



Review

Management of Acute Life-Threatening Asthma Exacerbations in the Intensive Care Unit

Thomas Talbot ¹, Thomas Roe ¹ and Ahilanandan Dushianthan ^{1,2,3,*} 

¹ General Intensive Care Unit, University Hospital Southampton, Southampton SO16 6YD, UK; thomas.talbot@uhs.nhs.uk (T.T.); thomas.roe@uhs.nhs.uk (T.R.)

² National Institute for Health and Care Research (NIHR) Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton, Southampton SO16 6YD, UK

³ Clinical and Experimental Sciences, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO16 6YD, UK

* Correspondence: a.dushianthan@soton.ac.uk

Appl. Sci. 2024, 14(2), 693; <https://doi.org/10.3390/app14020693>

Submission received: 15 December 2023 / Revised: 9 January 2024 / Accepted: 11 January 2024 / Published: 13 January 2024

«Лечение острых, угрожающих жизни обострений астмы в отделении интенсивной терапии»

Перевод: Догонашева А.А.

Москва

2025 г.



Абстракт

Лечение острых обострений астмы в отделениях интенсивной терапии может быть сложной задачей и может привести к неблагоприятным исходам. В то время как стандартное лечение острых обострений астмы хорошо отработано в амбулаторных условиях и отделениях неотложной помощи, алгоритм ведения пациентов с угрожающей жизни и почти фатальной астмой все еще нуждается в полном определении. Использование специфических вмешательств, таких как внутривенное введение кетамина, внутривенное введение сальбутамола и внутривенное введение метилксантинов, которые часто используются в комбинации для усиления бронходилатации, остается спорным вопросом. Кроме того, хотя это распространено в отделениях интенсивной терапии, использование неинвазивной вентиляции легких для избежания инвазивной искусственной вентиляции легких требует дальнейшего изучения. В этой статье мы стремимся предоставить всесторонний обзор доступных методов лечения и доказательств их применения в отделениях интенсивной терапии. Мы подчеркиваем постоянную необходимость в многоцентровых исследованиях для устранения пробелов в клинических знаниях и разработки руководств по интенсивной терапии, для обеспечения подхода к ведению пациентов, основанного на доказательной базе.

Ключевые слова: астма; интенсивная терапия; вентиляция легких; неинвазивная вентиляция легких

1. Введение

Астма является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний, с которыми сталкиваются врачи всех специальностей. По глобальным оценкам, астма поражает около 260 миллионов человек и стала причиной 455 000 смертей во всем мире в 2019 году [[1](#)]. В Соединенных Штатах (США) 13% населения страдают астмой на протяжении всей жизни, что сопряжено со значительным социально-экономическим бременем [[2](#)]. Астму обычно лечат в условиях первичной медико-санитарной помощи или во время острых обострений в отделении неотложной помощи. Однако тяжелые



обострения требуют госпитализации, а наиболее тяжелые или опасные для жизни обострения могут потребовать помещения в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и начала искусственной вентиляции легких [[3](#)]. Согласно последним статистическим данным Министерства здравоохранения Англии, в 2020/21 финансовом году в отделения неотложной помощи по всей Англии было госпитализировано 21 125 пациентов в возрасте 19 лет и старше, при этом медианная продолжительность пребывания в больнице составила 2 дня, а общий уровень смертности от астмы составил 2,36 на 100 000 человек. Данные по детской астме показали, что в отделения неотложной помощи было госпитализировано 16 310 пациентов, медианная продолжительность пребывания в больнице составила 1 день [[4](#)].

Несмотря на рост распространенности, похоже, наблюдается улучшение в показателях госпитализаций, связанных с опасной для жизни астмой. Частота госпитализаций в отделение интенсивной терапии для госпитализированных пациентов с астмой колеблется от 1 до 10% [[5](#) , [6](#)]. В ходе всестороннего анализа почти двух миллионов госпитализаций по поводу астмы в Соединенных Штатах были изучены и сравнены модели использования медицинской помощи в период с 2000 по 2008 год. Результаты показали, что доля случаев, требующих инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), снизилась с 1,40% в 2000 году до 0,73% в 2008 году [[7](#)]. Однако наблюдалось пятикратное увеличение использования неинвазивной вентиляции легких [[7](#)]. Среди пациентов с астмой, поступивших в отделение интенсивной терапии, частота потребности в ИВЛ оценивается от 15% до 56% в зависимости от серии случаев [[5](#) , [6](#) , [8](#)]. По данным Национального центра аудита и исследований интенсивной терапии (ICNARC), программа по изучению клинической картины в отделениях интенсивной терапии Великобритании, в рамках которой было проанализировано более 800 000 госпитализаций в отделения интенсивной терапии в Великобритании с 2002 по 2011 год, показала, что острая астма составляла примерно 1,40% от всех госпитализаций в отделения интенсивной терапии. Более того, доля пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция лёгких в течение 24 часов после поступления, составила 46%, а общая выживаемость в больнице составила 93% [[9](#)].



Тяжелые острые обострения астмы, приводящие к госпитализации в отделение интенсивной терапии, требуют немедленной оценки состояния и разработки стратегий лечения, направленных на минимизацию заболеваемости и нагрузки, связанных с искусственной вентиляцией легких. Большинство руководств по лечению острой астмы не содержат подробного описания конкретных вмешательств в отделении интенсивной терапии [[10](#) , [11](#) , [12](#)], поэтому в данном обзоре мы стремимся разработать подход к оценке и лечению пациентов с острым обострением астмы, поступивших в отделение интенсивной терапии. В данном обзоре основное внимание будет уделено стратегиям лечения тяжелых, опасных для жизни и почти фатальных обострений астмы у взрослых.

2. Классификации тяжести астмы

Стоит отметить, что определение того, что представляет собой интенсивная терапия, может значительно различаться в разных странах мира, с интересной дихотомией между Великобританией и другими странами, такими как США и страны Западной Европы. Учреждений интенсивной терапии на душу населения в Великобритании меньше, чем в США и Западной Европе, и, как правило, обслуживают более слабую популяцию пациентов с более высокой смертностью. [Рисунок 1](#) представляет собой сводку доступных потенциальных методов лечения и клинических характеристик острой астмы с различной степенью тяжести в соответствии с рекомендациями Британского торакального общества (BTS)/Шотландской межвузовской сети руководств (SIGN), а также потенциальных стратегий лечения, доступных при ведении пациента в отделении интенсивной терапии [[10](#)]. Ведение в отделении неотложной помощи уже всесторонне рассматривается в рекомендациях BTS/SIGN и не будет обсуждаться подробно [[10](#)].

