

М. І. Гуменюк, С. Г. Опімах, Г. Л. Гуменюк, В. І. Ігнат'єва ДЕКАМЕТОКСИН: ДОПОМОГА ХВОРИМ З ІНФЕКЦІЙНИМИ ЗАГОСТРЕННЯМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ДЕКАМЕТОКСИН: ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н. И. Гуменюк, С. Г. Опімах, Г. Л. Гуменюк, В. И. Ігнат'єва

Резюме

Обострения бронхиальной астмы (БА) влекут за собой многочисленные негативные последствия. Среди факторов обострений астмы первое место занимают инфекции. Антибиотики обычно не показаны для лечения инфекционных обострений БА, поскольку вирусы являются более распространенной причиной обострений астмы, чем бактерии. Относительно вирусных возбудителей продолжается поиск возможностей неспецифического противовирусного лечения. Актуальным является изучение возможностей этиотропной терапии инфекционных обострений астмы с помощью антисептических средств. Декаметоксин — антисептик, который имеет лекарственную форму для местного (ингаляционного) применения с помощью небулайзера — Декасан® небулы.

Результаты. Эффективность небулайзерной терапии декаметоксином в составе комплексной терапии инфекционного обострения БА исследовалась в 3 этапа. На I этапе была установлена чувствительность вирусных и бактериальных возбудителей к декаметоксину *in vitro*. На втором — было доказано, что ингаляции 0,02 % раствора декаметоксина не оказывают отрицательного влияния на функцию внешнего дыхания. На III этапе было показано, что включение декаметоксина в состав комплексной терапии больных с инфекционным обострением БА способствовало достоверной положительной динамике относительно интоксикационного синдрома, уменьшению симптомов астмы в дневное, ночное время и потребности в бронхолитиках. Частота бактериальных осложнений в группе наблюдения была в 2,3 раза меньше по сравнению с контролем. По данным показателей функционального обследования выявлена тенденция к более выраженному улучшению объема форсированного выдоха за первую секунду в исследуемой группе. При проведении исследования установлена хорошая переносимость терапии.

Выводы. Инфекционное обострение БА является показанием к назначению 10-дневного ингаляционного курса 0,02 % раствора декаметоксина. Использование 0,02 % раствора декаметоксина в виде ингаляций через небулайзер является действенной помощью больному астмой при респираторных инфекциях, целесообразным будет его применение уже при первых симптомах респираторных инфекций, не дожидаясь ухудшения симптомов астмы, поскольку декаметоксин устраняет инфекционные факторы, которые провоцируют обострение БА.

Ключевые слова: инфекционное обострение бронхиальной астмы, декаметоксин, небулайзерная терапия.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 2, С. 25–32.

Гуменюк Микола Іванович

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,

Відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень

Доктор мед. наук, провідний науковий співробітник

03038, Україна, м. Київ, вул. М. Амосова, 10

Тел./факс: +38(044) 275 5304, mykolagumeniuk@gmail.com

DECAMETHOXINE: THE OPTION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ASTHMA INFECTIOUS EXACERBATIONS

M. I. Gumeniuk, S. G. Opimakh, G. L. Gumeniuk, V. I. Ignatieva

Abstract

Asthma exacerbations entail numerous negative consequences. Among the factors of asthma exacerbations one of the leading positions is held by infection. Antibiotics are usually not indicated for the treatment of infectious exacerbations of asthma, since viruses are more common causative agents than bacteria. Regarding viral pathogens, the development of nonspecific antiviral treatments continues. It is important to study the effectiveness of etiotropic treatment of infectious exacerbations of asthma with antiseptics. Decamethoxine is an antiseptic in form of solution for use in nebulizer — Dekasan® nebulae.

Results. The effectiveness of nebulized decamethoxine in the complex treatment of infectious exacerbations of asthma was studied in 3 stages. In stage I the susceptibility of viral and bacterial pathogens to decamethoxine was studied *in vitro*. In stage II it was proved that inhalation of a 0,02 % decamethoxine solution had no impact on lung function. In stage III it was shown that the inclusion of decamethoxine in the complex therapy of patients with infectious exacerbations of asthma reduced intoxication syndrome, daytime and nighttime asthma symptoms and the need in bronchodilators. The frequency of bacterial complications occurred 2,3 times less frequently in patients of main study group compared to the control. According to the pulmonary function tests, there was a tendency towards a more pronounced improvement in the forced expiratory volume in the first second in the study group. Overall tolerability of the therapy was good.

Conclusions: An infectious exacerbation of asthma is an indication for a 10-day inhalation course of a 0,02 % decamethoxine solution. Using 0,02 % decamethoxine solution with nebulizer is an effective therapeutic option for asthma patients with respiratory infections. It is recommended to use it after the appearance of the first symptoms of respiratory infections, without waiting for the worsening of asthma symptoms, because decamethoxine eliminates infectious factors that causes an exacerbation of asthma.

Key words: infectious exacerbation of asthma, decamethoxine, nebulizer therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 2: 25–32.

Mykola I. Gumeniuk

SO "National institute of phthiology and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine"

Department of nonspecific lung diseases treatment technologies

Doctor of medicine, Leading research associate

10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine

Tel./fax: +38(044) 275 5304, mykolagumeniuk@gmail.com

Серед усіх алергічних захворювань найбільш поширеною залишається бронхіальна астма (БА). У світі вже нараховується близько 300 млн хворих на цю недугу, а до 2025 р. прогнозується збільшення їх кількості ще на 100 млн. За даними офіційної статистики, в Україні на 100 тис. дорослого населення припадає майже 500 хворих

на БА, щорічно це захворювання вперше діагностується приблизно у 8 тис. осіб [18].

Нажаль, на сьогодні медична допомога хворим на БА не є досконалою. Велика кількість невіршених проблем спонукає науковців всього світу продовжувати дослідження як з теоретичних (на кшталт патофізіології), так і з практичних (щодо лікування та ведення хворих) питань астми. Результати поточних розробок знаходять своє відображення в щорічно оновлюваному міжнародному консенсусі з питань бронхіальної астми.

Так в керівництві GINA (*Global Initiative for Asthma*) зазначено, що метою лікування хворого на БА є не тільки контроль над симптомами та підтримання нормального рівню активності, але й попередження майбутніх ризиків — загострень астми, розвитку фіксованої бронхіальної обструкції та небажаних проявів лікування. Одне із основних оновлень GINA 2019 р. (застосування інгаляційних кортикостероїдів вже на першій ступені терапії) внесено з метою попередження загострень захворювання, а в особливості — зменшення ризику тяжких загострень астми [27]. Експерти наголошують, що від 30 до 37 % загострень БА, близько 16 % нападів астми, що загрожують життю, та 15-20 % смерті дорослих осіб від астми мають місце у пацієнтів з нібито легким перебігом захворювання та частотою симптомів меншою ніж двічі на місяць [24].

