

# ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

*А.Н. Цой, В.В. Архипов, А.Г. Чучалин*

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*

Выбор источников достоверной информации имеет решающее значение для эффективной медицинской деятельности на всех ее уровнях. Предложенная в начале 90-х годов концепция доказательной медицины подразумевает добросовестное, точное и осмысленное использование лучших результатов клинических исследований для выбора лечения конкретного больного [2]. Подобный подход позволяет снизить уровень врачебных ошибок, облегчить процесс принятия решения для практических врачей, администрации лечебных учреждений и юристов, а также уменьшить расходы на здравоохранение и использовать сэкономленные средства для претворения в жизнь социально ориентированных медицинских проектов [2].

Прошло почти 10 лет с появления первого международного руководства по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) - GINA [1]. Имеется опыт создания аналогичных стандартов по лечению БА, ориентированных на условия и особенности отечественной системы здравоохранения [4]. Подобные руководства под новым углом рассматривают вопросы обучения и самообразования практических специалистов, стимулируют отказ от недостаточно эффективных методов диагностики и лечения, повышая уровень медицинской помощи больным БА.

Стандарты и протоколы по клинической практике предназначены, главным образом, для врачей широкого профиля (терапевты поликлиник и стационаров, врачи скорой помощи) и посвящены наиболее общим вопросам диагностики и лечения. Поэтому для этих руководств характерны строго ограниченный объем теоретических сведений, отсутствие описаний редких форм заболевания и новых экспериментальных методов лечения. Но благодаря этому они выполняют свою основную функцию - предоставляют врачам необходимую и точную информацию, позволяют оптимизировать лечебный процесс и обеспечить высокое качество медицинской помощи в любом из лечебных учреждений.

Первые руководства по клинической практике [1,3] строились по принципу консенсуса группы специалистов, однако в наши дни этого подхода явно недостаточно. Современный врач нуждается в строго взвешенных рекомендациях, основанных на данных наиболее качественно выполненных клинических исследований. Поэтому применение методов доказательной медицины, на наш взгляд, более перспективно и в дальнейшем обещает стать стандартом при подготовке клинических руководств.

Цель настоящего обзора - ознакомить практических врачей с результатами использования

концепции доказательной медицины (ДМ) на примере рекомендаций по лечению больных БА. При этом обоснование каждой из рекомендаций проводится с учетом уровня доказательности - в соответствии с системой, принятой в доказательной медицине.

## **Уровень доказательности**

Удобным механизмом, который позволяет специалисту легко оценить качество клинического исследования и достоверность полученных данных, является предложенная в начале 90-х годов рейтинговая система оценки клинических исследований. Для непосредственной оценки исследования используется понятие "уровень доказательности". Обычно выделяют от 3 до 7 уровней доказательности [19], при этом с возрастанием порядкового номера уровня (обозначается римскими цифрами) качество клинического исследования снижается, а результаты представляются менее достоверными или имеют только ориентировочное значение [11].

К уровню I в ДМ принято относить хорошо разработанные, крупные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования. К этому же уровню доказательности принято относить данные, полученные в ходе метаанализа нескольких рандомизированных контролируемых исследований [2].

Небольшие рандомизированные контролируемые исследования (в том случае, когда получить статистически корректные результаты не удалось из-за малого числа больных, включенных в исследование) относят ко II уровню доказательности, а исследования "случай-контроль" и когортные исследования - ко II или III уровню. Наконец, данные отчетов экспертных групп или консенсусов специалистов принято относить к III или IV уровню [2].

В зависимости от мнения составителей (национальные общества ДМ, общества специалистов) одно и то же исследование в различных рейтингах может относиться к разным уровням, однако общий порядок распределения исследований практически везде одинаков. Так, в каждом из этих рейтингов первое место принадлежит крупным рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым исследованиям (как наиболее достоверным источникам информации), а завершается каждый рейтинг мнениями отдельных специалистов и данными крупных руководств по клинической практике.

В системе ДМ отдельные практические рекомендации по диагностике и лечению различных заболеваний также имеют свой рейтинг - степень

убедительности рекомендаций (обозначается латинскими буквами). Рейтинг (уровень) рекомендаций в англоязычной литературе трактуется как сила рекомендаций (Strength of recommendation). При этом уровень рекомендаций, вытекающих из исследований I уровня, обозначается как А, II уровня - В и т.д. Кроме того, к рекомендациям уровня В относятся экстраполяции исследований I уровня доказательности, а рекомендации уровня С строятся как на основании исследований III уровня, так и на экстраполяциях исследований I и II уровней.

