ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

И. В. Ивахненко, И. Ю. Колесникова

Кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи ВолгГМУ

Бронхиальная астма (БА) одно из наиболее распространённых и социально значимых заболеваний, характеризующееся развитием хронического воспалительного процесса дыхательных путей, при котором могут возникать острые эпизоды прогрессирующего ухудшения респираторных симптомов и функции легких. Обострения в настоящее время считаются ключевыми в определении тяжести заболевания, а их профилактика является важным критерием оценки успеха лечения БА [7, 9]. Согласно современным рекомендациям, основной целью терапии БА является достижение контроля и снижения риска развития неблагоприятных исходов, в том числе обострений [2, 9]. При этом, несмотря на регулярную контролирующую терапию, значительная часть пациентов имеют тяжёлую или трудно контролируемую астму, при которых наиболее часто развиваются тяжёлые и жизнеугрожающие обострения. У пациентов с менее тяжелым течением и хорошо контролируемым заболеванием также может наблюдаться резкое ухудшение состояния, что может потребовать неотложной помощи, госпитализации и в некоторых случаях привести к летальному исходу [8]. Важной задачей врача первичного звена является своевременная диагностика развивающегося обострения, оценка степени его тяжести и прогноза, назначение адекватной терапии для предотвращения неблагоприятных исходов [3]. Принципы ведения пациентов с обострением БА регламентированы международными и национальными рекомендациями [2, 9–11], которым необходимо строго следовать при выборе тактики лечения.

Основные понятия

По определению GINA **обострение БА** – это эпизод прогрессивно нарастающих респираторных симптомов (одышки, кашля, свистящих хрипов, или заложенности в грудной клетке) и прогрессивного ухудшения лёгочной функции, требующие изменений обычного режима терапии.

Обострения развиваются при любой степени тяжести БА, но чаще возникают при тяжёлой и трудно контролируемой астме. Проведённые исследования показали, что пациенты с лёгкой и хорошо контролируемой БА имеют такой же риск развития тяжёлых и фатальных обострений, как и пациенты с тяжёлой астмой, и это необходимо учитывать при оценке тяжести состояния пациентов с ухудшением респираторных симптомов [14].

Ухудшение состояния у пациента с БА провоцируется воздействием различных триггерных факторов, под влиянием которых усиливается воспалительный процесс в бронхах и возникает бронхообструкция [12].

К наиболее значимым **провоцирующим факторам** относятся: острые респираторные вирусные инфекции (особенно вызванные риновирусом), воздействие аллергенов (пыль, пыльца травы, пищевые продукты, споры грибов), внешние поллютанты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, приём лекарственных препаратов (НПВП, β-блокаторов).

Обострения чаще всего возникают у пациентов, имеющих определённые **факторы риска** их развития, наиболее значимым из которых является наличие симптомов неконтролируемой астмы. Вторым независимым предиктором обострения считается тяжёлая астма, ассоциированная с воспалением Т2 типа [9, 13].

К дополнительным модифицируемым факторам риска относятся:

- неадекватная терапия: чрезмерное использование короткодействующих β_2-агонистов (КДБА) (при использовании более 200 доз в месяц увеличивается риск смерти по причине астмы), не назначение ингаляционных глюкокортикостеридов (ИГКС), плохая приверженность к лечению, неправильная техника ингаляции;

- значительные нарушения функции внешнего дыхания: низкий ОФВ$_1$ (особенно <60 % от должного);
- воздействие внешних факторов: аллергены, курение, аэрополлютанты;
- наличие психологических или социально-экономических проблем;
- сопутствующие состояния: ожирение, хронический риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевая аллергия, беременность;
- у пациентов с воспалением Т2-типа предикторами обострения являются эозинофилия и повышение FeNO.

К дополнительным независимым факторам риска обострений относятся

- госпитализация когда-либо в отделение интенсивной терапии и интубация;
- наличие одного и более тяжёлых обострений в течение последнего года.