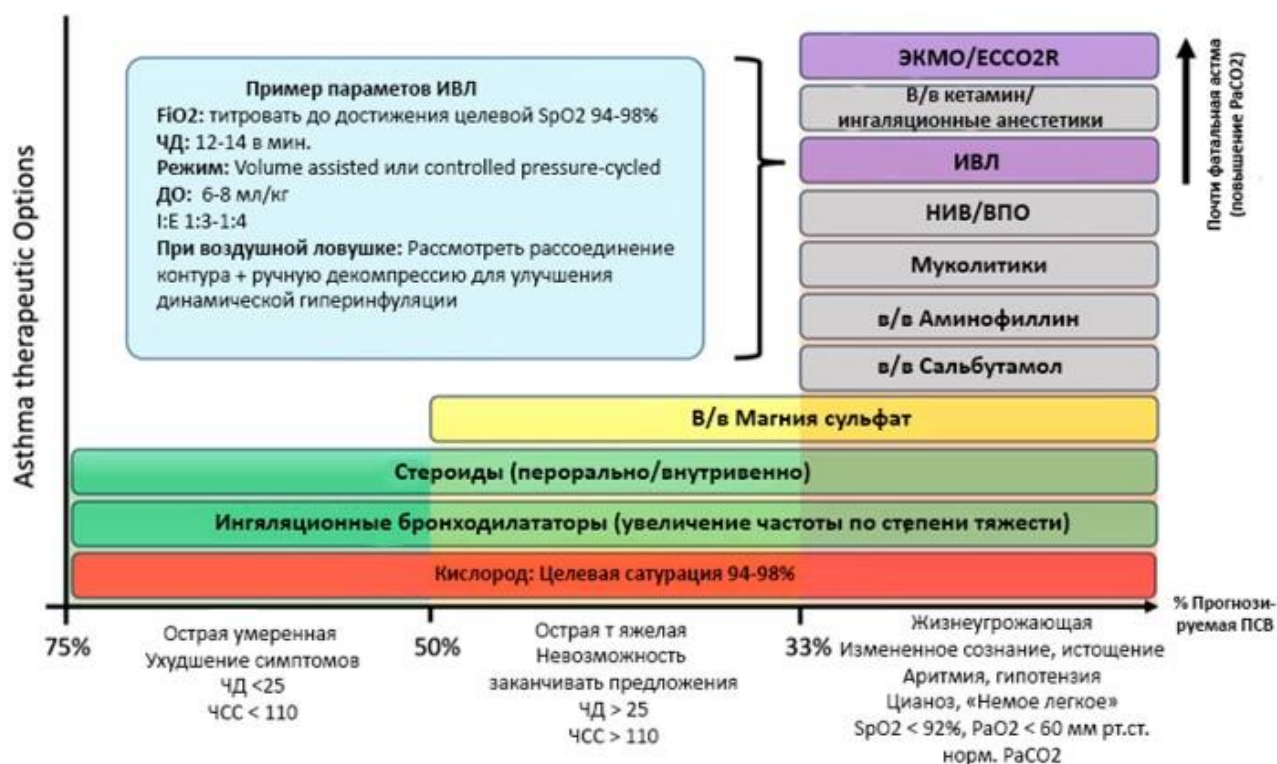


Рисунок 1. Терапевтические варианты для острой умеренной-почти фатальной астмы [10]. Ось X представляет тяжесть обострения астмы, а ось Y отображает потенциально доступные терапевтические варианты. Ось Y не представляет порядок лечения в колонке угрозы для жизни, поскольку это четко не определено в текущих рекомендациях. Кодировка в соответствии с качеством доказательств, поддерживающих клиническое использование (зеленый: высокий, желтый: умеренный, красный: низкий, серый: недостаточно доказательств для рекомендации, фиолетовый: неясно, но считается стандартной практикой в качестве терапии спасения, учитывая, что рандомизированные исследования не являются этически осуществимыми). в/в: внутривенно. НИВ: неинвазивная вентиляция легких. ВПО: высокопоточная назальная оксигенация. ЭКМО: экстракорпоральная мембранная оксигенация. ECCO2R: экстракорпоральное мембранное удаление диоксида углерода.

3. Лечение острого обострения астмы

Тяжелые острые обострения астмы могут очень быстро перерасти в почти фатальную астму, поэтому крайне важно, чтобы бригада интенсивной терапии быстро и тщательно обследовала всех направленных пациентов. Системный подход к оценке широкого спектра физиологических нарушений при астме с назначением адекватной терапии имеет основополагающее значение для предотвращения прогрессирования астмы до почти фатальной и последующей необходимости в искусственной вентиляции легких.



3.1. Кислородная терапия и ее цели

Хотя астма в первую очередь является заболеванием крупных дыхательных путей, у некоторых пациентов с острым обострением астмы может наблюдаться гипоксемия различной степени тяжести, и рекомендуется целевая кислородная терапия. В настоящее время руководства BTS рекомендуют сатурацию кислорода 94–98% [[13](#)]. Тем не менее, в литературе существуют разногласия относительно уровня, на котором следует устанавливать целевые показатели кислорода для пациентов в критическом состоянии, с обеспокоенностью относительно влияния гипероксемии на неблагоприятные исходы [[14](#)]. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) 106 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с острой тяжелой астмой, пришло к выводу, что высококонцентрированная кислородная терапия (8 л/мин через маску Hudson средней концентрации) значительно повышает PaCO_2 , и рекомендовало титрованный режим, при котором кислород подается только пациентам, страдающим гипоксемией с сатурацией кислорода $\leq 92\%$ [[15](#)].

Систематический обзор и метаанализ «Улучшение кислородной терапии при острых заболеваниях» (Improving Oxygen Therapy in Acute-illness, IOTA) 2018 года рассмотрели 16 037 госпитализированных пациентов с различными острыми состояниями и подчеркнули, что гипероксемия может быть связана с неблагоприятными исходами [[16](#)]. В этом исследовании либеральная кислородная терапия была связана с повышенной внутрибольничной смертностью. Несколько других исследований предоставили противоречивые данные [[17](#) , [18](#)] относительно идеальных целевых значений кислорода, и, как таковые, рекомендации по ее использованию при острых заболеваниях, включая астму, все еще нуждаются в обновлении [[19](#) , [20](#)]. Чтобы сделать окончательные выводы, необходимы дополнительные высококачественные РКИ для понимания физиологических эффектов кислорода, особенно во время острых обострений астмы. Испытания UK-ROX и MEGA-ROX представляют собой многоцентровые испытания, направленные на набор большого количества пациентов отделения интенсивной терапии (16 500 и 40 000 соответственно) для определения идеального целевого показателя сатурации кислорода для пациентов в критическом состоянии, находящихся на



искусственной вентиляции легких [[21](#) , [22](#)]. Эти испытания должны предоставить важную информацию о вмешательстве, которое ранее считалось краеугольным камнем лечения широкого спектра состояний. Анализ подгрупп этих крупных испытаний может дать дополнительные рекомендации, специфичные для пациентов с астмой в отделении интенсивной терапии. В ожидании дополнительных доказательств крайне важно избегать как гипоксемии, так и гипероксемии, а повышение фракции вдыхаемого кислорода для достижения рекомендованного целевого показателя сатурации кислорода 94–98% представляется безопасным и целесообразным [[10](#) , [13](#)].

3.2. Ингаляционные бронходилататоры

Ингаляционные агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол/альбутерол) играют ключевую роль в лечении острых обострений астмы любой степени тяжести, а также в ежедневном поддержании состояния. β_2 -адренорецепторы — это трансмембранные рецепторы, сопряженные с G-белком, которые преимущественно присутствуют в клетках гладких мышц дыхательных путей. Они активируют фермент аденилатциклазу, который производит циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), который, вероятно, активирует протеинкиназу А и изменяет концентрацию внутриклеточного кальция. Различия в активности агонистов β_2 -рецепторов опосредуют кинетику реакции гладких мышц дыхательных путей; например, сальбутамол напрямую активирует адренорецептор, в то время как сальметерол взаимодействует с вспомогательным участком связывания, специфичным для рецептора [[23](#)]. Терапия первой линии для быстрой бронходилатации требует использования высокодозных ингаляционных β_2 -агонистов, доставляемых либо кислородом, либо воздухом в зависимости от степени гипоксемии. Пациентам с минимальным ответом на начальную дозу может потребоваться непрерывная или «back-to-back» ингаляционная терапия. Внутривенные β_2 -агонисты зарезервированы для тех пациентов, у которых ингаляционная терапия не может быть использована надежно, или для тех, кому требуется дополнительная бронходилатация во время экстремальных состояний, и подробно обсуждаются в следующем разделе. Побочные эффекты агонистов β_2 -адренорецепторов хорошо известны и фармакологически предсказуемы. Они в первую очередь включают тахикардию и тремор, а также оказывают



влияние на сывороточный калий и глюкозу. Эти эффекты имеют тенденцию к толерантности при продолжительном воздействии, хотя это имеет мало значения в фазе острого обострения [[24](#)].