Кількість та тяжкість загострень астми є одними з основних кінцевих точок клінічних досліджень в доказовій медицині [26]. Загострення БА як майбутні ризики хвороби не даремно привертають до себе особливу увагу дослідників, адже несуть за собою численні негативні наслідки. Перш за все — це дихальна недостатність та загроза життю хворого, розвиток таких ускладнень як пневмонія, ремоделювання дихальних шляхів та більш тяжкий перебіг хвороби після загострення, а також небажані прояви терапії, погіршення якості життя, втрата працездатності [23]. Значними є як прямі (витрати на надання медичної допомоги), так і непрямі (втрата працездатності, пропуски у відвідуванні школи, невихід на роботу батьків при хворобі дитини) економічні втрати при лікуванні загострень БА [31].

Чинники загострень БА різноманітні (респіраторні патогени, алергени, забруднене повітря, дим, холодне та сухе повітря), але першу сходинку в їх переліку посідають інфекції (віруси, бактерії та їх асоціації). Роль інфекцій в патогенезі загострень БА пояснюють властивістю мікроорганізмів впливати на процес алергічного запалення. В дослідженнях *in vitro* встановлено, що низка вірусів та бактерій здатні активувати тучні клітини, еозинофіли, епітеліальні клітини бронхів і клітини гладких м'язів. При цьому тучні клітини експресують *toll-like* рецептори-4 (TLR4) на своїй поверхні. TLR4 є рецептором бактеріального ліпополісахариду (LPS), а також основним рецептором респіраторно-сінтиціальних вірусів. Після стимуляції TLR4 мікроорганізмами тучні клітини індукують цитокін Th2 і хемокіни, які активують Th2-хелперні клітини та еозинофіли, що сприяє посиленню запалення [28].

В часи, коли роль бактерій в загостреннях патології органів дихання вивчали за допомогою культуральних та серологічних методів дослідження вважалося, що бактерії відіграють важливу роль в загостреннях муковісцидозу та бронхоектатичної хвороби, незначну роль при астмі, та проміжну — при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ). З появою сучасних методик по дослідженню мікробіоти (таких як полімеразно-ланцюгові реакції) етіологічна роль інфекційних збудників виявилася більш ширшою [34].

Природа інфекційних загострень БА різноманітна. Так, до 85 % загострень астми у дітей та співставна кіль-

кість у дорослих (від 76 до 80 %) пов'язані з вірусними інфекціями. Вірус-індуковані загострення БА найчастіше пов'язані з виявленням риновірусів, респіраторно-сінтиціальних вірусів, вірусів парагрипу, вірусів грипу, аденовірусу, певних штамів коронавірусу [30]. Рідше серед них фіксуються метапневмовіруси та бокавіруси [29].

Віруси не тільки спричиняють самостійне загострення, але й приймають участь у вірус-індукованому порушенні антибактеріального захисту в альвеолярних макрофагах людини, що робить хворого вразливим до додаткової бактеріальної інфекції [32]. Особливо це стосується таких мікроорганізмів як *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* [21]. Роль *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* в патофізіології астми доведена як при хронічному персистуванні, так і при загостренні захворювання [33]. У хворих з тяжким перебігом БА виявлена хронічна колонізація дихальних шляхів штамми *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* and *H. Influenzae* [34].

Лікування інфекційних загострень БА має кілька невіршених завдань. Антибіотики зазвичай не показані для лікування загострень астми, оскільки віруси є більш поширеною причиною загострень, ніж бактерії. Навіть при загостреннях, асоційованих з бактеріальними інфекціями, системна антибіотикотерапія не завжди є показаною або є виправданою з точки зору ризику сенсibiliзації. Таким чином, на думку експертів Національної програми з освіти та профілактики астми США, антибіотики повинні бути зарезервовані для відносно рідкісних випадків, в яких існують вагомі докази існування бактеріальної інфекції (наприклад, пневмонії або синуситу) [22]. Також важливим є те, що застосування антибіотиків супроводжується появою резистентних до антибіотиків штамів мікроорганізмів. При цьому швидкість появи антибіотикорезистентних збудників інфекцій набагато випереджає темпи розробки нових протимікробних препаратів [17].

Тяжкість ситуації ускладнюється тим, що тільки захворювання, спричинені вірусом грипу, можна прицільно лікувати за допомогою інгібіторів нейрамінідази. Відносно інших вірусних збудників найбільш ефективним є пошук можливостей неспецифічного протівірусного лікування [29]. Саме тому Європейська академія алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy & Clinical Immunology, EAACI) створила робочу групу з боротьби з інфекціями при астмі (Task Force on Anti-infectives in Asthma). З огляду на це використання антисептичних засобів розглядаються як перспективна можливість проведення етіотропної терапії інфекційних загострень БА [25].

Антисептики — це синтетичні молекули, які руйнують або пригнічують життєдіяльність патогенних та умовнопатогенних бактерій і вірусів шляхом інгібування метаболічних процесів в них та/або руйнування оболонок мікроорганізмів. Існує дуже мало повідомлень про стійкість збудників інфекційних захворювань до таких антисептиків як йод, спирти (етанол, пропанол), хлоргексидин, четвертинні амонієві сполуки, поверхнево активні речовини, хлоровані феноли тощо [20].

Одним із перспективних, доступних і ефективних шляхів боротьби з інфекційними збудниками є застосування четвертинних амонієвих сполук у якості антисептичних засобів. Вони належать до поверхнево-активних речовин, добре розчиняються у воді та мають детергентні властивості. Ці речовини порушують проникність цитоплазматичної мембрани мікробних клітин, інгібують пов'язані з мембраною ферменти, необоротно порушують функцію мікробної клітини. Антисептики групи четвертинних амонієвих сполук характеризуються низькою токсичністю та низькою сенсibilізуючою дією, не подразнюють шкіру і слизові [15].

Типовим представником цієї групи антисептиків є декаметоксин — біс-четвертинна амонієва сполука, напівсинтетичний препарат, поверхневоактивний катіонний детергент із антибактеріальною та протигрибковою дією, що взаємодіє з фосфатидними групами ліпідів цитоплазматичних мембран мікробних клітин, порушуючи їх проникність [14].