Несомненно, для уменьшения вероятности развития обострений важно выявлять и устранять модифицируемые факторы риска. С этой целью необходимо назначать достаточные дозы ИГКС, регулярно оценивать технику ингаляций и точность соблюдения врачебных назначений, выявлять и проводить лечение сопутствующих заболеваний, рекомендовать всем пациентам с БА отказаться от курения, уменьшить вероятность контакта с аллергеном.

Диагностика обострения БА

Клиническая оценка пациента, направленная на определение степени тяжести и провоцирующих факторов развития обострения, должна проводиться незамедлительно и детально.

Важной задачей является своевременная оценка степени тяжести обострения, последнее может быть лёгким, среднетяжёлым, тяжёлым и жизнеугрожающим.

Правильное определение тяжести состояния и своевременно начатая соответствующая терапия определяют прогноз у этих больных. При этом в процессе назначения лечебных мероприятий должен проводиться тщательный мониторинг витальных функций и при необходимости переквалификация степени тяжести.

Особое значение имеет определение **факторов, которые значительно увеличивают риск тяжёлых и фатальных осложнений** [2, 9]. К ним относятся:

- наличие в анамнезе жизнеугрожающего обострения БА, потребовавшего интубации и проведения искусственной вентиляции лёгких;
- наличие в анамнезе пневмоторакса или пневмомедиастинума;
- госпитализация по поводу обострения БА в течение последнего года;
- контролирующая терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС) или недавняя их отмена;
- неадекватное использование ИГКС;
- чрезмерное использование КДБА: одной и более упаковки сальбутамола в месяц;
- отсутствие письменного плана действий;
- психологические проблемы (отрицание заболевания);
- социально-экономические факторы (низкий доход, недоступность медикаментов);
- плохая приверженность к лечению, отсутствие письменного плана действия;
- наличие пищевой аллергии;
- снижение перцепции (восприятия) одышки.

Перечисленные факторы риска следует зафиксировать в медицинской документации и предупредить пациентов о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью при первых симптомах обострения. Обострения астмы могут развиваться в одних случаях в течение нескольких минут или часов, в других – в течение нескольких дней.

Критерии степеней тяжести обострения БА представлены в табл. 1.

При этом следует отметить, что перечисленные признаки не являются специфическими, и их отсутствие не исключает наличия обострения БА.

Таблица 1

Определение степени тяжести обострений БА [3]

Степень тяжести	Критерии
Легкое обострение БА или обострение БА средней степени тяжести	Усиление симптомов; ПСВ ~ 50–75 % от лучшего или расчетного результата; повышение частоты использования препаратов скорой помощи ≥ 50 % или дополнительное их применение в форме небулайзера; ночные пробуждения, обусловленные возникновением симптомов БА и требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое обострение БА	ПСВ ~ 33–50 % от лучших значений; частота дыхания ≥ 25 в минуту; пульс ≥ 110 в минуту; невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая астма	ПСВ < 33 % от лучших значений; SpO_2 < 92 %; PaO_2 < 60 мм рт. ст.; нормокапния ($PaCO_2$ 35–45 мм рт. ст.); «немое» легкое; цианоз; слабые дыхательные усилия; брадикардия; гипотензия; утомление; оглушение; кома
Астма, близкая к фатальной	Гиперкапния ($PaCO_2$ > 45 мм рт. ст.) и/или потребность в проведении механической вентиляции

Обследование пациентов с обострением БА

При сборе анамнеза особое внимание следует обратить на время начала обострения, провоцирующие факторы, факторы риска тяжёлых / фатальных обострений, симптомы анафилаксии, объём контролирующей терапии и препараты, который использовал пациент для купирования симптомов при обострении.

Физикальный осмотр: оценка частоты дыхания, дыхательных шумов, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), способность произнести одну фразу на выдохе. Необходимо обратить внимание на физикальные признаки осложнений (пневмоторакс, пневмония), а также возможные альтернативные причины внезапного ухудшения респираторных симптомов (сердечная недостаточность, ТЭЛА, аспирация инородного тела, ларингоспазм и другие).