3.3. Системные кортикостероиды

Благоприятные эффекты кортикостероидов при лечении острой астмы известны давно [[25](#)]. Обзор Cochrane 2001 года, включающий 12 исследований и 863 пациента, пришел к выводу, что кортикостероиды, назначаемые в течение первого часа после поступления в отделение неотложной помощи, значительно снижают частоту госпитализаций у пациентов с острой астмой [[26](#)]. Кортикостероиды снижают смертность, рецидивы астмы, последующую госпитализацию и потребность в терапии агонистами β_2 . Поскольку им нужно время, чтобы подействовать, чем раньше они назначаются при остром приступе, тем лучше исход [[27](#)]. Руководящие принципы BTS рекомендуют назначать стероиды в адекватных дозах всем пациентам с острым обострением астмы [[10](#)]. Что касается пути введения стероидов, исследования показали, что эффективность между пероральным, внутривенным и внутримышечным путями одинакова. Более того, по-видимому, существует небольшая разница в эффективности между различными формулами кортикостероидов, например, преднизолоном, дексаметазоном и метилпреднизолоном [[28](#) , [29](#) , [30](#) , [31](#)]. В настоящее время рекомендуется стандартная доза 40–50 мг преднизолона или 400 мг гидрокортизона (100 мг четыре раза в день) в течение как минимум 5 дней [[10](#)]. Хотя существует несколько острых побочных эффектов от системного применения кортикостероидов в отделениях интенсивной терапии, включая гипергликемию, гипернатриемию, задержку жидкости, делирий и приобретенную в отделении интенсивной терапии слабость [[32](#)], преимущества кратковременного применения умеренных доз системных кортикостероидов перевешивают эти побочные эффекты.

3.4. Сульфат магния

Внутривенное (в/в) и ингаляционное введение сульфата магния (MgSO_4) уже давно предлагается в качестве средства для лечения тяжелой острой астмы. Внутривенное введение MgSO_4 обычно используется на начальных стадиях рефрактерной тяжелой астмы в отделении неотложной помощи, но



литературы о его применении или эффективности за пределами этой стадии мало. Механизм действия MgSO_4 изучен лишь частично, но считается, что он включает в себя следующее: ингибирование клеточного поглощения кальция путем активации $\text{Na}^+ \text{Ca}^{2+}$ насосов, мышечная релаксация путем ингибирования взаимодействия миозина и кальция и кальций-зависимого высвобождения ацетилхолина в окончаниях двигательных нейронов, а также ингибирование синтеза простагличина и оксида азота. Кроме того, по-видимому, наблюдается определенная степень противовоспалительного ответа посредством ингибирования дегрануляции тучных клеток, стабилизации Т-клеток и ослабления скорости респираторного взрыва нейтрофилов, обеспечиваемого ингибированием поглощения кальция. Общим результатом этих эффектов является усиление бронходилатации и снижение тяжести острой астмы [[33](#) , [34](#) , [35](#) , [36](#)].

В исследовании 3 Mg Trial было рандомизировано 1109 взрослых пациентов, поступивших в отделения неотложной помощи с острой тяжелой астмой (согласно определению в рекомендациях BTS), при этом пациенты с угрожающими жизни признаками были исключены [[37](#)]. Участники были рандомизированы в группы внутривенной терапии MgSO_4 , ингаляционной терапии MgSO_4 или только стандартной терапией. Исследование не продемонстрировало никаких клинических преимуществ ни от одной из форм терапии магнием. Несмотря на то, что были доказательства некоторого положительного эффекта на последующую повторную госпитализацию, по-видимому, не было никакого влияния на одышку (по визуальной аналоговой шкале) или на пиковую скорость выдоха (ПСВ) по сравнению с плацебо. Не было никаких доказательств улучшения от плацебо с ингаляционной терапией MgSO_4 [37]. Обзор Cochrane и метаанализ 13 исследований, включающих 2313 пациентов, пришли к выводу, что «однократная инфузия 1,2 г или 2 г внутривенного MgSO_4 в течение 15–30 мин снижает количество госпитализаций и улучшает функцию легких у взрослых с острой астмой, которые недостаточно отреагировали на кислород, ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия и внутривенные кортикостероиды» [[38](#)]. Однако влияние MgSO_4 на пациентов с опасной для жизни или почти фатальной астмой в плане предотвращения необходимости искусственной



вентиляции легких и смертности пациентов отделения интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких, неизвестно. В настоящее время сульфат магния рекомендуется тем, у кого наблюдаются рефрактерные симптомы, несмотря на стандартное начальное лечение [[10](#)].

3.5. Внутривенный аминофиллин

Метилксантины могут вызывать расслабление гладких мышц бронхов посредством множества механизмов и являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения астмы во всем мире [[39](#)]. Эффект метилксантинов обусловлен комбинацией ингибирования ферментов фосфодиэстеразы, транслокации кальция, блокады аденозиновых рецепторов и модуляции ГАМК-рецепторов, что приводит к накоплению циклического аденозинмонофосфата и последующей бронходилатации [[39](#) , [40](#) , [41](#) , [42](#)]. Существует достаточно большой объем литературы, поддерживающей использование перорального теофиллина при тяжелой астме, но доказательства использования внутривенного аминофиллина (более растворимой формы метилксантина) в качестве вспомогательного средства при остром обострении астмы остаются спорными, и действительно, его использование сократилось в последние десятилетия [[43](#)]. Однако внутривенный аминофиллин имеет узкий терапевтический индекс и должен применяться с осторожностью, поскольку требует контроля концентрации в плазме во избежание токсичности.

Хотя в настоящее время руководящие принципы не рекомендуют рутинное использование внутривенного аминофиллина, его продолжают использовать у пациентов с тяжелой астмой в качестве вспомогательного средства для обеспечения дополнительной бронходилатации [[44](#) , [45](#)]. Рандомизированные контролируемые испытания у взрослых, изучающие использование внутривенного аминофиллина при опасной для жизни или почти фатальной астме, редки, и большинство исследований были выполнены на небольших размерах выборки. В настоящее время BTS рекомендует использовать пероральный теофиллин для использования при астме только под руководством специалиста [[10](#)]. С другой стороны, в руководствах утверждается, что внутривенный аминофиллин вряд ли приведет к какой-либо дополнительной бронходилатации по сравнению со стандартным лечением



ингаляционными бронходилататорами и стероидами, и руководства напоминают клиницистам об увеличении побочных эффектов, таких как рвота и аритмии [10]. Метаанализ, включающий семь испытаний и 380 детей, пришел к выводу, что, хотя, по-видимому, наблюдалось улучшение функции легких, измеряемой по ПСВ и ОФВ1, они не обнаружили явного уменьшения симптомов, количества процедур распыления или продолжительности пребывания в больнице [46]. Метаанализ, проведенный в 2012 году из 11 исследований, включающих 350 пациентов, не обнаружил последовательных доказательств в пользу внутривенных β 2-агонистов или внутривенного аминофиллина при лечении острой астмы. В нем также утверждалось, что следует учитывать гетерогенность включенных испытаний, а также повышенный риск побочных эффектов, учитывая отсутствие доказательств, касающихся эффективности этих агентов [47]. Хотя внутривенный аминофиллин иногда используется в качестве терапии спасения, для оценки его эффективности в качестве дополнительной терапии для пациентов с тяжелой астмой в отделении интенсивной терапии необходимы клинические испытания или большой реестр данных.