Таким образом, рекомендации уровня А представляются вполне убедительными, так как опираются на веские доказательства, у рекомендаций уровня В убедительность относительная, а для рекомендаций уровня С имеющихся доказательств недостаточно, но и эти рекомендации могут использоваться с учетом определенных обстоятельств. Положения, относимые к уровням D и E, представляются недостаточно доказанными [2, И].

В настоящем обзоре была принята система оценки клинических исследований, предложенная канадскими специалистами [8]. При присвоении отдельным рекомендациям того или иного рейтингового уровня авторы также опирались на мнение экспертов Великобритании и Канады [7, 18,25].

## **Рекомендации по диагностике и лечению БА**

### **Общие принципы лечения БА в амбулаторных условиях**

БА характеризуется значительной вариабельностью тяжести своего течения. Поэтому для терапии БА в конце 80-х годов был предложен ступенчатый терапевтический подход, согласно которому каждой степени тяжести течения заболевания соответствует определенная схема лечения [1].

Первоначально было принято выделять 4 степени тяжести БА [1, 3], но впоследствии оказалось рациональным выделить группу больных с очень тяжелым течением БА, у кого адекватный контроль достигается только при применении пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) [8]. К этой группе относят также пациентов с "трудной (тяжелой) астмой" (аспириновый вариант БА, ГКС-зависимая и ГКС-резистентная астма, лабильная астма) [10].

Общий алгоритм лечения БА включает диагностический этап, выбор схемы первоначально-го лечения, подбор долговременной терапии заболевания и последующее наблюдение за больным. Так как БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей [1], эффективность терапии оценивается не как полное излечение, а как адекватный контроль за течением заболевания, предотвращающий обострения [8].

## **Диагностика и клиническая оценка БА**

Для подтверждения диагноза БА и оценки тяжести состояния у всех больных с явлениями бронхообструктивного синдрома следует проводить исследование функции внешнего дыхания (С) [25]. Согласно рекомендациям [1,3] (D), к диагностическим критериям, специфичным для БА, относятся:

- увеличение  $ОФВ_1 > 12\%$  через 15 мин после ингаляции  $\beta_2$ -агониста;
- увеличение  $ОФВ_1 > 20\%$  после 10-14 дней лечения преднизолоном;
- значимая спонтанная вариабельность  $ОФВ_1$

При оценке  $ОФВ_1$  и ПСВ следует ориентироваться на среднестатистические нормы для данной популяции, а в идеале - на индивидуальный лучший показатель данного больного, измеренный в период стабильного состояния (С) [3].

Для установления диагноза БА также можно использовать бронхопровокационный тест с метахолином (С) [8].

Когда проведение спирометрии или бронхопровокационного теста невозможно, следует оценить вариабельность бронхообструкции при многодневном измерении ПСВ в домашних условиях - вариабельность  $>20\%$  может указывать на наличие БА (В) [8].

### **БА и факторы внешней среды**

В целом тяжесть симптомов астмы коррелирует со степенью чувствительности больного к аллергенам [1], хотя у многих пациентов аллергия не играет ведущей роли в течении заболевания. Следует помнить, что увеличение объема медикаментозной терапии не должно заменять меры по предотвращению контакта больного с аллергенами и раздражителями (С) [1].

Больным БА следует строго воздерживаться от курения (В) [25] и избегать контакта с табачным дымом (С) [1].

Больным БА следует избегать высокой концентрации раздражителей во вдыхаемом воздухе (С) [8], но до сих пор не имеется достаточных данных об эффективности применения для этих целей увлажнителей и средств очистки воздуха (С) [8].

Все взрослые больные с впервые выявленной БА должны проходить обследование для исключения профессионального характера заболевания (В) [5, 8].

### **Мониторинг и обучение больных**

Обучение пациентов - обязательный компонент лечения астмы (А) [3]. Целью обучения является контроль за течением заболевания и выбор правильного поведения больного в различных ситуациях, связанных с заболеванием. Программа обучения должна строиться не только на ознакомлении больных с соответствующей литературой (А), обучение больных необходимо

проводить при каждой встрече медицинских работников с пациентами (В) [8], что требует хорошего контакта между медицинским работником и обучаемым (С).