Декаметоксин має виражений бактерицидний вплив на стафілококи, стрептококи, дифтерійну та синьогнійну палички, капсульні бактерії та фунгіцидну дію на дріжджі, дріжджоподібні гриби, збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорії, еритразми, деякі види пліснявих грибів (аспергіли, пеніцили), протистоцидну дію на трихомонади, лямблії, вірусцидну дію на віруси [10]. При проведенні мікробіологічних досліджень доведено, що декаметоксин демонструє широкий спектр антимікробної активності відносно грам позитивних, грам негативних мікроорганізмів та грибів роду *Candida*. Це такі бактерії як *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridians spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, та інші, а також *Candida albicans* [12]. Декаметоксин високоактивний відносно мікроорганізмів, стійких до антибіотиків. В роботі Ковальчука В.П. та співавторів показано посилення протимікробної ефективності антибіотиків цефалоспоринової, карбапенемової, аміноглікозидної, фторхінолонової, поліміксинової груп у присутності декаметоксину щодо акінетобактерій та псевдомонад [11]. Утворення стійких до декаметоксину форм мікроорганізмів при тривалому застосуванні відбувається повільно і не перевищує ефективних концентрацій препарату. У процесі лікування препаратом підвищується чутливість антибіотикорезистентних мікроорганізмів до антибіотиків. Препарат практично не всмоктується слизовими оболонками, нешкодливою шкірою та рановою поверхнею [10].

Питання безпеки декаметоксину ґрунтовно вивчено у досліджах на тваринах. За допомогою методу обліку хромосомних аберацій шляхом реєстрації видимих структурних порушень хромосом у клітинах кісткового мозку мишей на стадії метафази встановлено, що декаметоксин не чинить мутагенної дії. У досліджах на тваринах препарат не спричиняє порушень репродуктивної функції самців та самок, не викликає ембріолетальної дії, не чинить негативного впливу на розвиток нащадків. Декаметоксин не чинить токсичної дії на гуморальну та клітинну імунну відповідь у мишей за результатами тестів реакції гіперчутливості сповільненого типу та за кількістю антитілоутворюючих клітин у селезінці, титрів

гемаглютининів в сироватці крові. Декаметоксин не є потенційним алергеном, оскільки за перорального введення не спричиняє сенсibilізації організму й не викликає анафілактичної реакції в мурчаків. Підтверджено відсутність місцевоподразнювальної дії декаметоксину при введенні до кон'юнктивального мішка ока кролів, а також відсутність подразнення органів ШКТ після 28-денного курсу внутрішньошлункового введення препарату щурам. Субстанція декаметоксину не виявляє здатності до кумуляції в досліджах на щурах [4]. Додатковими перевагами декаметоксину є це здатність до інактивації мікробних токсинів та протизапальні властивості. Тому він широко застосовується у хірургії, стоматології, гінекології, урології, оториноларингології, пульмонології [4, 5, 6, 8, 9].

Застосування декаметоксину для лікування інфекційних загострень астми є перспективним ще й через наявність лікарської форми для місцевого (інгаляційного) застосування за допомогою небулайзера — Декасан® небули. Перевагами небулайзерної терапії є можливість застосування лікарських речовин в незміненому вигляді, які діють при захворюваннях дихальних шляхів і легенів більш ефективно (минаючи печінку); рівномірний розподіл лікарських засобів по поверхні дихальних шляхів; проникнення лікарських засобів в усі відділи верхніх і нижніх дихальних шляхів (порожнина носа, глотки, гортані, бронхів і ін.); широкий маневр дозами і ритмом введення лікарських препаратів; швидке надходження лікарської речовини в бронхіальне дерево [7, 19].

Історія застосування декаметоксину при інфекційних загостреннях неспецифічних бронхолегеневих захворювань (і бронхіальної астми зокрема) налічує більше 10 років [8]. У пульмонологічних стаціонарах процедури небулайзерної терапії здійснюються на базі кабінетів-інгаляторіїв фізіотерапевтичних відділень, при амбулаторному лікуванні пацієнти отримують лікування вдома самостійно. Накопичено широкий досвід успішного практичного застосування декаметоксину в небулайзерній терапії при інфекційних загостреннях БА в клінічній практиці, що підтверджується і результатами наукових досліджень.

Ефективність включення небулайзерної терапії декаметоксином до складу комплексної терапії інфекційного загострення БА ґрунтовно вивчалася в рамках науково-дослідної роботи в ДУ «Національний інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Робота виконана за рахунок коштів державного бюджету України [1, 2, 3, 13].

На першому етапі дослідження аналізувалась чутливість вірусних і бактеріальних збудників інфекційного загострення БА до декаметоксину *in vitro*. Визначення віруліцидної дії декаметоксину *in vitro* на моделях простих і складних тест-вірусів показали, що стосовно складних респіраторних вірусів, зокрема вірусу грипу, 0,02 % розчин декаметоксину є ефективним дезінфікуючим засобом. Механізм його віруліцидної дії як поверхнево активної речовини може реалізуватись через руйнування ліпідного шару суперкапсидної оболонки вірусу, що походить із клітинної оболонки, модифікованої вірус-специфічними білками [14].

Порівняльне дослідження чутливості бактеріальних збудників інфекційного загострення БА до декаметоксину показало значно вищий рівень чутливості усіх досліджених збудників до декаметоксину ніж до препарату порівняння фурациліну. Так, бактерицидна активність декаметоксину стосовно *S. aureus* і *S. epidermidis* виявилась у 4–5 разів вищою, ніж у фурациліну, стосовно *H. influenzae* — у 16 разів вищою, а щодо *S. pneumoniae* бактерицидна активність декаметоксину виявилась у 43 рази вищою [13].

В умовах практичного застосування інгаляційних антисептиків ефективність визначається не лише дією концентрацією препаратів, а і тривалістю експозиції, необхідної для досягнення сануючого ефекту. Адже при нанесенні на слизові оболонки, частина препарату видаляється за рахунок в'їчастого епітелію. Встановлено, що уже через 5 хв після внесення суспензії мікроорганізмів у декаметоксин життєздатні *S. epidermidis* не виявляються. А у 0,02 % розчині фурациліну кількість життєздатних клітин *S. epidermidis* залишається однаковою протягом години контакту.

K. pneumoniae виявились більш витривалими до впливу антисептиків. Однак у розчині фурациліну зменшення кількості цих мікроорганізмів (у 1,8 рази) було досягнуто лише через дві години експозиції, тоді як такий самий ефект декаметоксин забезпечував у 8-10 разів швидше.

На клінічному полірезистентному штамі *S. epidermidis*, який характеризувався високим рівнем резистентності до цефотаксиму — мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) становила 1250 мкг/мл та помірним рівнем чутливості до кларитроміцину (МБЦК складала 100 мкг/мл) показано, що у присутності суббактеріостатичної концентрації декаметоксину (1 мкг/мл) МБЦК цефотаксиму зменшувалась у 8 разів і становила 156 мкг/мл. Чутливість *S. epidermidis* до кларитроміцину за тих самих умов зростала у 33 рази (МБЦК = 3 мкг/мл). Таким чином,

виявлено виражений потенціуючий вплив декаметоксину на протистафілококову активність цефотаксиму і кларитроміцину.