3.6. Внутривенный сальбутамол

Существуют исследования, начиная с середины 1970-х годов, в которых изучался эффект внутривенных β 2-агонистов для лечения острой астмы. Однако неясно, обеспечивают ли внутривенные β 2-агонисты дополнительную бронходилатацию помимо использования обычной ингаляции, что приводило бы к лучшим результатам. Метаанализ, проведенный в 2001 году с участием 15 РКИ и 584 пациентов, пришел к выводу, что нет значимых доказательств в поддержку использования внутривенных β 2-агонистов по сравнению с ингаляционной формой для улучшения ответа бронходилататора [48]. Однако только 20% (3/15) исследований напрямую оценивали результаты использования внутривенных β 2-агонистов в дополнение к ингаляционной форме. Также стоит отметить, что в этих испытаниях оценивались разные возрастные группы (взрослые и дети) и использовались разные первичные результаты, и, как следствие, из объединенных данных можно сделать только ограниченные выводы. Следовательно, роль добавления внутривенной формы к ингаляционной терапии остается несколько неясной.



Последующий метаанализ был опубликован в 2012 году, специально изучавший добавление внутривенных β 2-агонистов к ингаляционным β 2-агонистам при острой астме [47]. Этот анализ включал три РКИ, в которых участвовало в общей сложности 104 пациента: Browne et al. (1997) [49] (29 детей), Nowak et al. (2010) [50] (29 взрослых) и Bogie et al. (2007) [51] (46 детей). Из них только Browne et al. (1997) поддержали использование внутривенной формы с доказательствами более короткого времени восстановления и небольшого преимущества в отношении показателей легочного индекса [49]. Было отмечено, однако, что эти преимущества следует тщательно рассматривать с учетом увеличения побочных эффектов, связанных с внутривенными β 2-агонистами. В настоящее время нет доказательств в поддержку использования внутривенных β 2-агонистов у пациентов с тяжелой астмой в отделении интенсивной терапии. Тем не менее, он доступен в качестве дополнительного бронходилататора для пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей и продолжает использоваться в качестве терапии спасения для пациентов отделения интенсивной терапии [45].

4. Острая, угрожающая жизни астма. Расширенное лечение в отделении интенсивной терапии

Пациентов с острой, угрожающей жизни и почти фатальной астмой следует госпитализировать в отделение интенсивной терапии для тщательного наблюдения и проведения дополнительных мер по оптимизации бронходилатации и вентиляции легких. Однако последующее ведение таких пациентов, как правило, не рассматривается в текущих рекомендациях из-за отсутствия достоверных данных. В этом разделе мы рассмотрим применение неинвазивных методов респираторной поддержки, стратегий вентиляции и других современных методов, доступных для оптимизации ведения пациентов в отделении интенсивной терапии.

4.1 Высокопоточная назальная оксигенотерапия (HFNO)

Пациенты с астмой, поступившие в отделение интенсивной терапии, часто страдают гипоксией, и дополнительная кислородная терапия является одним из наиболее распространенных методов лечения первой линии,



предоставляемых либо через назальную канюлю с низким потоком (LFNC), либо через лицевую маску [[13](#)]. Назальные канюли могут доставлять дополнительный кислород с максимальной скоростью от 4 до 6 литров в минуту, в то время как стандартная резервуарная маска может доставлять максимальную скорость 15 литров в минуту [[13](#)]. Недавно было проведено несколько небольших исследований, оценивающих использование высокопоточного назального кислорода (ВПНО) при обострении астмы. Пилотное рандомизированное контролируемое исследование 2020 года с участием 37 пациентов сравнивало терапию ВПНО с обычной кислородной терапией у пациентов с острой тяжелой астмой и обнаружило, что терапия ВПНО уменьшала выраженность одышки и частоту дыхания у пациентов с гипоксемией [[52](#)]. Исследование 2021 года, в котором 62 пациента с острой тяжелой астмой были рандомизированы либо в группу неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), либо в группу ВПНО, показало, что в группе ВПНО частота дыхания через 48 часов была значительно ниже по сравнению с НИВЛ [[53](#)]. Кроме того, в группе ВПНО средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и больнице была короче, а средний балл комфорта был выше [[53](#)]. Метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 175 пациентов показал, что, хотя ВПНО, по-видимому, значительно снижала балл одышки, не было существенного влияния на газообмен, частоту интубации или продолжительность пребывания в больнице [[54](#)]. Хотя применение ВПНО может быть рассмотрено для улучшения одышки у некоторых пациентов, его не следует рассматривать как альтернативу искусственной вентиляции легких.

4.2. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ)

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) оказывает физиологическое действие: уменьшает работу дыхания и рекрутирует альвеолы, улучшает динамическую податливость легких, обеспечивает положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) и улучшает газообмен при острой дыхательной недостаточности [[55](#) , [56](#)]. Госпитализация в отделение интенсивной терапии и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) при острой дыхательной недостаточности, вызванной астмой, связаны со значительной



тяжестью заболевания. В то время как НИВЛ является устоявшейся практикой для гиперкапнической дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ, использование НИВЛ во время острых обострений астмы остается спорным вопросом. Пациенты с острой тяжелой астмой часто имеют гипоксемическую дыхательную недостаточность, а не гиперкапническую, и основной целью является оптимизация оксигенации при одновременном облегчении обструкции дыхательных путей с помощью бронходилатационной терапии. Однако у пациентов с поздней стадией опасной для жизни или почти фатальной астмы может развиваться гиперкапническая дыхательная недостаточность, часто требующая эндотрахеальной интубации и искусственной вентиляции легких. Несмотря на отсутствие убедительных клинических данных и рекомендаций по использованию неинвазивной вентиляции легких при астме, более поздние ретроспективные когортные исследования задокументировали увеличение частоты использования НИВЛ [[7](#) , [57](#) , [58](#) , [59](#)]. Однако неэффективность НИВЛ может быть связана с увеличением продолжительности пребывания в больнице и внутрибольничной смертности [[60](#)].

Хотя в этой области были опубликованы многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, исследования состояли из небольшого числа пациентов и были недостаточно мощными для оценки надежных клинических результатов, таких как потребность в ИВЛ или смертность. Обзор Cochrane, проведенный более десяти лет назад, суммировал результаты пяти небольших РКИ с 206 участниками и пришел к выводу, что клинических данных для поддержки использования НИВЛ при астматическом статусе недостаточно [[61](#)]. Однако совсем недавно систематический обзор и метаанализ 10 педиатрических исследований с 558 участниками пришли к выводу, что использование НИВЛ связано с улучшенным газообменом, более низкой частотой дыхания и более коротким пребыванием в больнице [[62](#)]. В большом многоцентровом ретроспективном когортном исследовании в отделениях интенсивной терапии четверть пациентов получали НИВЛ при остром обострении астмы, а из тех, кто получил инвазивную искусственную вентиляцию легких (27%), 21% получали НИВЛ до начала ИВЛ. Более того, использование НИВЛ также увеличилось за период исследования, с 18,5% в



2010 году до 29,9% в 2017 году [57]. Однако у трети исследуемых пациентов было ожирение (32,9%), а у четверти — обструктивное апноэ во сне (26,7%), группы пациентов, которые с большей вероятностью получают пользу от НИВЛ [63]. Более того, эти когортные исследования не различают пациентов с гипоксемической и гиперкапнической дыхательной недостаточностью. Необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования для оценки клинической эффективности НИВЛ при обострениях астмы для предотвращения НИВЛ и влияния на смертность. Хотя НИВЛ не является альтернативой ИВЛ, ее использование должно быть ограничено безопасными областями, где она может быть использована быстро, а пациенты из группы риска могут находиться под очень пристальным наблюдением.

