введение «болюса» ингаляционного будесонида в дозе 1,6 мг уже в течение 2 ч приводило к восстановлению чувствительности бета₂-адренорецепторов у больных, принимавших бета₂-агонисты длительного действия. J. Тоо-

good и соавторы [40] в рандомизированном перекрестном исследовании установили, что для равного снижения уровня кортизола плазмы соотношение доз небулизированного будесонида и таблетированного преднизолона для больных с ТОВА составляет 1 к 7,6. Таким образом, небулизированный будесонид в дозе 4–8 мг/сут биоэквивалентен преднизолону *per os* в дозе 30–60 мг/сут.

Результаты многочисленных контролируемых исследований с достаточно высоким уровнем доказательности продемонстрировали, что терапия ТОВА небулизированными будесонидом (4–8 мг/сут) [3; 4; 22; 37; 38; 41] или флютиказоном (2–4 мг/сут) [18; 23; 33; 35] сравнима с системными стероидами по действию на функциональные параметры (ПСВ, ОФВ₁, SaO₂, PaO₂), а по влиянию на клинические показатели (выраженность одышки и свистящего дыхания, участие в дыхании вспомогательных мышц) и риску развития побочных эффектов превосходит их.

Так, нами в рандомизированном контролируемом исследовании оценена эффективность и безопасность применения небулизированного флютиказона пропионата (ФП) и перорального преднизолона (ПП) у 47 больных с ТОВА (ОФВ₁ < 30 % или ПСВ < 60 % от индивидуального лучшего показателя или должной величины) в возрасте от 30 до 59 лет, которых рандомизировали на 2 группы. Пациентам 1-й группы (n=23) был назначен ПП 40 мг/сут, больным 2-й группы (n=24) — ФП (суспензия ФЛИКСОТИД™ НЕБУЛЫ™, 2 мг / 2 мл, Glaxo-SmithKline) по 1–2 мг 2 раза в сутки через компрессорный ингалятор Pari Master с небулайзером LL. Методика назначения небулизированного вентолина в обеих группах была однотипной и соответствовала рекомендациям GINA-2006. Эффективность



лечения оценивали в течение 7 дней, ежедневно учитывая показатели ОФВ₁, суточные колебания ПСВ, интенсивность одышки по шкале Борга. В результате терапия ФП и ПП привела к сходным изменениям ОФВ₁ (прирост через 7 дней (0,71±0,43) л в группе ФП и (0,68±0,43) л в группе ПП) и суточных колебаний ПСВ (снижение через 7 дней (9,8±2,1) % в группе ФП и (9,2±2,2) % в группе ПП). У больных, принимавших ФП, наблюдалось более быстрое уменьшение одышки (по шкале Борга, P<0,05 после 2-го дня). Существенно, что в 1-й группе достоверно чаще, чем во 2-й, наблюдались повышение системного АД (30,0 и 8,7 %, P<0,05) и гипергликемия (20,1 и 4,3 %, P<0,05).

Заключение

Необходимость применения при ТОБА ингаляционной терапии в соответствии с международными согласительными документами закреплена в Приказе МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. [5]. Однако врачи используют ДИ со спейсерами, а также небулайзеры у больных бронхиальной астмой чрезвычайно редко, отдавая по-прежнему предпочтение внутривенным инфузиям эуфиллина и пероральному приему стероидов [10]. Эта ситуация во многом обусловлена:

1) скудным ассортиментом на украинском рынке спейсеров, а также компрессорных и ультразвуковых ингаляторов, которые в основном представлены маломощными устройствами для амбулаторного использования;

2) дефицитом официально зарегистрированных стандартизированных лекарственных средств для небулизации, что заставляет врачей прибегать к назначению заведомо неэффективных «ингаляционных смесей», в состав которых входят эуфиллин, димедрол, пла-

тифиллин, папаверин, отвары и настои трав и др.;

3) недостаточной осведомленностью населения о возможностях небулайзерной терапии, а также отсутствием продуманной программы обучения врачей и медсестер основам ингаляционной терапии.