Инструментальные методы:

- пикфлоуметрия (ПСВ) или спирометрия ($ОФВ_1$);
- пульсоксиметрия, а при сатурации кислорода 92 % и меньше или при других признаках жизнеугрожающего обострения, рекомендуется проводить исследование газов артериальной крови [2];
- рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции показана всем пациентам с жизнеугрожающим обострением, при необходимости механической вентиляции легких, а также в случае подозрения на пневмонию, пневмоторакс или медиастинальную эмфизему.

В некоторых случаях необходимо выполнение электрокардиографии, в частности, пожилым пациентам, у которых часто одышка может быть проявлением сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение обострений БА

Целями лечения обострений БА является как можно более быстрое облегчение симптомов, устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии, поддержание функции лёгких, минимизация будущих рисков ухудшения и предотвращение осложнений [2, 9].

Мероприятия неотложной помощи необходимо начинать при первых признаках обострения на любом этапе (амбулаторном, стационарном) в соответствии с алгоритмами, разработанными российским респираторным обществом (рис. 1, 2).

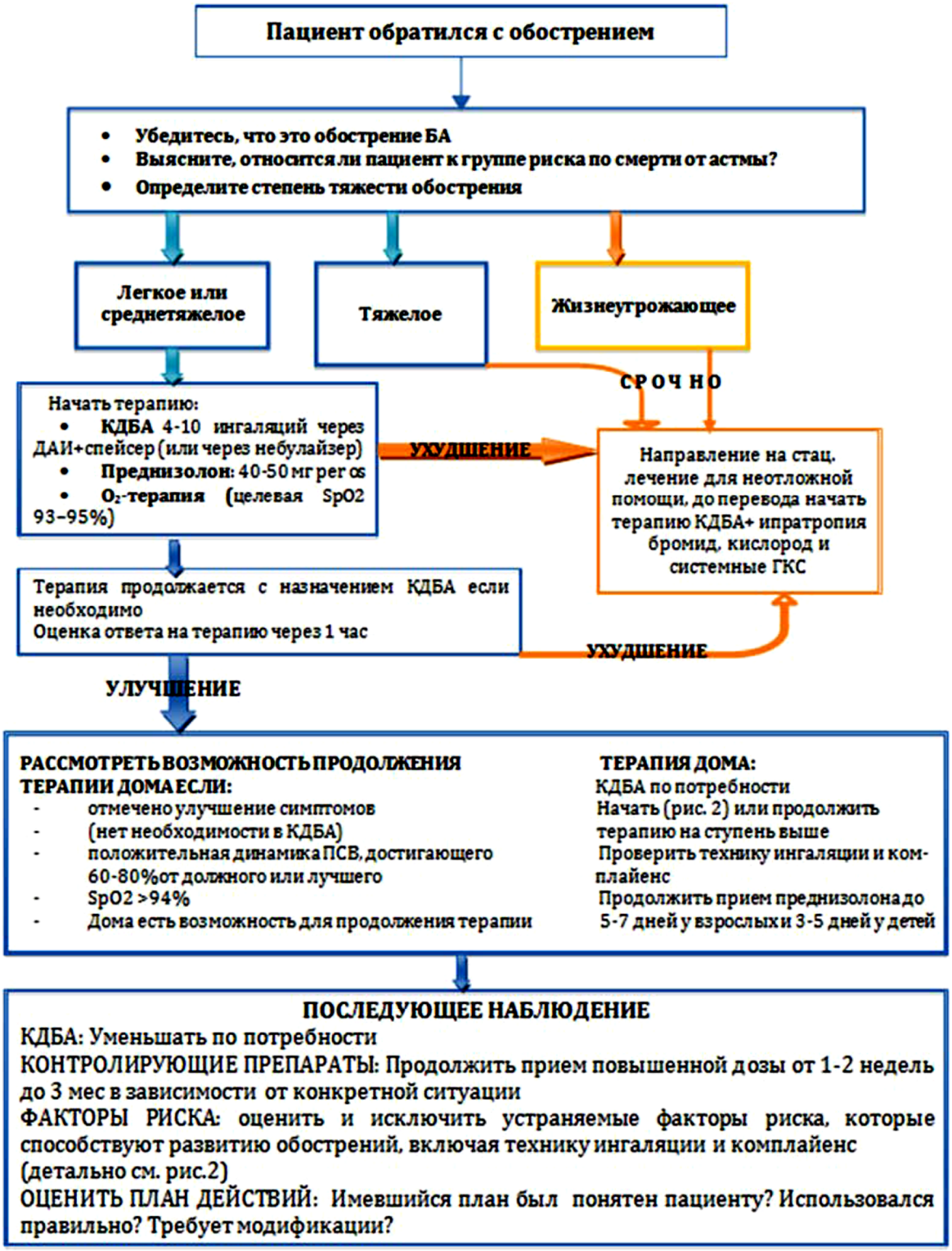

Рис. 1. Алгоритм лечения обострения БА на амбулаторном этапе [2]