4.3 Интубация

Примерно 2% всех пациентов с острой тяжелой астмой впоследствии потребуют интубации и искусственной вентиляции легких [7]. Среди пациентов отделения интенсивной терапии почти 36–46% может потребоваться инвазивная искусственная вентиляция легких в течение 24 часов после поступления [6 , 64]. Решение об интубации принимается клинически, хотя и с учетом других исследований и прогнозируемого ухудшения состояния пациента. Клинические показания к интубации при острой тяжелой астме, хотя и варьируются в зависимости от сочетания факторов, подробно описаны ниже [65 , 66 , 67] ([таблица 1](#)).

Таблица 1. Относительные и абсолютные показания к интубации трахеи

Относительные показания	Абсолютные показания
Прогрессирующее истощение	Остановка сердца
Усиление участия вспомогательных мышц или изменение частоты/глубины дыхания	$PaO_2 < 60$ мм рт.ст. и/или $PaCO_2 > 50$ мм рт.ст.
Изменение позы или речи	Тяжелое оглушение или кома
Резистентный тяжелый респираторный ацидоз, несмотря на интенсивную терапию	Нарастающая дыхательная недостаточность с одышкой или невозможностью говорить
Изменение сенсорного восприятия	Остановка дыхания
Тяжелая гипоксемия на фоне максимальной доставки кислорода	



Интубация в контексте этих относительных показаний может быть сложной. Интубация таких пациентов требует быстрой последовательной индукции с тщательным мониторингом сердечно-сосудистого статуса. Преоксигенация может быть непростой из-за скопления воздуха. Предпочтительнее использовать эндотрахеальную трубку большего размера, так как это может помочь в последующей санации бронхов с использованием бронхоскопии [68]. В качестве индукционных агентов обычно используются пропофол и кетамин в сочетании с опиатами и миорелаксантами. Существует несколько потенциальных осложнений, которые могут возникнуть во время эндотрахеальной интубации. Некоторые из них специфичны для пациентов с астмой. К ним относятся усиление бронхоспазма и значительное скопление воздуха во время и после интубации [65]. Для предотвращения остановки сердца необходимо предвидеть и эффективно лечить сердечно-сосудистый коллапс из-за снижения внутрисосудистого объема, вазодилатации из-за анестетиков и повышенного внутригрудного давления, приводящего к снижению сердечного выброса [65 , 69 , 70] (таблица 2).

Таблица 2. Потенциальные осложнения, возникающие при интубации трахеи у пациентов с астмой.

Потенциальные осложнения интубации
Ларингоспазм
Усиление бронхоспазма
Значительная воздушная ловушка
Аспирация
Баротравма/Волюмотравма
Сердечно-сосудистый коллапс
Сердечные аритмии
Остановка сердца



4.4. Искусственная вентиляция

Хотя опасная для жизни астма встречается редко, небольшой доле пациентов может потребоваться искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Хотя ИВЛ не является специфической терапией при астме, она предлагается в качестве крайней меры, давая время для того, чтобы терапия бронходилататорами подействовала. Тяжелое ограничение воздушного потока является отличительной чертой обострений астмы. У пациентов с опасной для жизни астмой могут наблюдаться тяжелый респираторный дистресс, гипоксемия, аритмии и парадоксы пульса из-за воздушной ловушки с сердечно-сосудистой нестабильностью или, на поздних стадиях, гиперкапния и остановка дыхания. Высокое давление в дыхательных путях и динамическая гиперинфляция могут привести к воздушной ловушке, баротравме, развитию пневмоторакса и гемодинамической нестабильности [[71](#)]. Принцип искусственной вентиляции легких при астме заключается в предотвращении динамической гиперинфляции. Режим вентиляции может быть объемной или контролируемой вентиляцией с циклическим изменением давления с дыхательным объемом 6–8 мл/кг ИМТ в качестве отправной точки. Минутную вентиляцию следует корректировать, чтобы обеспечить достаточное время для фазы выдоха. Часто требуется более высокое соотношение вдоха и выдоха (I:E) – 1:3 или 1:4 при низкой частоте дыхания (например, 12–14/мин). В случае продолжающегося скопления воздуха требуется отключение контура ИВЛ с последующей ручной декомпрессией для улучшения динамической гиперинфляции. **На рисунке 2** представлено графическое изображение петли поток-объем при обструкции дыхательных путей и воздушной ловушке при острой астме [[72](#) , [73](#) , [74](#)].

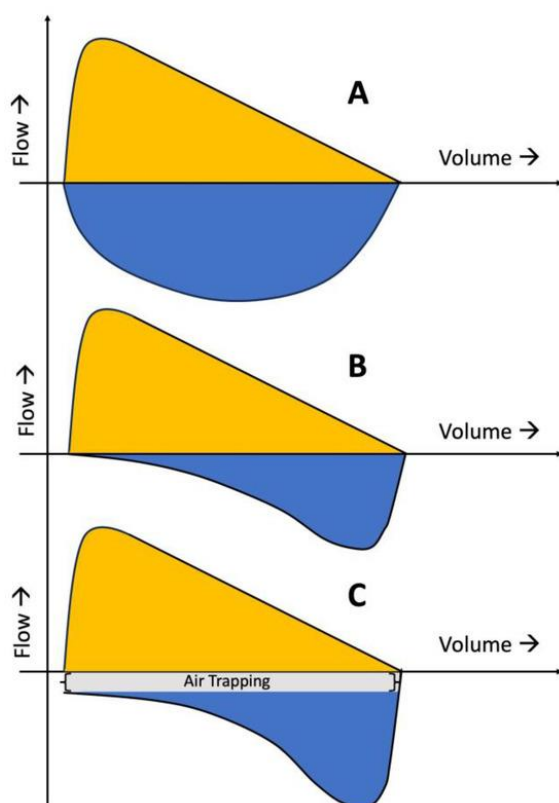


Рисунок 2. Петли потока, отображающие (А) нормальный режим, (В) обструктивный режим и (С) воздушную ловушку при тяжелом обострении астмы. Желтый: вдох; синий: выдох; серый: воздушная ловушка.