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время назрела необходимость в существенном изменении тактики и стратегии внедрения ингаляционной терапии в работу поликлиник, скорой помощи, пульмонологических и реанимационных отделений. Полагаем, что ситуацию сравнительно быстро могут улучшить следующие мероприятия:

1. Создание Научно-методического центра «Респираторная терапия» на базе Института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины и Крымского республиканского НИИ им. И. М. Сеченова.

2. Разработка Украинского соглашения (консенсуса) по ингаляционной терапии.

3. Обеспечение медицинского рынка путем прямых поставок в Украину небулайзеров, имеющих оптимальное соотношение качество/стоимость. В качестве приоритетной может быть выбрана продукция компании PARI GmbH, производящей не только надежные небулайзеры, но и комплектующей их различными аксессуарами: PARI Therm для подогрева аэрозоля, системой PER для создания положительного экспираторного давления на выходе, флаттерами, фильтр-клапанными комплектами для очистки выдыхаемого воздуха и пр.

4. Организация тематических курсов усовершенствования врачей по ингаляционной терапии в медицинских вузах, а также широкая пропаганда преимуществ небулайзеров среди населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С. Н. Использование небулайзеров в клинической практике // Рус. мед. журнал. — 2001. — № 5. — С. 189-196.

2. Авдеев С. Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемых при терапии заболеваний дыхательных путей // Там же. — 2002. — № 5. — С. 255-261.

3. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование / С. Н. Авдеев, А. В. Жестков, И. К. Лещенко и др. // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 58-67.

4. Лещенко И. В., Улыбин И. Б., Бушуев А. В. Клиническая и экономическая эффективность небулайзерной терапии в условиях оказания скорой медицинской помощи больным с обострением бронхиальной астмы // Тер. архив. — 2000. — № 8. — С. 13-16.

5. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». [WWW-документ]. URL <http://www.ifp.kiev.ua>.

6. Пономаренко Г. Н., Червинская А. В., Коновалов С. И. Ингаляционная терапия. — СПб., 1998. — 234 с.

7. Ребров А. П., Короли Н. А. Применение глюкокортикостероидов при обострении бронхиальной астмы // Тер. архив. — 2004. — № 3. — С. 83-89.

8. Середа В. П., Пономаренко Г. Н., Свистов А. С. Ингаляционная терапия хронических обструктивных болезней легких. — СПб.: ВмедА, 2004. — 222 с.

9. Сравнительные данные по распространенности болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2001–2005 гг. (под ред. Ю. И. Фещенко). [WWW-документ]. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm-2001-2005>.

10. Фещенко Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы // Астма та алергія. 2002. — № 2. — С. 65-68.

11. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. Терапия обострения бронхиальной астмы // Укр. пульмонолог. журнал. — 2000. — № 2 (дополнение). — С. 46-49.

12. Чучалин А. Г. Тяжелая бронхиальная астма // Рус. мед. журнал. — 2000. — № 12. — С. 482-486.

13. Aziz L. Lipworth B. J. A bolus of inhaled budesonide rapidly reverses



airway subsensitivity and beta₂-adrenoreceptor down-regulation after regular inhaled formoterol // *Chest*. — 1999. — Vol. 115. — P. 623-628.

14. *Boe J., Dennis J., O'Driscoll B.* Summary and Introduction to ERS Nebulizer Guidelines: Clinical Aspects // *Eur. Resp. Review*. — 2000. — Vol. 76. — P. 495-496.

15. *Castro-Rodriguez J., Rodrigo G.* Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis // *J. Pediatr*. — 2004. — Vol. 145. — P. 172-177.

16. *Summary of the ERS nebulizer Guidelines Technical Workshop and Introduction to the CEN in vitro methods of assessing nebulizer performance / J. Dennis, M. Knoch, O. Nerbrink et al. // European Respiratory Review*. — 2000. — N 10. — P. 497-502.

17. *Preferential pulmonary retention of (S)-albuterol after inhalation of racemic albuterol / R. Dhand, M. Goode, R. Reid et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 1999. — Vol. 160. — P. 1136-1141.

18. *Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines / M. Dolovich, R. Ahrens, D. Hess et al. // Chest*. — 2005. — Vol. 127. — P. 335-371.