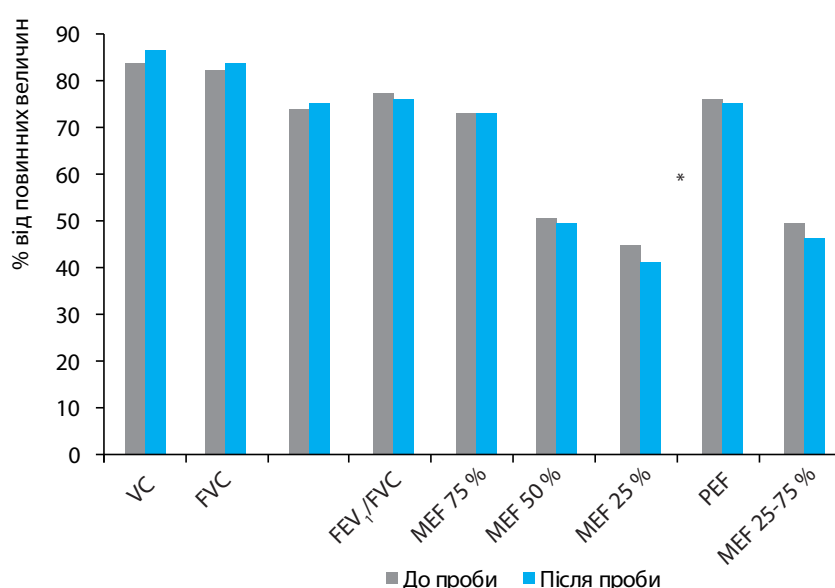
Оскільки у хворих на БА існує високий ризик розвитку гострого бронхоспазму, який можуть викликати різноманітні стимули, у тому числі й інгаляційний шлях введення декаметоксину, наступним етапом дослідження було вивчення впливу інгаляції 0,02 % розчину антисептика декаметоксину на показники ФЗД у хворих з інфекційним загостренням БА [1].

При проведенні проби з 0,02 % розчином декаметоксину було відмічено незначне зниження лише максимальної об'ємної швидкості видиху при 25 % життєвої ємності легень — MEF25 % з $(44,4 \pm 3,0) \%$ до $(39,5 \pm 2,6) \%$, $p < 0,05$, а інші показники ФЗД достовірно не змінювались (рис. 1).

При цьому, порівнюючи між собою динаміку приросту показників ФЗД до та після проб із досліджуваними препаратами, статистично достовірної відмінності між декаметоксином та 0,9 % розчином NaCl не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 2).

Таким чином було доведено, що інгаляції 0,02 % розчину антисептика декаметоксину (Декасан® небули) не чинять негативного впливу на ФЗД. Небулайзерна терапія розчином декаметоксину добре переноситься пацієнтами з інфекційним загостренням БА і не супроводжується розвитком побічних ефектів [1, 3].

Клінічна ефективність 0,02 % розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій у комплексній терапії вивчалася за участю 64 хворих з інфекційним загостренням БА. Пацієнти проходили комплексне обстеження перед включенням їх в дослідження, коли призначався відповідний до групи хворого режим терапії — візит 1, на 3-ю добу лікування — візит 2, на 7–10-у добу лікування —



Примітка. * — відмінність показника до та після проби статистично достовірна ($p < 0,05$).

Рис. 1. Динаміка показників ФЗД у хворих на БА до та після проби з 0,02 % розчином декаметоксину ($n = 35$).

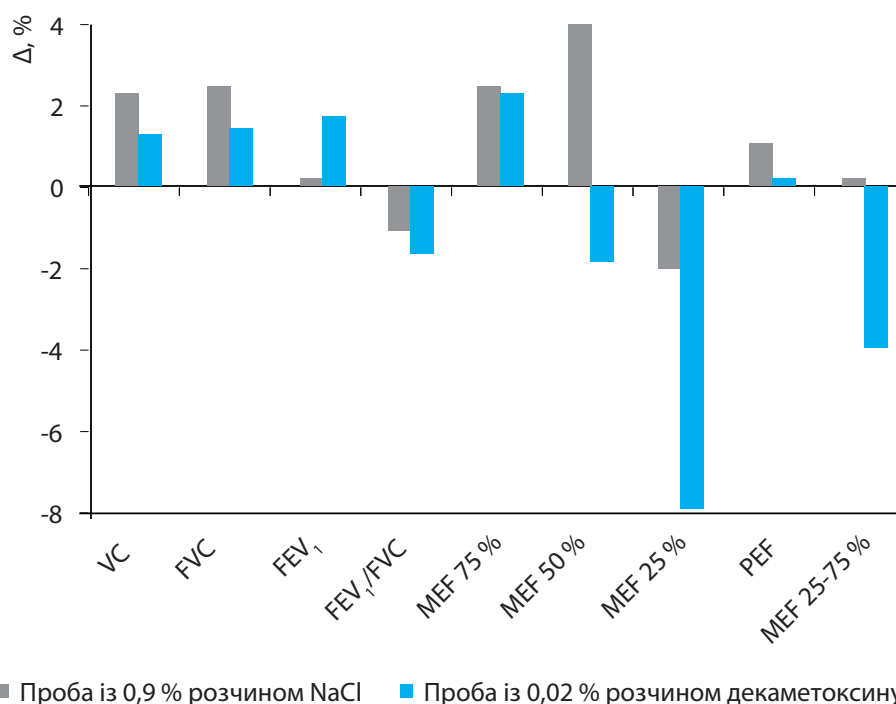


Рис. 2. Відносний приріст показників ФЗД у хворих на БА при проведенні фармакологічних проб Δ , % ($n = 35$).

візит 3, на 18–20-у добу від початку спостереження — візит 4.

Додавання декаметоксину сприяло достовірній позитивній динаміці стосовно інтоксикаційного синдрому, та більш швидкому (в середньому на 1-2 дні) зникненню субфебрилітету, рясного потовиділення та головного болю порівняно з контролем. Тривалість симптомів інтоксикації в основній групі була на 2,6 дні коротшою і становила ($5,6 \pm 0,2$) дні, тоді як в контрольній — ($8,2 \pm 0,2$) дні, $p < 0,05$ [2].

Поряд з цим відбувалася більш швидка позитивна динаміка по зменшенню симптомів астми в денний та нічний час та потреби в бронхолітиках. При аналізі клінічних симптомів інфекційного загострення БА було встановлено, що вже на 3-тю добу терапії позитивна динаміка спостерігалася в обох групах. Зазначені зміни

спостерігались швидше в часі у пацієнтів основної групи у порівнянні з контрольною. Відсоток пацієнтів, яких більше не турбувала задишка, складав ($18,6 \pm 5,6$) % хворих в I групі та ($4,3 \pm 4,3$) % хворих у II групі ($p < 0,05$). Денні симптоми БА в основній групі складали в середньому ($2,7 \pm 0,3$) епізодів на добу, а в контрольній — ($4,0 \pm 0,2$) епізодів на добу ($p < 0,05$), застосування бронхолітиків за потребою в I групі — ($2,8 \pm 0,5$), а в II групі — ($4,2 \pm 0,3$) доз на добу ($p < 0,05$) (рис. 3).