Наиболее удобные и информативные средства контроля за эффективностью лечения - наблюдение за функцией внешнего дыхания (спирография и пикфлоуметрия) (А) и определение потребности в бронхолитиках (А) [2, 15]; это возможно, если пациент ежедневно фиксирует показатели ПСВ и симптомы своего заболевания в виде дневника (А) [8]. Постоянный мониторинг ПСВ может быть полезен у некоторых пациентов, особенно у больных со сниженным восприятием бронхообструкции (С) [8].

Для улучшения контроля БА для каждого пациента должен составляться письменный индивидуальный план лечения, основанный на самооценке симптомов (В) [3].

### **Иммунотерапия**

В общем случае проведение иммунотерапии не может быть рекомендовано для лечения БА (В) [8]. Она не должна заменять соблюдение гипоаллергенного режима (С). Целесообразность иммунотерапии может рассматриваться в тех случаях, когда предотвращение контакта с аллергеном и фармакотерапия не приводят к адекватному контролю заболевания (А). Хорошо контролируемая астма не является противопоказанием к проведению иммунотерапии по поводу аллергического риноконъюнктивита и гиперчувствительности к яду насекомых (С) [8].

### **Ингаляционные ГКС**

Ингаляционные ГКС (ИГКС) эффективны при лечении БА (А) [5] и способствуют сокращению применения системных ГКС у больных с ГКС-зависимым течением БА (А) [7]. Назначение ИГКС больным БА позволяет увеличить величину ПСВ и уменьшить потребность в бронхолитиках (А) [6]. Лучший уровень контроля за течением БА быстрее достигается при использовании более высоких доз ИГКС (А) [6]. Позднее начало лечения ИГКС в последующем иногда приводит к более низким результатам функциональных тестов (С) [8].

Все ИГКС в эквивалентных дозах обладают одинаковой эффективностью (А) [3]. Доказана высокая эффективность ИГКС при назначении 2 раза в день; при применении ИГКС 4 раза в день в той же суточной дозе эффективность лечения возрастает незначительно (А) [7].

ИГКС следует рекомендовать тем больным, у которых обычная потребность в применении  $\beta_2$ -агонистов короткого действия составляет 2-3 приема в день и больше (А) [7]. Первоначальная дневная доза ИГКС обычно должна составлять 400-1000 мкг (в пересчете на беклометазон), при более тяжелом течении БА можно рекомендовать более высокие дозы ИГКС или начать лечение системными ГКС (С) [7]. Стандартные дозы

ИГКС (эквивалентные 800 мкг беклометазона) при неэффективности могут быть увеличены до 2000 мкг в пересчете на беклометазон (А) [7].

Если при лечении ИГКС достигнут положительный результат, дозу ИГКС следует постепенно снижать до минимальной, обеспечивающей контроль за проявлениями астмы (С) [3]. Снижение доз ИГКС следует осуществлять постепенно, уменьшая дозу на 25-50% от исходной после того, как состояние больного оставалось устойчивым в течение 3 мес (С) [7].

При обострениях БА следует увеличить дозу ИГКС в 2-4 раза (D) [8] или назначить преднизолон в дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут (А) [3, 17], повышенная доза ГКС должна поддерживаться в течение 10-14 дней (С) [18].

Существенные опасения больных вызывает безопасность применения ГКС. Между тем ИГКС в низких и средних дозах сравнительно редко вызывают клинически значимые нежелательные эффекты и обладают очень хорошим (т.е. низким) отношением риск/польза (А) [8].

Пациенты с отягощенной по глаукоме наследственностью или с повышением внутриглазного давления через 5 дней регулярного приема ИГКС должны пройти обследование у окулиста, которое в дальнейшем следует регулярно повторять (D) [8]. Взрослым пациентам, получающим более 1000 мкг/сут ГКС в пересчете на беклометазон, показано проведение денситометрии в случае, если у них имеются факторы риска развития остеопороза (С) [8].

Больные, регулярно принимающие ИГКС, должны после ингаляций полоскать полость рта водой для предотвращения системной абсорбции препарата (А) [3]. Применение спейсера также снижает риск нежелательного действия ИГКС (D).

### **$\beta_2$ -агонисты короткого действия**

$\beta_2$ -агонисты короткого действия являются наиболее эффективными бронхолитическими средствами для купирования симптомов БА (А) и профилактики так называемой астмы физического усилия (А) [3, 22]. Хотя применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия приводит к эффективному увеличению ПСВ (А) [18], эти препараты не должны рекомендоваться для постоянного применения в качестве базисной терапии (А) [1]. Наличие у больного потребности в ежедневном применении  $\beta_2$ -агонистов является показанием к назначению противовоспалительной терапии (А) [1, 3].