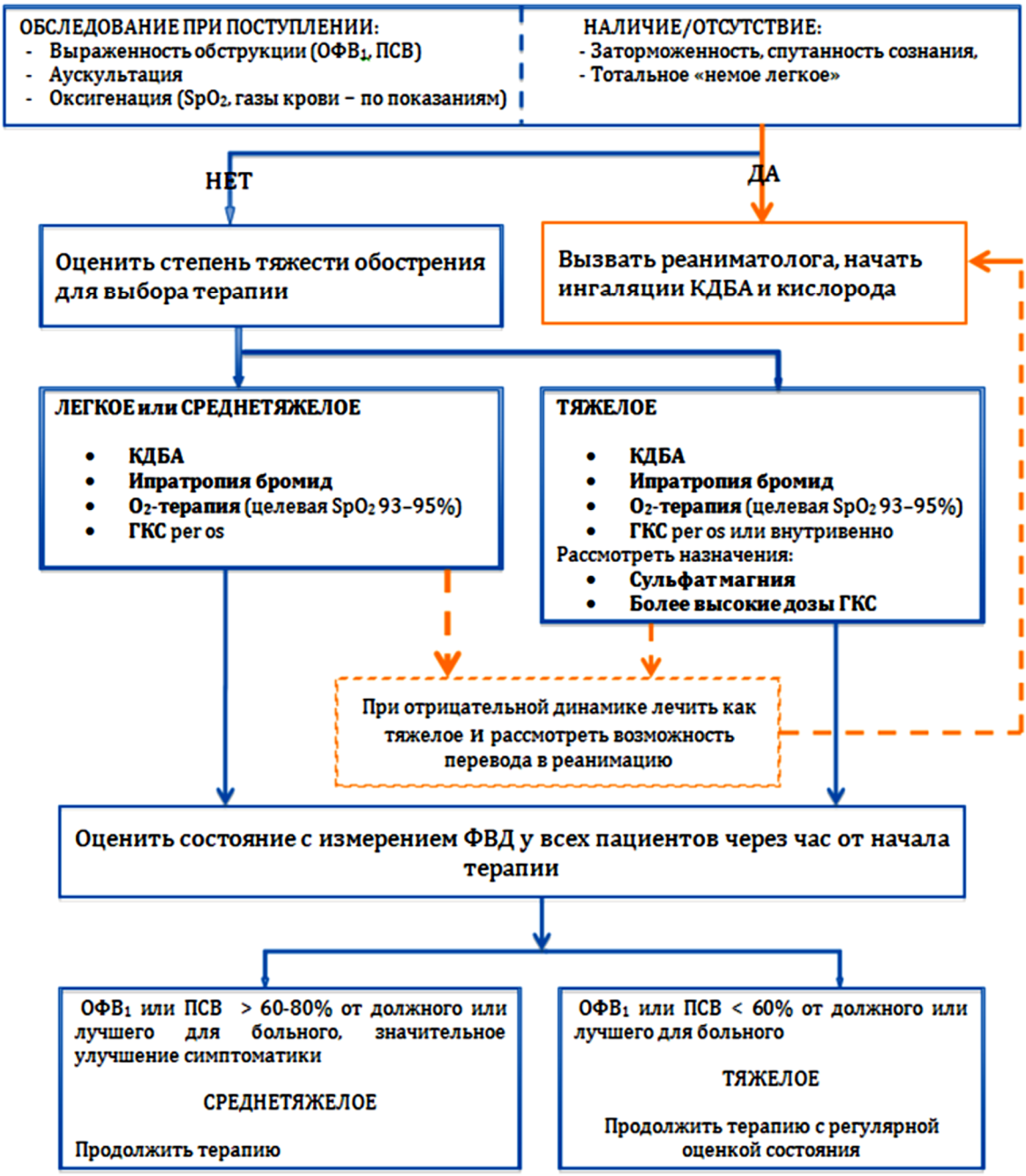

Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с обострением БА на госпитальном этапе [2]

Медикаментозное лечение обострений включает повторное использование быстродействующих ингаляционных бронхолитиков.

В том случае, если увеличение дозы бронхолитических препаратов приводит к купированию приступа астмы или значительному улучшению состояния [пиковая скорость выдоха (ПСВ) > 60–80 % от должной или личного максимального результата за 3–4 часа], пациент может продолжить лечение амбулаторно под наблюдением участкового терапевта или пульмонолога.

Самопомощь при обострении астмы

Все пациенты с БА должны иметь письменный план действий на случай ухудшения течения заболевания, в соответствии с которым больной может определить необходимость увеличения дозы применяемых препаратов и/или неотложного обращения за медицинской помощью [15].

Особое значение наличие у пациентов с БА письменного плана действий имеет в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с пандемией COVID-19 [1, 9].

При лёгком обострении пациенты могут начать терапию самостоятельно в соответствии с составленным письменным планом, как правило, это ингаляции 1–2 доз КДБА. Если эффект недостаточен, ингаляцию можно повторять каждые 20 минут в течение 1 часа. Пациентам, которые в качестве контролирующей терапии используют фиксированную комбинацию будесонид / формотерол, рекомендуют сделать дополнительную ингаляцию комбинированного препарата, а затем ещё одну, если симптомы не улучшаются в течение нескольких минут, но не более 6 ингаляций для купирования приступа (максимально 72 мкг/день формотерола) [15].