Положительное давление в конце выдоха (РЕЕР) обычно применяется ко всем пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких, чтобы избежать спадения альвеол, а более высокие уровни РЕЕР часто используются для непрерывного рекрутирования легких во время искусственной вентиляции легких у пациентов с ОРДС [75 , 76]. У пациентов с астмой обструкция дыхательных путей и ограничение потока выдоха приводят к возникновению внутреннего РЕЕР, которое можно измерить, выполнив задержку дыхания на выдохе на аппарате ИВЛ. Избыточный внутренний РЕЕР может привести к возникновению воздушной ловушки и, как следствие, к динамической гиперинфляции. Установление оптимального РЕЕР во время искусственной вентиляции легких для пациентов с астмой является спорным вопросом. На практике большинство выступают за применяемый РЕЕР, равный нулю или сниженный уровень РЕЕР ниже внутреннего РЕЕР, чтобы минимизировать гиперинфляцию. Допустимая гиперкапния часто применяется с глубокой седацией и нервно-мышечной блокадой на ранних стадиях, чтобы предотвратить десинхронизацию пациента с аппаратом ИВЛ. Стандартные



идеальные настройки аппарата искусственной вентиляции легких после искусственной вентиляции легких подробно представлены на **рисунке 1**. Обзоры стратегий искусственной вентиляции легких при астме описаны в других источниках в нескольких подробных обзорах [71 , 77 , 78 , 79].

4.5. Анестетики

4.5.1. Кетамин

Кетамин — диссоциативный анестетик, широко используемый благодаря своему седативному и анальгетическому эффекту. Он является неконкурентным антагонистом рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), производным фенциклидина. Его молекула содержит асимметричный атом углерода с двумя энантиомерами, S (+) кетамином и R (–) кетамином, а рацемические препараты обычно содержат равные концентрации энантиомеров. Он обладает отличной биодоступностью как при внутривенном, так и при внутримышечном введении с быстрым началом действия и временем достижения пиковой концентрации приблизительно 60 с. Продолжительность действия одной болюсной дозы составляет 10–15 мин, а период полувыведения — 7–11 мин, выводится через печень в течение 2–3 ч [80]. Бронходилатирующий эффект кетамина был отмечен вскоре после его появления на рынке, при этом его применение у детей приводило к значительному улучшению в отношении хрипов и респираторного дистресса [81]. Применение кетамина при тяжелой рефрактерной астме продолжается и по сей день, особенно в педиатрической практике. Действие кетамина, по-видимому, опосредовано не только антагонизмом к NMDA-рецепторам, но и множеством других рецепторных мишеней, включая дофаминергические, серотонинергические, адренергические, опиоидергические, холинергические и ионные каналы, включая потенциалзависимые натриевые каналы и активируемые гиперполяризацией циклические нуклеотидзависимые каналы [82].

Считается, что эффект бронходилатации опосредован не только прямым антагонизмом бронхоконстрикции, вызванной NMDA-рецептором, но и повышением синаптических уровней катехоламинов посредством ингибирования пресинаптического обратного захвата, снижением активности внутренней синтетазы оксида азота (и, следовательно, снижением уровня



оксида азота), расслаблением гладких мышц дыхательных путей посредством снижения притока кальция, вызванного кальциевыми каналами L-типа, и уменьшением воспаления посредством снижения рекрутирования макрофагов [83 , 84 , 85]. Кетамин, по-видимому, чаще используется у детей в качестве дополнения к стандартной терапии при рефрактерных обострениях астмы. Исследования в этой популяции, как и у взрослых, в целом не подтвердили убедительных преимуществ по сравнению со стандартной терапией. Несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований у взрослых оценили использование кетамина у пациентов с астмой и сообщили о результатах в отношении респираторной механики и параметров газообмена [86 , 87]. Другое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование не показало повышенного бронходилатирующего эффекта при назначении в дозе, достаточно низкой, чтобы избежать дисфорических реакций, по сравнению со стандартной терапией для лечения обострений астмы в отделении неотложной помощи [88]. Систематический обзор семи проспективных исследований (включая два педиатрических исследования) пришел к выводу, что не было четкой пользы от введения кетамина внутривенно пациентам с рефрактерной астмой, и необходимы дальнейшие многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования для окончательной оценки этого вывода [83]. Тем не менее, кетамин обычно используется в качестве средства для индукции и поддержания седативного эффекта у пациентов с тяжелой астмой [89 , 90]. Подводя итог, можно сказать, что, хотя существует потенциально физиологический аргумент в пользу использования кетамина в качестве вспомогательного средства для снижения бронхоконстрикции, и отдельные данные, по-видимому, указывают на некоторую пользу, литература до сих пор не поддерживает его использование. Вероятно, потребуются более крупные, высококачественные исследования для дальнейшего изучения этого вопроса.

4.5.2. Ингаляционные анестетики

Известно, что ингаляционные анестетики, такие как изофлуран, севофлуран, энфлуран и галотан, вызывают бронходилатацию посредством блокады потенциалзависимых кальциевых каналов, истощения запасов кальция саркоплазматического ретикулума и, возможно, посредством ГАМК-



ергических механизмов; однако этот эффект не наблюдается при применении десфлурана [91 , 92 , 93]. В 1980-х и 1990-х годах появились первые доказательства клинической эффективности лечения тяжелой рефрактерной астмы галотаном или изофлураном как у взрослых, так и у детей; однако эти исследования были небольшими и включали лишь несколько пациентов [94 , 95]. Изофлуран нормализует артериальный рН и снижает парциальное давление углекислого газа в артериальной крови у детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, а севофлуран может обеспечить клиническое улучшение у детей с угрожающей жизни астмой, находящихся на искусственной вентиляции легких [96 , 97]. Дальнейшие исследования меньшего масштаба и отчеты об отдельных случаях продолжают демонстрировать клинически значимую бронходилатацию при введении ингаляционных анестетиков, но на сегодняшний день не существует рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые бы окончательно исследовали эти преимущества [98 , 99 , 100].

Существует достаточно теоретических и клинических данных, позволяющих предположить, что пробное применение ингаляционных анестетиков может быть полезным при тяжелых рефрактерных обострениях астмы. Действительно, руководства BTS предполагают, что пробное применение севофлурана может быть полезным при наличии соответствующих возможностей для удаления газа [10]. Следует отметить, что использование ингаляционных анестетиков в отделении интенсивной терапии может проводиться только при наличии соответствующего оборудования для удаления газа вместе со специализированными устройствами доставки, которые предназначены для сохранения ингаляционных анестетиков. Одним из таких устройств является AnaConDa™, которое позволяет вводить ингаляционные анестетики (изофлуран или севофлуран) и вставляется между Y-образным коннектором и эндотрахеальной трубкой. Хотя его использование в качестве дополнительной терапии спасения продолжается, необходимы дальнейшие исследования для оценки клинического влияния таких устройств на надежные результаты лечения пациентов [101].



4.6 Экстракорпоральное удаление CO_2 (ECCO₂R)

Экстракорпоральное удаление углекислого газа (ECCO₂R) обеспечивает быстрое и эффективное лечение удаления CO_2 при острой гиперкапнической дыхательной недостаточности; однако, по сравнению с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО), кровь не насыщается кислородом перед возвращением в организм [102, 103]. Учитывая растворимость и диффузионные характеристики углекислого газа по сравнению с кислородом, ECCO₂R требует гораздо более низкой скорости кровотока. Используя эту систему, можно уменьшить нежелательные эффекты ИВЛ [104, 105]. Несколько отчетов о случаях продемонстрировали эффективность ECCO₂R у взрослых больных астмой [106, 107, 108]; однако, по этой теме существуют лишь ограниченные сравнительные надежные данные. Bromberger et al. ретроспективно проанализировали 26 взрослых пациентов из одного центра, которым требовалась ECCO₂R для астматического статуса, продемонстрировав 100% выживаемость до выписки из больницы со значительными улучшениями дыхательных объемов, частоты дыхания, внутреннего РЕЕР, пикового давления, давления плато и уменьшение ацидоза после одного дня ECCO₂R [109]. Кроме того, использование вазопрессоров было значительно сокращено после начала ECCO₂R, что подчеркивает, что коррекция ацидоза с последующим снижением давления в дыхательных путях может улучшить гемодинамическую стабильность. Кроме того, 76,9% пациентов удалось экстубировать во время подачи ECCO₂R, что дополнительно снизило частоту травм легких, связанных с вентиляцией, которые обычно наблюдаются при астме [109].