На наступних етапах спостереження позитивна динаміка клінічних симптомів інфекційного загострення БА відбувалась швидше в часі у пацієнтів основної групи. Так, на третьому візиті денні симптоми БА частіше турбували пацієнтів II групи — ($2,5 \pm 0,2$) епізоди на добу проти пацієнтів I групи — ($1,6 \pm 0,2$) епізоди на добу ($p < 0,05$). У пацієнтів контрольної групи частіше виникала

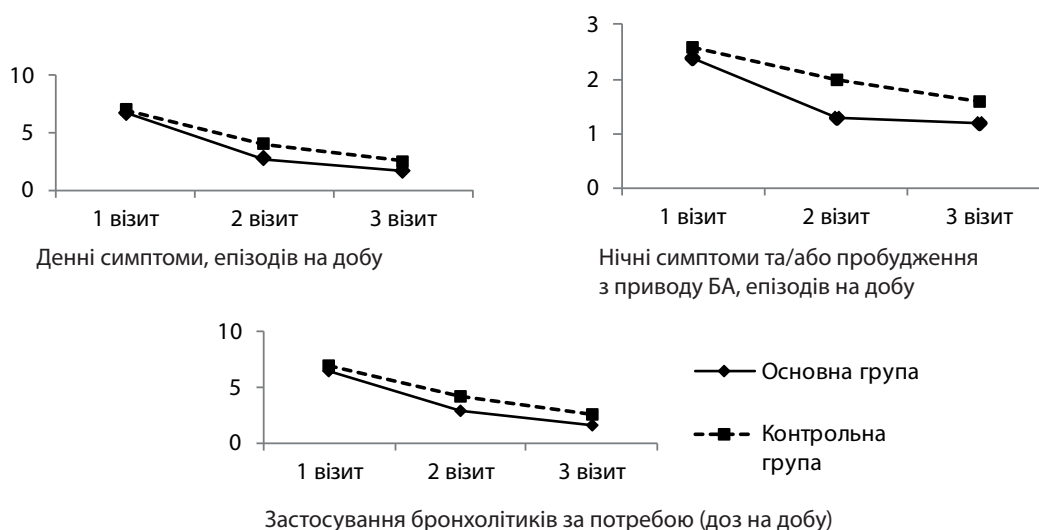


Рис. 3. Клінічні характеристики перебігу загострення БА у хворих досліджуваних груп.

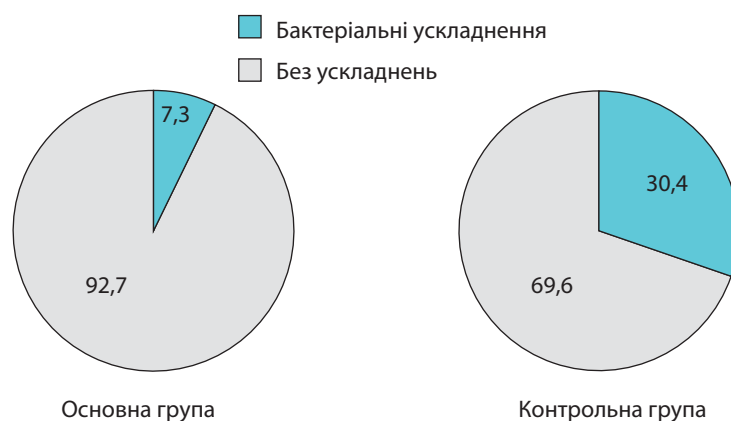


Рис. 4. Частота бактеріальних ускладнень у хворих досліджуваних груп.

потреба у застосуванні бронхолітиків — $(2,5 \pm 0,3)$ доз на добу у порівнянні із основною групою $(1,6 \pm 0,3)$ доз на добу ($p < 0,05$) (рис. 3).

Бактеріальні ускладнення спостерігались у 3 $(7,3 \pm 4,1 \%)$ пацієнтів основної та у 7 $(30,4 \pm 9,6 \%)$ пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$). Цим пацієнтам було додатково призначено системну антибактеріальну терапію. Отже, у пацієнтів основної групи ускладнення, пов'язані із приєднанням бактеріальної інфекції, мали місце в 2,3 рази рідше, ніж у контрольній групі (рис. 4).

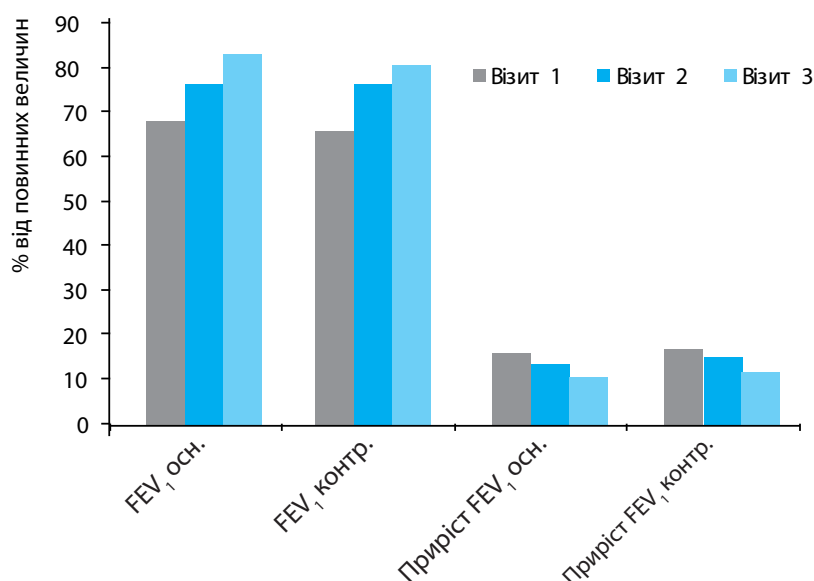
Позитивна динаміка клінічних симптомів на всіх етапах відвідування пацієнтів підтверджувалась даними показників ФЗД. Функціональне обстеження хворих показало тенденцію до більш вираженого покращення $ОФВ_1$ в досліджуваній групі (рис. 5).

В I групі на початку лікування FEV_1 складав $(66,8 \pm 2,4) \%$, а приріст в пробі з бронхолітиком — $(15,7 \pm 2,0) \%$. В II групі FEV_1 складав $(64,9 \pm 2,7) \%$, а приріст в пробі із бронхолітиком — $(16,4 \pm 2,8) \%$, тобто групи

були спів ставними за показником ФЗД [2].