Однако, если терапевтический эффект недостаточен, имеют место симптомы или факторы риска развития тяжёлого / фатального обострения, пациент должен принять СГКС и незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Лечение обострения в амбулаторных условиях

Лёгкие и среднетяжёлые обострения рекомендуется лечить в амбулаторных условиях (рис. 1). В качестве основных препаратов неотложной помощи применяют ингаляционные короткодействующие бронхолитики: КДБА или комбинацию их с ипратропия бромидом в высоких дозах (до 4–6 ингаляций), назначаемые каждые 20 минут в течение первого часа. При этом комбинированная бронхолитическая терапия более предпочтительна, так как приводит к значительному улучшению функции лёгких и снижает вероятность госпитализации [4]. В дальнейшем доза и кратность препаратов неотложной помощи будет определяться степенью тяжести обострения. Для купирования лёгкого обострения рекомендовано каждые 3–4 часа 2–4 дозы КДБА с помощью ДАИ, при среднетяжёлых обострениях бронхолитики назначаются с меньшим интервалом и в больших дозах: 6–10 доз КДБА каждые 1–2 часа. Через час от начала терапии следует оценить её эффективность, при плохом ответе на лечение направить пациента в учреждение, где может быть проведена интенсивная терапия.

Для повышения эффективности терапии в качестве устройств для доставки рекомендуется ДАИ со спейсером или небулайзер. При этом предпочтение следует отдавать ДАИ со спейсером, поскольку эффективность этих методов не отличается, но использование небулайзерной терапии более трудоёмкое, а в условиях пандемии COVID-19 повышает риск инфицирования коронавирусом [1, 5, 9].