Рандомизированное исследование REST изучало применение ECCO₂R при острой гипоксической дыхательной недостаточности. В этом исследовании 412 пациентов были рандомизированы в группу ECCO₂R с вентиляцией с уменьшенным дыхательным объемом или стандартной интенсивной терапией. Различий в 90-дневной смертности не было; однако ECCO₂R был связан со значительным сокращением дней без вентиляции легких и гораздо более высокой частотой серьезных неблагоприятных осложнений (31% против 9%), включая внутричерепное кровоизлияние. Это исследование впоследствии было прекращено досрочно, и поэтому, несмотря



на эти тревожные первоначальные результаты, исследование могло быть недостаточным, чтобы продемонстрировать какую-либо потенциальную пользу [[110](#)]. Необходимы дополнительные исследования в этой области, и в Великобритании руководящие принципы NICE поддерживают использование ECCO₂ R только в контексте клинического исследования [[111](#)].

4.7. ЭКМО

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) — это инвазивное поддерживающее лечение, используемое в отделении интенсивной терапии при определенных респираторных патологиях, резистентных к стандартной интенсивной терапии (включая пневмонию, ОРДС, тромбоэмболию легочной артерии и травму) [[112](#)]. Различные механизмы, с помощью которых ЭКМО может обеспечивать поддержку органов, зависят от ее конфигурации. Кровь, поступает из центральной вены, проходит через оксигенатор, который удаляет углекислый газ, насыщая кровь кислородом. Затем кровь возвращается в организм через ту же или другую центральную вену (ВВ-ЭКМО). ВВ-ЭКМО обеспечивает респираторную поддержку, по сути, минуя легкие; однако для этого требуется стабильно функционирующая система кровообращения. Альтернативная конфигурация заключается в возврате крови под более высоким давлением непосредственно в артериальный кровоток (ВА-ЭКМО), таким образом минуя и сердце, и легкие, обеспечивая сердечно-сосудистую и респираторную поддержку [[113](#) , [114](#)].

Физиологические преимущества ЭКМО при острой дыхательной недостаточности заключаются в обеспечении достаточного газообмена, одновременно предотвращает повреждение легких, вызванное искусственной вентиляцией легких, снижает метаболическую потребность в дыхании и обеспечивает «ультразащиту» легких за счет использования низких дыхательных объемов и предотвращения ателектаза и баротравмы [[115](#)]. Кроме того, пациенты, находящиеся на ЭКМО, лучше переносят более инвазивные процедуры санации дыхательных путей, такие как бронхоскопия и промывание бронхов, что снижает частоту образования слизи [[116](#)].

После исследования CESAR в 2009 году и недавней пандемии COVID-19 глобальное использование ЭКМО значительно расширилось, и в



Великобритании ЭКМО предоставляется только специализированными центрами. Результаты CESAR продемонстрировали относительный риск выживания до 6 месяцев без инвалидности при использовании ЭКМО у взрослых с тяжелой, потенциально обратимой дыхательной недостаточностью по сравнению с одной лишь стандартной терапией [[117](#)]. Важным фактором в этом исследовании было то, что наблюдалось очевидное улучшение успеха у пациентов, поступивших непосредственно в центры ЭКМО, по сравнению с теми, кого пришлось туда перевести, что подчеркивает важность более раннего вмешательства для тех, кто в нем нуждается. Однако имплантация системы без осложнений требует как специализированного оборудования, так и обученного персонала; поэтому расширение этой практики без учета этого может фактически ухудшить результаты [[118](#) , [119](#)].

При астме, рефрактерной к стандартной интенсивной терапии (почти фатальная астма или астматический статус), ЭКМО может помочь улучшить газообмен без применения агрессивной ИВЛ. Данные из регистра организаций экстракорпоральной поддержки жизни с 1992 по 2016 год показали, что у 272 пациентов с угрожающей жизни астмой выживаемость до выписки из больницы составила 83,5%, с улучшением фракции вдыхаемого кислорода, пикового давления вдоха, driving pressure и среднего давления в дыхательных путях после начала ЭКМО [[120](#)]. Кроме того, анализ 1205 пациентов в Великобритании, которым требовалась ЭКМО, продемонстрировал общую выживаемость 74%, но почти фатальная астма как показание для ЭКМО (10%) была связана с выживаемостью 95% по сравнению с 71% при других респираторных патологиях. Кроме того, более молодые пациенты и пациенты с лучшей оксигенацией на момент начала ЭКМО имели больше шансов на выживание [[121](#)].

Наиболее часто наблюдаемые осложнения ЭКМО связаны в основном с канюляцией и включают кровотечение/тромбоз и инфекцию. Частота осложнений, определенная Yeo и соавторами (2017), составила 65,1%, при этом кровотечение составило 28,3%, но это привело к очень небольшому количеству смертей; тем не менее, кровотечение было независимым фактором риска внутрибольничной смертности [[120](#)]. Более консервативная антикоагуляция может снизить частоту этого осложнения [[122](#)]. Однако в



отделении интенсивной терапии сложно найти баланс между кровотечением и тромбообразованием, а использование ЭКМО может сделать это еще более сложным. Врачи должны оценивать риск тромбообразования/кровотечения как в начале, так и во время проведения ЭКМО.

Несмотря на преимущества в плане выживаемости, продемонстрированные выше и в многочисленных отчетах о случаях [[123](#) , [124](#) , [125](#) , [126](#)], высококачественные сравнительные данные в поддержку применения ЭКМО ограничены. Это связано с редкостью применения ЭКМО при астме, близкой к фатальной, и тем, что это не является стандартной терапией в руководствах по астме [[10](#)]. Кроме того, данные, полученные из реестра ЭКМО, не содержат критериев отбора, не содержат информации о том, находились ли пациенты на адекватных/оптимальных настройках аппарата ИВЛ до начала ЭКМО, и основаны на добровольном предоставлении данных, что может привести к предвзятости данных [[10](#)].

4.8 Муколитики

Поскольку одним из основных патофизиологических механизмов тяжёлых обострений астмы и смертности является воспаление с последующим повышением секреции дыхательных путей и образованием цилиндров, считается, что лечение слизистых пробок может привести к возможному улучшению результатов. Для борьбы с этим явлением был опробован ряд муколитических препаратов с различной эффективностью.