На третій добі терапії (візит 2) спостерігалось значне покращення показників ФЗД в обох групах. Так, у порівнянні із початком лікування, FEV_1 в основній групі збільшився з $(66,8 \pm 2,4) \%$ до $(74,6 \pm 2,6) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі з бронхолітиком зменшився до $(13,5 \pm 2,4) \%$. В контрольній групі FEV_1 збільшився з $(64,9 \pm 2,7) \%$ до $(76,4 \pm 2,2) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(14,1 \pm 2,6) \%$ (рис. 5).

На третьому візиті у порівнянні з першим, в основній групі відзначено достовірне збільшення FEV_1 з $(66,8 \pm 2,4) \%$ до $(81,6 \pm 2,5) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(10,2 \pm 1,8) \%$. В контрольній групі також відзначено збільшення FEV_1 з $(64,9 \pm 2,7) \%$ до $(77,9 \pm 2,3) \%$ ($p < 0,05$), а приріст в пробі із бронхолітиком зменшився до $(11,5 \pm 2,7) \%$. Порівнюючи I та II групи, відмічена тенденція до збільшення FEV_1 в I групі — $(81,6 \pm 2,5) \%$ та $(77,9 \pm 2,3) \%$ відповідно ($p > 0,05$).



Примітка. * — відмінність показника до та після лікування статистично достовірна ($p < 0,05$).

Рис. 5. Динаміка показників ФЗД у хворих на БА в процесі лікування з 0,02 % розчином декаметоксину ($n = 42$).

На 3 і 4 візитах у хворих I та II груп проведено оцінку ефективності обох режимів лікування. У $(92,7 \pm 4,1) \%$ обстежених I групи та у $(69,6 \pm 9,6) \%$ обстежених II групи стан значно покращився. Ефективність комплексного лікування із застосуванням інгаляцій 0,02 % розчину декаметоксину була оцінена позитивно як лікарем, так і пацієнтами. При цьому в основній групі лікарем відзначено більш ранню, ніж в контрольній групі, позитивну динаміку симптомів інтоксикації, клінічних симптомів БА, а також функціональних показників за обраними методами досліджень.

Під час другого та третього візиту з'ясувалась переносимість комплексного лікування загострення БА із застосуванням 10-добового курсу терапії 0,02 % розчином декаметоксину. Проводилась комплексна оцінка порушень прихильності до лікування, наявності побічних ефектів і переносимості лікування. У пацієнтів основної групи ретельно аналізувались скарги та дані об'єктивного дослідження впродовж 10-добової терапії. На четвертому візиті оцінювались ймовірні віддалені небажані наслідки комплексного лікування. Оцінка переносимості комплексного лікування проводилась як лікарем, так і пацієнтом.

В процесі лікування порушень прихильності до лікування не відзначено. Встановлено добру переносимість хворими комплексної терапії. Небажані ефекти у вигляді відчуття жару за грудиною та гіперсалівації, що виникли під час проведення інгаляції декаметоксину, спостерігались лише у одного пацієнта. Зазначені скарги зникли після інгаляції самостійно та не потребували відміни препарату. Під час проведення дослідження не було відзначено жодного випадку бронхоспазму або алергійної реакції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гуменюк МІ, Панчук СІ, Ігнат'єва ВІ, Денисова ОВ. Вплив інгаляції розчину антисептика декаметоксину на показники функції зовнішнього дихання у пацієнтів з інфекційним загостренням бронхіальної астми. *Астма та алергія*. 2015;(3):23–27.
2. Гуменюк МІ, Денисова ОВ, та ін. Ефективність декаметоксину в комплексній терапії інфекційного загострення бронхіальної астми. *Астма та алергія*. 2016;(2):45–49.
3. Гуменюк МІ, Панчук СІ, Гуменюк ГЛ, Ігнат'єва ВІ. Дослідження безпеки та переносимості інгаляції декаметоксину у хворих з інфекційним загостренням бронхіальної астми за даними спірометрії. *Астма та алергія*. 2018;(2):47–48.
4. Деркач НМ, Штриголь СЮ, Лар'яновська ЮБ, та ін. Специфічна токсичність препарату «Декасан». *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016;2(1):59–66.
5. Дзюблик ОЯ, Гуменюк МІ, Капітан ГБ, та ін. Ефективність та безпека інгаляційного застосування декаметоксину в лікуванні хворих з інфекційним загостренням хронічного бронхіту. *Астма та алергія*. 2015;(4):22–27.
6. Дзюблик ОЯ, Недлінська НМ, Ячник ВА, та ін. Сучасні принципи лікування інфекційного загострення хронічного бронхіту. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2015;(4):60–64.
7. Добрянський ДВ, Гуменюк ГЛ, Дудка ПФ, та ін. Небулайзерна терапія: практичні аспекти. *Астма та алергія*. 2018;(3):54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62
8. Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, Шпак ОІ, Венгерова ОА. Ефективність антисептика декасан в комплексному лікуванні боліх з інфекційним обостренням хронічного обструктивного захворювання легких. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2008;(3, Додаток):125.
9. Ігнат'єва ВІ, Гуменюк ГЛ, Капітан ГБ. Ефективність антисептика декасан в комплексному лікуванні боліх з обостренням хронічного поліпозно-гнояного гаймороезміди. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2010;(1–2):54–56.
10. Інструкція для медичного застосування препарату ДЕКАСАН® (DECASANUM): затв. наказом МОЗ від 22.12.2016 р. № 1391. URL: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41615>
11. Ковальчук ВП, Кондратюк ВМ, Фоміна НС, Коваленко ІМ. Мікробіологічне обґрунтування доцільності комбінованого застосування антибіотиків і Декасану. *Журнал «Медицина неотложных состояний»*. 2017;8(87):39–42. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324
12. Палій ВГ, Назарчук ОА, Палій ДВ, Яковець КІ. Обґрунтування медичного застосування антимікробних засобів, що містять декаметоксин®. *Буковинський медичний вісник*. 2017;21(1):100–105.
13. Панчук СІ, Гуменюк МІ, Ковальчук ВП. Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми. *Медицина транспорту України*. 2014;(1):37–42.

При обстеженні хворих через 18–20 діб з часу призначення комплексного лікування (візит 4) не було виявлено ніяких небажаних реакцій у жодного хворого. Переносимість лікування як добра була оцінена двома $(4,9 \pm 3,4) \%$ пацієнтами та як дуже добра — тридцятьма $(92,7 \pm 4,1) \%$. Лікарем переносимість лікування як добра оцінена у 3 $(7,3 \pm 4,1) \%$ випадках і як дуже добра — у 38 $(92,7 \pm 4,1) \%$.

Таким чином, 10-добова небулайзерна терапія 0,02 % розчином декаметоксину добре переносилась пацієнтами з інфекційним загостренням БА і не супроводжувалась розвитком побічних ефектів. Автори дійшли висновку, що інфекційне загострення БА є показанням до призначення 10-денного інгаляційного курсу 0,02 % розчину декаметоксину (Декасан® небули) [2].