19. *Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: A Meta-analysis / M. Edmonds, C. Camargo, B. Brenner et al. // Chest*. — 2002. — Vol. 121. — P. 1798-1805.

20. *Gibson P. G., Saltos N., Fakes K.* Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: A Randomized Controlled Trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 2001. — Vol. 163. — P. 32-36.

21. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006.* [WWW-документ]. <http://www.gin-asthma.com/guidelineitem>.

22. *On behalf of the Pulmicort respules versus oral steroids: A prospective clinical trial in acute asthma (prospects): Adult study team.* Comparison of nebulised budesonide and prednisolone in severe asthma exacerbation in adults / T. W. Higgenbottam, J. Britton, D. Lawrence et al. // *BioDrugs*. — 2000. — N 3. — P. 247-254.

23. *Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma / S. Kumar, J. Brieva, I. Danta et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 2000. — Vol. 161. — P. 918-921.

24. *Mangat H., D'Souza G., Jacob M. S.* Nebulized magnesium sulphate versus nebulized salbutamol in acute bronchial asthma: A clinical trial // *Eur. Respir. J*. — 1998. — N 12. — P. 341-344.

25. *Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: A 4-year longitudinal study / H. Matsumoto, K. Ishihara, T. Hasegawa et al. // Chest*. — 2001. — Vol. 120. — P. 1468-1473.

26. *Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled corticosteroids / E. S. Mendes, A. Pereira, I. Danta et al. // Eur. Respir. J*. — 2003. — Vol. 21. — P. 989-993.

27. *Magnesium sulfate as a vehicle for nebulized salbutamol in acute asthma / L. Nannini, J. Pendino, R. Corna et al. // Am. J. Med*. — 2000. — Vol. 108. — P. 193-197.

28. *A Comparison of Albuterol Administered by Metered-Dose Inhaler and Spacer With Albuterol by Nebulizer in Adults Presenting to an Urban Emergency Department With Acute Asthma / K. Newman, S. Milne, C. Hamilton et al. // Chest*. — 2002. — Vol. 121. — P. 1036-1041.

29. *Nowak R.* Single-isomer levalbuterol: a review of the acute data // *Curr. Allergy Asthma Rep*. — 2003. — N 3. — P. 172-178.

30. *Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids / G. E. Packe, J. G. Douglas, A. F. McDonald et al. // Thorax*. — 1992. — Vol. 47. — P. 414-417.

31. *Pedersen S., O'Byrne P.* A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma // *Allergy*. — 1997. — Vol. 52 (suppl. 39). — P. 1-34.

32. *Self-poisoning with oral salbutamol / J. Prior, G. Cochrane, S. Raper et al. // BMJ*. — 1981. — Vol. 282. — P. 1932.

33. *Rodrigo G.* Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 2005. — Vol. 171. — P. 1231-1236.

34. *Rodrigo G.* Delivery of beta-agonists in the emergency department setting metered-dose inhalers or nebulizers? // *Chest*. — 2005. — Vol. 128. — P. 1890.

35. *Rodrigo G., Rodrigo C.* Corticosteroids in the emergency department therapy of acute adult asthma: An evidence-based evaluation // *Chest*. — 1999. — Vol. 116. — P. 285-295.

36. *Rodrigo G., Rodrigo C., Hall J.* Acute Asthma in Adults // *Chest*. — 2004. — Vol. 125. — P. 1081-1102.

37. *Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial / B. H. Rowe, G. W. Bota, L. Fabris et al. // J. A. M. A.* — 1999. — Vol. 281. — P. 2119-2126.

38. *Shee C. D.* Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma // *Respir. Med*. — 1990. — Vol. 84. — P. 229-233.

39. *Stiles G., Taylor S., Lefkowitz R.* Human cardiac beta-adrenergic receptors: subtype heterogeneity delineated by direct radioligand binding // *Life Sci*. — 1983. — Vol. 33. — P. 467-473.

40. *Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma / J. H. Toogood, J. Baskerville, B. Jennings et al. // J. Allergy Clin. Immunol*. — 1989. — Vol. 84. — P. 688-700.

41. *Wilson A. M., McFarlane L. C., Lipworth B. J.* Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics // *Chest*. — 1998. — Vol. 114. — P. 1022-1029.