Практически при всех обострениях, за исключением самых лёгких, рекомендовано назначение СГКС в дозе 40–50 мг по преднизолону, один раз в сутки на протяжении 5–7 дней. При этом предпочтительно использовать пероральные формы, поскольку их эффективность сравнима с эффективностью внутривенных препаратов. Рекомендуется незамедлительно назначить СГКС в следующих случаях [2, 9]: при недостаточном ответе на стартовую терапию ингаляционными бронхолитиками, в случаях, если пациент регулярно принимает СГКС в качестве контролирующей терапии (5-я ступень), а также, если СГКС использовались для лечения предшествующих обострений.

Лечение пациентов с обострением БА на госпитальном этапе

Лечение пациентов с тяжёлыми и жизнеугрожающими обострениями следует проводить в условиях отделения интенсивной терапии (рис. 2), где пациенту проводится активный мониторинг жизненных функций и имеется больше возможностей для проведения эффективной терапии [2, 6].

Лечение пациентов на госпитальном этапе включает оксигенотерапию, применение ингаляционных бронхолитиков и СГКС.

Важной составной частью терапии обострения БА является оксигенотерапия. В большинстве руководств оксигенотерапию небольшими дозами кислорода (1–4 литра в минуту через носовые канюли) рекомендуется начинать при снижении сатурации кислорода меньше 90 % до достижения целевого уровня SpO_2 = 93–95 % [2, 9].

Хотя существует мнение, что оксигенотерапия должна проводиться при более высоких значениях сатурации (SpO_2 < 95 %) [11].

В качестве стартовой терапии тяжёлых обострений рекомендуются ингаляционные КДБА, поскольку они являются наиболее эффективными бронхорасширяющими препаратами, а также и комбинация их с ипраторпия бромидом [6].

В качестве устройств доставки, также как и при лёгком или среднетяжёлом обострении, применяются ДАИ со спейсером или небулайзер. При использовании ДАИ однократная доза сальбутамола составляет 400 мкг каждые 20 минут в течение первого часа, а затем каждый час до улучшения состояния, после чего КДБА назначают каждые 4–5 часов. Однократная доза сальбутамола при небулайзерной терапии составляет 2,5 мг. Кратность введения такая же, как и в случаи использования ДАИ + спейсер. Небулайзерная терапия ипратропия бромидом проводится в дозе 500 мкг каждые 2–6 часов.

Одновременно с назначением быстродействующих бронхолитиков при тяжёлом обострении рекомендуется применение пероральных ГКС: преднизолон в дозе 40–50 мг (или эквивалентны дозы других СГКС) 1 раз в сутки сроком на 5–7 дней. По окончании курса СКГС отменяют сразу, постепенное снижение дозы необходимо только в случаях длительного лечения этими препаратами до обострения. Отменять СГКС необходимо на фоне назначения ИГКС с последующим мониторированием состояния [2].

В случае, если в связи с тяжёлым состоянием пациент не может принимать препараты перорально, ГКС должны назначаться парентерально.

В настоящее время для лечения обострения БА не рекомендуется применять препараты теофиллина, поскольку они уступают КДБА по выраженности бронходилатационного действия и при этом вызывают развитие серьёзных и потенциально опасных побочных эффектов [2, 9].

В случае если пациент не отвечает на терапию КДБА и имеется стойкая гипоксемия, рекомендуется однократное внутривенное капельное введение 2 г сульфата магния в течение 20 минут. Терапевтический эффект сульфата магния связан с бронходилатацией, которая обусловлена снижением уровня внутриклеточного кальция и уменьшением биологических эффектов гистамина вследствие блокады дегрануляции тучных клеток. Введение данного препарата способствует уменьшению одышки, гипоксии, улучшению лёгочной функции и снижению риска госпитализаций у пациентов с тяжёлым обострением [11]. Применение сульфата магния должно быть осторожным у пациентов с нарушением функции почек и поражением миокарда.

Адреналин не является стандартным препаратом при обострении БА, его подкожное или внутримышечное введение в дозе 0,5–1 мг используется для лечения анафилаксии и ангионевротического отёка. Тем не менее имеются сообщения, что внутривенное введение адреналина улучшает состояние некоторых пациентов, у которых тяжелое обострение астмы оставалось невосприимчивым к адекватному применению КДБА [11]. Применение адреналина целесообразно при обострении астмы у пациентов в возрасте до 50 лет и без сердечно-сосудистых заболеваний.