Перелік інфекцій дихальних шляхів, керованих засобами специфічної профілактики, обмежений. На ринку України існує багато різних вакцин. Але при недотриманні вимог календарю щеплень такі хвороби як кір, епідемічний паротит, краснуха, коклюш не втрачають актуальності [16].

За наявності широкого кола збудників, що приймають участь в інфекційному загостренні БА, можна твердити, що специфічної профілактики цього ускладнення астми не існує.

Використання 0.02% розчину декаметоксину у вигляді інгаляцій через небулайзер є дієвою допомогою хворому на астму при респіраторних інфекціях, доцільним буде його застосування вже за перших симптомів респіраторних інфекцій, без очікування погіршення симптомів астми, адже декаметоксин усуває інфекційні чинники, які провокують загострення БА.

REFERENCES

1. Gumenyuk MI, Panchuk SI, Ignatyeva VI, et al. *Vplyv ingyalyaciyi rozchynu antyseptyka dekametoksynu na pokaznyky funkcyi zovnishnogo dykhannya u paciyentiv z infekcyinym zagostrennyam bronkhialnoyi astmy* (Influence of inhalation of antiseptic solution of decamethoxin on indicators of external respiration in patients with infectious exacerbation of bronchial asthma). *Astma ta alergiya*. 2015;3:23–27.
2. Gumenyuk MI, Denysova OV, et al. *Efektivnist dekametoksynu v kompleksniy terapiyi infekcyinogo zagostrennya bronkhialnoyi astmy* (Efficiency of decamethoxin in complex therapy of infectious exacerbation of bronchial asthma). *Astma ta alergiya*. 2016;2:45–49.
3. Gumenyuk MI, Panchuk SI, Gumenyuk GL, et al. *Doslidzhennya bezpeky ta perenosymosti ingyalyaciyi dekametoksynu u khvorykh z infekcyinym zagostrennyam bronkhialnoyi astmy za danymy spiroometriyi* (Study of safety and tolerability of inhalation of decamethoxin in patients with infectious exacerbation of bronchial asthma according to spirometry data). *Astma ta alergiya*. 2018;2:47–48.
4. Derkach NM, Shtrygol SYu, Laryanovska YuB, et al. *Specyfichna toksychnist preparatu "Dekasan"* (Specific toxicity of the drug "Decasan"). *Klinichna ta eksperymentalna patolohiya*. 2016;15,2(1):59–66.
5. Dzyublyk OYa, Gumenyuk MI, Kapitan GB, et al. *Efektivnist ta bezpeka ingyalyacynogo zastosuвання dekametoksynu v likuvanni khvorykh z infekcyinym zagostrennyam khronichnogo bronkhitu* (Efficiency and safety of inhaled application of decamethoxin in the treatment of patients with infectious exacerbation of chronic bronchitis). *Astma ta alergiya*. 2015;4:22–27.
6. Dzyublyk OYa, Nedlinska NM, Yachnyk VA, et al. *Suchasni pryncypy likuvannya infekcyinogo zagostrennya khronichnogo bronkhitu* (Modern principles of treatment of infectious exacerbation of chronic bronchitis). *Ukr. Pulmonol.Zhurnal*. 2015;4:60–64.
7. Dobrjanskiy DV, Gumeniuk GL, Dudka PF, et al. *Nebulayzernaya terapiya: prakticheskie aspekty* (Nebulizer therapy: practical aspects). *Astma ta alergiya*. 2018;3:54–62. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-3-54-62
8. Ignateva VI, Gumenyuk GL, Shpak OI, et al. *Efektivnost antyseptyka dekan v kompleksnom lechenii bolnykh s infekcyinym obostreniem khronicheskogo obstruktyvnogo zabolevaniya legkikh* (The effectiveness of antiseptic decasan in the complex treatment of patients with infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2008;(3, Dodatok):125.
9. Ignatyeva VI, Gumenyuk GL, Kapitan GB. *Efektivnost antyseptyka dekan v kompleksnom lechenii bolnykh s obostreniem khronicheskogo polipozno-gnoynogo gaymoroyetmoidita* (Effectiveness of antiseptic of decaSan in the complex treatment of patients with exacerbation of chronic polypno-purulent geymoroezmydita). *Ukrayinskyy khimioterapevtichnyy zhurnal*. 2010;1–2:54–56.