Если у больного бронхоспазм провоцируется физической нагрузкой, то до выполнения физических упражнений рекомендуется применять  $\beta_2$ -агонисты короткого действия (А) [1]: например, сальбутамол более эффективен для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, чем кромогликат натрия (А) [7].

Пероральные бронхолитики следует рассматривать как препараты второго ряда после ингаляционных бронхолитиков (С) [3].

## ***$\beta_2$ -агонисты длительного действия***

Применение  $\beta_2$ -агонистов длительного действия является альтернативой увеличению доз ИГКС при недостаточном контроле за течением БА [13, 23]; они могут применяться в качестве дополнительной терапии при умеренном и тяжелом течении астмы (А) [3, 8]. Не рекомендуется применять  $\beta_2$ -агонисты длительного действия для купирования острых приступов БА (кроме формотерола) и применять их без противовоспалительной терапии (В). На фоне применения  $\beta_2$ -агонистов длительного действия должен быть продолжен прием препаратов короткого действия для купирования симптомов БА (В) [3].

У большинства больных, получавших сальметерол, удавалось достигнуть удовлетворительного контроля за течением БА при назначении сальметерола по 50 мкг дважды в сутки (В) [13]. Сальметерол вызывает значимую бронходилатацию в течение 12 ч; при назначении препарата в суточной дозе 100 мкг побочные эффекты не существенны, но при увеличении дозы их риск увеличивается (В) [13]. Применение сальметерола 2 раза в день более эффективно, чем использование препаратов короткого действия 4 раза в день (А) [7]. Назначение сальметерола больным с недостаточным контролем за течением БА может быть столь же эффективно, как увеличение дозы ИГКС в 2 раза [23].

## ***Антагонисты лейкотриеновых рецепторов***

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛ) являются альтернативой увеличению доз ИГКС при недостаточном контроле за течением астмы; АЛ могут применяться совместно со средними и высокими дозами ИГКС (А) [3]. Недостаточно данных, которые позволили бы отнести АЛ к числу противовоспалительных препаратов первого выбора у больных БА, однако у пациентов, которые не могут принимать ГКС, АЛ являются препаратами выбора (D) [8]. Другое показание к применению АЛ - аспириновый вариант БА (D).

## ***Дополнительная терапия***

Кромогликат натрия и недокромил можно применять в качестве альтернативы  $\beta_2$ -агонистам для предотвращения астмы физического усилия (А) [3]. Не существует свидетельств, на основании которых можно предпочесть недокромил кромогликату натрия или наоборот (А) [1]. Хотя недокромил более эффективен, чем плацебо, однако степень его эффективности не позволяет рекомендовать препарат в качестве средства первого ряда при БА (А). Тем не менее, у детей младше 12 лет и у взрослых с легким течением БА он может являться альтернативой низким дозам ИГКС, не обладая нежелательными эффектами ГКС (А).

Теофиллин не должен применяться при БА в качестве препарата первого ряда (А) [3]. У пациентов с течением БА, при котором средние дозы

ИГКС неэффективны, добавление теофиллина к лечению может улучшить контроль за течением БА и сократить потребность в ГКС (В) [1]. Дозу теофиллина следует увеличивать постепенно путем титрования (С) [1].

Антихолинергические средства не рекомендуются в качестве препаратов первого ряда для лечения БА, за исключением случаев толерантности к действию  $\beta_2$ -агонистов (С) [8].

Кетотифен не рекомендуется для лечения БА (В) [8].

## ***Средства доставки***

При лечении БА ингаляционный путь доставки бронхолитиков и противовоспалительных препаратов является более предпочтительным, чем назначение этих лекарственных средств перорально или парентерально (А) [3]. В последние годы существенно расширился арсенал средств доставки ингаляционных препаратов. Условно принято выделять дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) (применяются со спейсером или без него), порошковые ингаляторы (турбухалер, дискхалер, циклохалер и т.п.) и небулайзеры. Существует алгоритм подбора больному адекватного средства доставки (С) [8]. Согласно этому алгоритму, первоначально больным БА следует назначать лекарства в виде ДАИ. Если при употреблении ДАИ у больного возникают трудности, следует дополнительно применять спейсер большого объема (>0,75 л). Если же и при применении ДАИ со спейсером больной не справляется с техникой ингаляций или не может применять их в течение всего дня, то ему показано назначение препарата в виде порошкового ингалятора или ДАИ, активируемого вдохом (например, ДАИ "легкое дыхание").