При отсутствии эффекта стандартной медикаментозной терапии рекомендуется дополнительно назначить гелиокс (смесь гелия и кислорода с содержанием гелия от 60 до 80 %). Гелиокс имеет более низкую плотность, чем воздух или кислород, поэтому дыхание гелиоксом приводит к снижению сопротивления потоку в дыхательных путях, что сопровождается уменьшением риска развития утомления дыхательной мускулатуры [2, 11].

Пациентам, у которых обострение БА проявляется тяжёлой одышкой, гипоксией, повышением работы дыхательной мускулатуры, но без признаков утомления мышц и без нарушения уровня сознания (оглушение или кома), показано проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) [2, 5].

Проведение инвазивной вентиляции лёгких (ИВЛ) требуется больным с обострением БА в тех случаях, когда все другие виды консервативной терапии оказались неэффективными.

Показания к ИВЛ у пациентов с обострением БА [2]:

- остановка дыхания;
- нарушение сознания (сопор, кома);
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД < 70 мм рт. ст., ЧСС < 50 уд./мин или > 160 уд./мин);
- общее утомление, «истощение» больного;
- утомление дыхательных мышц;
- Рефрактерная гипоксемия (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 60 мм рт. ст. при фрак-

ции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) > 60 %).

Не рекомендуется пациентам с обострением БА применение следующих лекарственных средств и манипуляций: антибиотиков, муколитиков, тиопентала, введения больших объемов жидкости, проведения кинезиотерапии, бронхоальвеолярного лаважа, плазмафереза [2, 8, 9].

Антибиотики показаны только при наличии признаков бактериальной инфекции (лихорадка, наличии гнойной мокроты, лейкоцитоз, повышение СРБ и прокальцитонина).

Рекомендации по выписке пациентов из стационара

Выписка пациентов из стационара рекомендуется при значительном улучшении показателей функции лёгких, а именно, если достигнуто повышение ПСВ > 80 % от должных параметров или лучшего результата. При этом пациенты должны обратиться к врачу-терапевту участковому или пульмонологу поликлиники в течение 24 часов после выписки и находиться под медицинским наблюдением в амбулаторных условиях. КДБА первоначально следует использовать по потребности с дальнейшим переходом на обычный режим, применявшийся до обострения. После перенесенного обострения БА необходимо в обязательном порядке назначить контролирующую терапию ИГКС, а в случае, если ИГКС применялись до обострения, пересмотреть тактику ведения и решить вопрос о повышение объема терапии, т. е. о переходе на более высокую ступень.

Перед выпиской рекомендуется провести обучение больного, проверить правильность техники пользования ингаляторами и пикфлоуметром, составить индивидуальный план самоведения и обеспечить пациента СГКС для короткого курса терапии на случай следующего обострения [2].

Лечение обострений БА в условиях пандемии COVID-19

БА не относится к состояниям, повышающим восприимчивость и ухудшающим течение коронавирусной инфекции. Тем не менее вирус к SARS-CoV-2, как и любые респираторные вирусы, является фактором развития обострения заболевания.

В сложившейся ситуации большое значение имеет наличие у пациента письменного плана, в котором расписан чёткий алгоритм действий в случае ухудшения состояния. В целом лечение пациентов с обострением БА на фоне коронавирусной инфекции проводится в соответствии с общими рекомендациями и включает многократные ингаляции быстродействующих бронхолитиков, приём СГКС и оксигенотерапию. Однако имеется ряд особенностей в способах назначения этих препаратов. Так, не рекомендуется использовать небулайзерную терапию, поскольку небулайзеры увеличивают риск передачи вируса другим больным и медицинским работникам. Предпочтительным устройством доставки лекарственного средства является ДАИ со спейсером, спейсер с мундштуком или плотно прилегающей к лицу маской. В случаях, когда приходится использовать нейбулайзер, необходимо строго следовать правилам инфекционного контроля и соблюдать эпидемиологическую безопасность [1, 5, 9].