14. Панчук СІ, Гуменюк МІ, Трохименко ОП, Дзюблик ІВ. Віруліцидна дія декаметоксину по відношенню до вірусних тригерів інфекційного загострення бронхіальної астми. Укр. пульмонолог. журнал. 2014;(2):48–51.
15. Панчук СІ, Трохименко ОП. Характеристики цитотоксичної дії декаметоксину в різних культурах клітин. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014;(2):69–73.
16. Семеренко ГВ, Страшко СВ, та ін. Інфекційні та неінфекційні хвороби, що набули соціального значення: додаток до підручника з основ медичних знань для студентів педагогічних спеціальностей закладів вищої освіти. Київ: Вид-во «Алатон». 2019;74 с.
17. Фещенко ЮІ, Гуменюк МІ, Денисов ОС. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи вирішення. Український хіміотерапевтичний журнал. 2010;(1–2):4–10.
18. Фещенко ЮІ, Іллінська ІФ, Ареф'єва ЛВ, та ін. Неконтрольована бронхіальна астма: сучасний стан проблеми. Астма та алергія. 2018;(2):20–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-2-20-25.
19. Юдина ЛВ. Современные методы лечения обострения бронхообструктивных заболеваний. Укр. пульмонолог. журнал. 2015;(2):22–24.
20. Antiseptic compositions and methods of use: pat. appl. 2016/0193270 A1 US, IPC8 A 61 K 36/61, A 61 K 31/255, A 61 K 31/19, A 61K 31/20. Matthew T. Scholz, Terry R. Hobbs (US); applicant 3M Innovative Properties Company (US). № 15/052,920; filed 25.02.2016; date of publ. 07.07.2016. 1 p.
21. Bashir H, Grindle K, Vrtis R, et al. Association of rhinovirus species with common cold and asthma symptoms and bacterial pathogens. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):822–824. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.027.
22. Camargo Jr CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2 Suppl):S5–S14. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.010.
23. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):918–927. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001.
24. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. Allergy. 2007;62:591–604.
25. Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, et al. EAAI. Anti-infectives in Asthma and Asthma Exacerbations Task Force. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. Allergy. 2018;73(1):50–63. doi: 10.1111/all.13257.
26. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma Outcomes: Exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3Suppl):34–48. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.983.
27. GINA Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. 2019. Available at: <http://www.ginasthma.org>
28. Iikura M, Hojo M, Koketsu R, et al. The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice. PLoS One. 2015;10(4):e0123584. doi: 10.1371/journal.pone.0123584
29. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1178–87. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.021
30. Kim CK, Callaway Z, Gern JE. Viral infections and associated factors that promote acute exacerbations of asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2018;10(1):12–17. doi: 10.4168/air.2018.10.1.12
31. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Research and Practice. 2017;3:1. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0029-3>
32. Oliver BG, Lim S, Wark P, et al. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. Thorax. 2008;63(6):519–25. doi: 10.1136/thx.2007.081752
33. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA² LEN-DARE systematic review. Allergy. 2011;66(4):458–68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x
34. Burgel P-R, Contoli M, López-Campos JL, et al. Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph). Bacterial infection. Sheffield: European Respiratory Society. 2017;97–113 p. Available at: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10016216>.
50. Instrukciya dlya medynogo zastosuvannya preparatu DEKASAN® (DESSANUM) (Instruction for the medical application of the preparation DEKASAN® (DESSANUM)): zatv. nakazom MOZ vid 22.12.2016 r. № 1391 (Instruction for the medical application of the preparation DEKASAN®: Shut. Order of the Ministry of Health from 22.12.2016 № 1391). Available at: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=41615>
11. Kovalchuk VP, Kondratyuk VM, Fomina NS, et al. Mikrobiologichne obgruntuvannya dotsilnosti kombinovanogo zastosuvannya antybiotyky i Dekasanu (Microbiological rationale for the combined use of antibiotics and Dekasan). Medycyna neotlozhnykh sostoyaniy. 2017;8(87):39–42. DOI: 10.22141/2224-0586.8.87.2017.121324.
12. Palij VG, Nazarchuk OA, Palij DV, et al. Obgruntuvannya medynogo zastosuvannya antymikrobykh zasobiv, shcho mistyat dekametoksyn® (Substantiation of medical application of antimicrobial agents containing decamethoxin®). Bukovynskyi medychnyy visnyk. 2017;21(1):100–105.
13. Panchuk SI, Gumenyuk MI, Kovalchuk VP. Antymikroba aktyvnist dekametoksynu shchodo bakterialnykh zbudnykiv infekciynogo zagostrennya bronkhialnoyi astmy (Antimicrobial activity of decamethoxin in relation to bacterial pathogens of infectious exacerbation of bronchial asthma). Medycyna transportu Ukrainy. 2014;1:37–42.
14. Panchuk SI, Gumenyuk MI, Trokhymenko OP, et al. Virulitsydna diya dekametoksynu po vidnoshenniyu do virusnykh trygeriv infekciynogo zagostrennya bronkhialnoyi astmy (Virulididal action of decamethoxin in relation to viral triggers of infectious exacerbation of bronchial asthma). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2014;2:48–51.
15. Panchuk SI, Trokhymenko OP. Kharakterystyky cytotoksychnoyi diyi dekametoksynu v riznykh kulturakh kliytyn (Characteristics of cytotoxic action of decamethoxin in different cell cultures). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infekciya. 2014;2:69–73.
16. Semerenko GV, Strashko SV, et al. Infekciyni ta neinfekciyni khvoroby, shcho nabuly socialnogo znachennya: dodatok do pidruchnyka z osnov medychnykh znan dlya studentiv pedagogichnykh specialnostey zakladiv vyshchoyi osvity (Infectious and non-infectious diseases of social significance: an appendix to the textbook on the basics of medical knowledge for students of pedagogical specialties of higher education institutions). Kyiv, Alaton. 2019;74.
17. Feshchenko Yul, Gumenyuk MI, Denysov OS. Antybiotykorезystentnist mikroorganizmiv. Stan problemy ta shlyakhy vyrisshennya (Antibiotic resistance of microorganisms. Condition of the problem and solutions). Ukrayinskyi khimioterapevtychnyy zhurnal. 2010;1–2(23):4–10.
18. Feshchenko Yul, Illinskaya IF, Arefieva LV, et al. Nekontrol'ovana bronkhialna astma: suchasnyy stan problem (Uncontrolled bronchial asthma: the current state of the problem). Astma ta alergiya. 2018;2:20–25. DOI: 10.31655/2307-3373-2018-2-20-25
19. Yudina LV. Sovremennye metody lecheniya obostreniya bronhoobstruktivnykh zabolevaniy (Modern methods of treatment of exacerbation of broncho-obstructive diseases). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2015;2:22–24.
20. Antiseptic compositions and methods of use: pat. appl. 2016/0193270 A1 US, IPC8 A 61 K 36/61, A 61 K 31/255, A 61 K 31/19, A 61K 31/20. Matthew T. Scholz, Terry R. Hobbs (US); applicant 3M Innovative Properties Company (US). № 15/052,920; filed 25.02.2016; date of publ. 07.07.2016. 1 p.
21. Bashir H, Grindle K, Vrtis R, et al. Association of rhinovirus species with common cold and asthma symptoms and bacterial pathogens. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(2):822–824. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.027.
22. Camargo Jr CA, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(2 Suppl):S5–S14. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.010.
23. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention and treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(4):918–927. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.001.
24. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. Allergy. 2007;62:591–604.
25. Edwards MR, Walton RP, Jackson DJ, et al. EAAI. Anti-infectives in Asthma and Asthma Exacerbations Task Force. The potential of anti-infectives and immunomodulators as therapies for asthma and asthma exacerbations. Allergy. 2018;73(1):50–63. doi: 10.1111/all.13257.
26. Fuhlbrigge A, Peden D, Apter AJ, et al. Asthma Outcomes: Exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3Suppl):34–48. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.983.
27. GINA Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. 2019. Available at: <http://www.ginasthma.org>
28. Iikura M, Hojo M, Koketsu R, et al. The Importance of Bacterial and Viral Infections Associated with Adult Asthma Exacerbations in Clinical Practice. PLoS One. 2015;10(4):e0123584. doi: 10.1371/journal.pone.0123584
29. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1178–87. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.021
30. Kim CK, Callaway Z, Gern JE. Viral infections and associated factors that promote acute exacerbations of asthma. Allergy Asthma Immunol Res. 2018;10(1):12–17. doi: 10.4168/air.2018.10.1.12
31. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Research and Practice. 2017;3:1. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40733-016-0029-3>
32. Oliver BG, Lim S, Wark P, et al. Rhinovirus exposure impairs immune responses to bacterial products in human alveolar macrophages. Thorax. 2008;63(6):519–25. doi: 10.1136/thx.2007.081752
33. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GA² LEN-DARE systematic review. Allergy. 2011;66(4):458–68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x
34. Burgel P-R, Contoli M, Lopez-Campos JL, et al. Acute Exacerbations of Pulmonary Diseases (ERS Monograph). Bacterial infection. Sheffield: European Respiratory Society. 2017;97–113 p. Available at: <https://doi.org/10.1183/2312508X.10016216>.