ДАИ со спейсером показан для всех возрастных групп, у Пожилых больных и детей можно применять ДАИ со спейсером, оснащенным лицевой маской (В). При применении любой системы доставки ингаляционных препаратов необходимо периодически оценивать технику ингаляции и проводить обучение больных (А) [3].

Применение ИГКС через спейсер позволяет уменьшить риск кандидоза полости рта (А) [6]. При обострении БА применение спейсера большого объема является эффективной альтернативой применению небулайзера, при этом удается в несколько (до 7-14) раз уменьшить дозы бронхолитических средств (А) [7]. Применение ДАИ со спейсером большого объема (>0,75 л) можно рекомендовать и при тяжелых обострениях астмы (А) [7].

ДАИ и порошковые ингаляторы одинаково эффективны (А) [3,21].

## ***Лечение БА в стационаре***

Признаком нестабильного течения БА на всех ее стадиях является увеличение потребности в ингаляционных  $\beta_2$ -агонистах (С), более частое, чем обычно, появление симптомов бронхообструкции и уменьшение величины ПСВ (А) [2, 8].

Пациенты, у которых величины ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ, измеренные до начала лечения, меньше 40% от индивидуального лучшего показателя или меньше должных величин (ПСВ < 100 л/мин или ОФВ<sub>1</sub> < 1 л), нуждаются в госпитализации в стационар (А) [7].

Величины ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ меньше 40% от индивидуального лучшего показателя, гиперкапния, отсутствие ответа на лечение, отрицательная динамика состояния служат показаниями для лечения в условиях отделения интенсивной терапии (D) [8].

### ***Купирование обострения БА в условиях отделения интенсивной терапии***

Кислородотерапия показана больным с обострением БА и должна проводиться до тех пор, пока уровень сатурации не превысит 94% (D). Измерение газов артериальной крови показано больным в критическом состоянии, с признаками гиперкапнии и при снижении сатурации менее 90% (D) [16].

$\beta_2$ -агонисты короткого действия относятся к препаратам первого ряда для лечения обострений БА. Эти препараты назначаются в виде ингаляций, а титрование дозы производится с учетом объективных и клинических признаков бронхообструкции (А). Внутривенно  $\beta_2$ -агонисты не должны применяться вместо ингаляций при лечении обострения БА (А), так как ингаляции салбутамола более эффективны, чем его внутривенное назначение (А) [24]. Парентерально бронхолитики можно применять в тех случаях обострений БА, когда назначение ингаляционных средств проблематично (например, при выраженном кашле) (С) [18].

Выбор средства доставки (ДАИ, спейсер, небулайзер) зависит от характера проводимой терапии, доступности этих устройств и индивидуальных особенностей пациента (А). Применение ДАИ со спейсером большого объема более предпочтительно, чем использование небулайзера, независимо от возраста и тяжести состояния больного (А) [3, 21].

Все больные с обострением БА, поступившие в стационар по скорой медицинской помощи, должны получать системные ГКС (А) [8, 25]. ГКС при внутривенном и пероральном введении при тяжелом обострении БА демонстрируют одинаковую эффективность (А), поэтому при обострениях БА следует использовать пероральные ГКС (А) [3]. Преднизолон назначается перорально в дозе 30-60 мг ежедневно до тех пор, пока не купируется обострение и течение БА не становится контролируемым, а показатели функции внешнего дыхания не возвращаются к исходным. Обычно достаточно применения преднизолона в течение 7-14 дней, хотя лечение может быть продолжено до 3 нед (С) [17]. При этом надо помнить о возможности кровотечения из желудочно-кишечного тракта, причем риск такого кровотечения повышен у больных, уже имевших в анамнезе кровотечения или применяющих

антикоагулянты (С) [25]. Если продолжительность лечения пероральными ГКС не превышала 2 нед, отменить их прием следует одномоментно (С) [8].

Применение холинолитиков в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами можно рекомендовать при обострениях БА средней тяжести, они также могут оказаться эффективными и при тяжелых обострениях БА (А) [9].

Применение теофиллина не показано в первые 4 ч пребывания пациента в стационаре (А) [7].