Заключение

Лечение обострений БА с помощью описанных методов является успешным в большинстве случаев, что в значительной степени связано с признанием глюкокортикостероидов в качестве наиболее эффективных препаратов в профилактике и лечении обострения астмы. В настоящее время широко внедряется персонализированный подход к подбору контролирующей терапии астмы, который позволяет достигать хорошего контроля заболевания даже при тяжёлом течении и тем самым уменьшить риск развития обострений.

Безусловно, ещё одной важной задачей сегодня является разработка и внедрение в клиническую практику персонализированной терапии обострений с целью повышения эффективности лечения и снижения риска неблагоприятных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой короновирусной инфекции (COVID-19)» версия 9 от 26.10.2020. – 226 с. – Текст : электронный. – URL : https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9 %29.pdf?1603730062 (дата обращения: 20.11.2020).
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма : год утверждения (частота пересмотра): 2019 (пересмотр каждые 3 года); Профессиональные ассоциации : Российское респираторное общество. – Текст : электронный. – URL : https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения: 20.11.2020).
3. Современные подходы к лечению обострения бронхиальной астмы / С. И. Краюшкин, И. В. Ивахненко, Л. Л. Куличенко [и др.] // Лекарственный вестник. – 2015 – Т. 9, № 15 (60). – С. 21 – 28. – Текст : непосредственный.
4. **Цветкова, О. А.** Место препарата фенотерол + ипратропия бромид в лечении обострений бронхиальной астмы и ХОБЛ / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 35 – 39. – Текст : непосредственный.
5. Acute asthma management during SARS-CoV2-pandemic 2020 / M. Levin, I. J. Ansotegui, J. Bernstein [et al.] // World Allergy Organ J. – 2020. – № 13 (5). – P. 100 – 125. – Direct text.
6. Acute Severe Asthma in Adolescent and Adult Patients: Current Perspectives on Assessment and Management / E. Kostakou, E. Kaniaris, E. Filiou [et al.] // J Clin Med. – 2019. – № 8 (9). – P. 1283. – Direct text.
7. **Agnihotri, N. T.** Acute severe asthma (status asthmaticus) / N. T. Agnihotri, C. Saltoun // Allergy Asthma Proc. – 2019. – № 40 (6). – P. 406 – 409. – Direct text.
8. Asthma-related deaths / G. D'Amato, C. Vitale, A. Molino [et al.] // Multidiscip Respir Med. – 2016. – № 11. – P. 37. – Direct text.
9. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2020 update). – Electronic text. – URL : https://ginasthma.org/reports/ (дата обращения: 20.11.2020).
10. Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for adult asthma 2020 / Y. Nakamura, J. Tamaoki, H. Nagase [et al.] // Allergol Int. – 2020. – № 69 (4). – P. 519 – 548. – Direct text.
11. On behalf of China Asthma Alliance. Chinese expert consensus-based guideline on assessment and management of asthma exacerbation / J. Lin, B. Xing, P. Chen [et al.] // J Thorac Dis. – 2019. – P. 11 (12). – P. 4918 – 4935. – Direct text.
12. Pharmacotherapeutic strategies for critical asthma syndrome: a look at the state of the art / A. Vatrella, A. Maglio, C. Pelaia [et al.] // Expert Opin Pharmacother. – 2020. – № 21 (12). – P. 1505 – 1515. – Direct text.
13. **Ramsahai, J. M.** Mechanisms and Management of Asthma Exacerbations / J. M. Ramsahai, P. M. Hansbro, P. A. B. Wark // Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – № 199 (4). – P. 423 – 432. – Direct text.
14. Risks associated with managing asthma without a preventer: urgent healthcare, poor asthma control and over-the-counter reliever use in a cross-sectional population survey / H. K. Reddel, R. D. Ampon, S. M. Sawyer, M. J. Peters // BMJ open. – 2017. – № 7. – P. 01668. – Direct text.
15. **Ulrich, L.** Asthma Self-management: It's Not One Size Fits All / L. Ulrich, S. Palacios // Immunol Allergy Clin North Am. – 2019. – № 39 (4). – P. 573 – 582. – Direct text.