При резистентных к лечению обострениях БА можно применять адреналин (внутримышечно и внутривенно) (В) [3, 18], салбутамола (внутривенно), магний (внутривенно) (А), гелиокс (С) [16]. При экстренной интубации следует применять кетамин и сукцинилхолин (А) [16].

### ***Лечение обострения БА в условиях стационара***

В дополнение к терапии системными ГКС всем пациентам с обострением БА, поступившим в стационар по скорой медицинской помощи, показано назначение ИГКС (D) [7].

$\beta_2$ -агонисты короткого действия должны назначаться в ингаляционной форме, выбор средства доставки (ДАИ, спейсер, небулайзер) зависит от характера проводимой терапии, доступности этих устройств и индивидуальных особенностей пациента (А) [3]. Применение ДАИ со спейсером большого объема предпочтительнее, чем использование небулайзера, благодаря быстрому ответу на лечение, простоте титрования дозы и более эффективному использованию труда медицинского персонала (А) [7].

Холинолитики можно применять в сочетании с  $\beta_2$ -агонистами в течение 24-48 ч при тяжелых обострениях БА и, возможно, при обострениях средней тяжести (А) [18].

Оценка ответа на лечение и критерии выписки пациента из стационара должны базироваться на результатах исследования функции внешнего дыхания в динамике и на уровне контроля за симптомами БА (С) [8].

Обучение пациента, включая составление индивидуального плана лечения, должно происходить уже в период госпитализации (А) [8].

После выписки из стационара пациенты должны продолжить прием системных ГКС (30-60 мг/сут), так, чтобы общая продолжительность приема системных ГКС составила 14-21 день (А) [7].

Пациенты, у которых уровень ОФВ<sub>1</sub> достиг или превысил 70% от должного, имеющие доступ к необходимым медикаментам, овладевшие адекватной техникой ингаляции и получившие индивидуальный лечебный план, могут быть выписаны из стационара (D) [8].

## Литература

1. Бронхиальная астма, глобальная стратегия // Пульмонология.-1996.-Прил. 1. - С. 1.
2. Доказательная медицина // Клиническая фармакология. - 1999. - Т. 6. - С. 3.
3. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы / Пер. под ред. А.Н. Цой. - М., 1998.
4. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Под ред. А.Г.Чучалина. М., 1999.
5. Цой А.Н., Архипов В.В. // Рус. мед. журн. - 2001. - Т. 9. - С. 4.
6. Barnes P.J. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - V. 157. - P. 51.
7. Beveridge R.C. et al. // Can. Med. Association J. - 1996. - V. 155. - P. 25.
8. Canadian asthma consensus report, 1999 // Can. Med. Association J. - 1999. - V. 161. - Suppl. 11.
9. Casavant M.G. et al. // Annals of Emergency Medicine. - 2000. - V. 35. - P. 47.
10. Difficult/therapy-resistant asthma // Eur. Respir. J. - 1999. - V. 13. - P. 1198.
11. Eccles M. et al. // BMJ. - 1996. - V. 312. - P. 760.
12. Emond S.D. et al. // Annals of Emergency Medicine. - 1998. - V. 31. - P. 590.
13. Greening A.P. et al. // Lancet. - 1994. - V. 344. - P. 219.
14. Janson C et al. // Eur. Respir. Rev. - 2000. - V. 10. - P. 503.
15. Koury T. G. et al. // Am. J. of Emergency Medicine. - 1998. - V. 16. - P. 572.
16. Levy B.D. et al. // Int. Care Med. - 1998. - V. 24. - P. 105.
17. Lin R. Y. et al. // Am. J. of Emergency Medicine. - 1997. - V. 15. - P. 621.
18. Lipworth B. // Lancet. - 1997. - V. 350. - Suppl. II. - P. 18.
19. North of England evidence based guidelines development project // BMJ. - 1996. - V. 312. - P. 762.
20. O'Donohue W.J. // Chest. - 1996. - V. 109. - P. 814.
21. Raimondi A.C. et al. // Chest. - 1997. - V. 112. - P. 24.
22. Rodrigo C, Rodrigo G. // Chest. - 1998. - V. 113. - P. 593.
23. Shrewsbury S. et al. // BMJ. - 2000. - V. 320. - P. 1368.
24. Swedish Society of Chest Medicine // Eur. Respir. J. - 1990. - V. 3. - P. 163.
25. The British Guidelines on Asthma Management: 1995 review and position statement // Thorax. - 1997. - V. 52. - Suppl. I.- P. 1.