4.8.1. Ингаляционный гепарин

Гепарин — это эндогенный гликозаминогликан, используемый в основном из-за его антикоагулянтных свойств. Ингаляционный гепарин ранее предлагался в качестве вспомогательного средства для лечения тяжелой астмы из-за предположений о его возможных противовоспалительных эффектах. Было показано, что гепарин связывает и ингибирует различные цитотоксические и воспалительные медиаторы, включая ингибирование активации тучных клеток и медиаторов тучных клеток наряду с ингибированием миграции эозинофильных клеток и катионных белков [[127](#)]. Ингаляция гепарина, вероятно, подавляет первоначальную реакцию на аллергены и астму, вызванную физической нагрузкой, предотвращая



высвобождение медиаторов тучных клеток [[127](#) , [128](#)]. Хотя несколько ранних исследований в 1960-х и позднее в 1990-х годах сообщили о субъективном улучшении симптомов астмы, объективных доказательств клинического улучшения не было продемонстрировано [[129](#) , [130](#)]. Сообщалось о двух тематических исследованиях, демонстрирующих пользу распыляемого гепарина, вводимого на ранней стадии обострений астмы; однако из них мало что можно почерпнуть с точки зрения более широких клинических эффектов [[127](#)]. В метаанализе, опубликованном в 2023 году, были изучены 23 исследования в их первоначальных качественных анализах, что сократило их до восьми исследований (220 пациентов) для первичной оценки улучшения дыхательной функции (ОФВ1% и ОФВ1). Было обнаружено статистически значимое улучшение ОФВ1, предполагающее, что исследование ингаляционного гепарина может оказаться полезным в дополнение к стандартной терапии. Интересно, что при анализе подгрупп было обнаружено, что нефракционированный гепарин был более эффективен, чем низкомолекулярный гепарин при этом показании [[128](#)]. Необходимы дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования для оценки профилактического и терапевтического эффекта ингаляционного гепарина у пациентов с астмой, находящихся на искусственной вентиляции легких.

4.8.2 *Рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (рчДНКаза/дорназа альфа)*

Обструкция дыхательных путей вязкой слизью является одним из основных патофизиологических признаков жизнеугрожающих обострений астмы. Рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза (рчДНКаза) использовалась для лечения нескольких респираторных заболеваний, в первую очередь муковисцидоза, в течение многих лет. Лизис воспалительных клеток приводит к образованию свободной ДНК, которая, как считается, является основным фактором, влияющим на вязкость и адгезию слизи. Сообщается, что рчДНКаза разжижает эти компоненты путем деполимеризации внеклеточной ДНК и, таким образом, уменьшения ее размера, что приводит к превращению вязкой слизи в текучую жидкость [[131](#) , [132](#)]. В настоящее время рчДНКаза лицензирована для использования



при муковисцидозе только в виде раствора по 2500 единиц, доставляемого до двух раз в день через струйный небулайзер. Небольшое исследование 50 пациентов с симптоматической астмой в отделении неотложной помощи не показало никаких клинических улучшений [[133](#)]. Руководства Британского торакального общества по лечению астмы не поддерживают его использование из-за отсутствия достаточных доказательств [[10](#)]. Большая часть литературы, посвященной рчДНКазе, сосредоточена на лечении пациентов с муковисцидозом, и лишь небольшое число исследований изучает ее применение при астме. Исследования случаев, датируемые 1990-ми годами, сообщили об отличных эффектах при ее использовании у определенных пациентов с подтвержденным ателектазом или закупоркой доли легкого слизистой пробкой [[134](#)]. Тем не менее, отчеты о случаях указывают на потенциальные полезные эффекты у пациентов с астмой, находящихся на искусственной вентиляции легких, и необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальных клинических преимуществ как ингаляционного, так и бронхоскопического введения рчДНКазы [[135](#) , [136](#)].

4.9. Гелиокс

Основными компонентами атмосферного воздуха являются азот (~78%) и кислород (~21%). Смесь гелия (He) и кислорода (O_2) (известная в разговорной речи как гелиокс) использовалась для уменьшения сопротивления дыхательных путей и, таким образом, уменьшения работы дыхания. Имея вязкость, схожую с азотом, гелий имеет более высокую теплопроводность, и, следовательно, газовая смесь гелиокса из 79% гелия и 21% кислорода имеет плотность почти в шесть раз ниже, чем атмосферный воздух. Кроме того, диффузия и выведение CO_2 , по-видимому, увеличиваются, поскольку он диффундирует в четыре-пять раз быстрее через смесь He- O_2 , чем через $N_2 - O_2$. Наконец, было показано, что смеси гелия опосредуют перераспределение газа по легким и вызывают увеличение альвеолярной вентиляции за счет уменьшения мертвого пространства, чему способствует лучшая диффузия CO_2 в смеси гелия и кислорода низкой плотности [[137](#) , [138](#)].

Гелиевые смеси использовались еще в 1930-х годах при респираторных заболеваниях, так как для лечения острого бронхоспазма было мало других средств. Он потерял популярность, поскольку запасы сократились во время



Второй мировой войны, а последующее изобретение специализированных мощных бронходилататоров сделало его фактически устаревшим для этой цели [[137](#)]. Существуют споры по поводу его использования из-за потенциально более низких концентраций кислорода, используемых в газовой смеси, и из-за его относительно сложного технического применения и высокой стоимости. Расходомеры и ингаляционные системы, используемые у пациентов на ИВЛ, должны быть адаптированы для использования гелиокса [[139](#)]. В метаанализе 2006 года десяти испытаний, включавших 544 пациента с острой астмой, изучалось влияние введения гелиокса на функциональные легочные тесты у неинтубированных пациентов с острой астмой. Гелиокс улучшал функцию легких только в подгруппе пациентов с наиболее тяжелыми исходными нарушениями; однако этот вывод был основан на небольшом количестве исследований. Анализ включал испытания с участием как взрослых, так и детей, и не было выявлено существенных различий между этими группами [[140](#)]. Дополнительный метаанализ 2014 года 11 испытаний и 697 пациентов показал общее статистически значимое увеличение средней пиковой скорости выдоха. Более того, эффект был максимальным у пациентов, страдающих от самых тяжелых обострений астмы [[141](#)]. Существует достаточно доказательств, объясняющих теоретические преимущества гелия, а некоторые небольшие исследования и метаанализы демонстрируют клиническую пользу; однако не существует никаких мощных исследований, показывающих значительную клиническую пользу [[138](#) , [139](#) , [142](#)]. Опять же, как и в случае с другими вмешательствами в отделении интенсивной терапии, необходимы дальнейшие исследования для оценки использования гелиокса у пациентов с обострением астмы в отделении интенсивной терапии.

Ограничения этого обзора

Мы хотели бы отметить, что данный обзор имеет некоторые ограничения, обусловленные методологическими рамками и значительной гетерогенностью включенных исследований, такими как тип исследования, изучаемая популяция и применяемые вмешательства. Тем не менее, мы выявили существенные пробелы в доказательной базе, касающейся ведения пациентов с жизнеугрожающей и близкой к фатальной обострениями астмы в условиях отделения интенсивной терапии.



5. Выводы

Лечение жизнеугрожающих и почти фатальных обострений астмы в отделении интенсивной терапии может быть сложной задачей. Хотя в крайних случаях часто применяются различные методы лечения, такие как внутривенные бронходилататоры, неинвазивная вентиляция легких, внутривенное введение кетамина, ингаляционные анестетики, специфические муколитики, устройства для удаления ЕССО 2 и ЭКМО, клинических данных, подтверждающих их эффективность, недостаточно. Поэтому рекомендации по ведению таких пациентов в отделении интенсивной терапии должны быть направлены на устранение этого существенного пробела в исследованиях. Для оценки этих методов лечения, выходящих за рамки стандартных рекомендаций, необходим научно обоснованный подход. Мы призываем ведущие организации, занимающиеся респираторной и интенсивной терапией, рассматривать эту когорту как орфанное заболевание и учитывать эту неотложную потребность в исследованиях.

Список литературы

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global Burden of 369 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **2020**, 396, 1204–1222. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Nunes, C.; Pereira, A.M.; Morais-Almeida, M. Asthma Costs and Social Impact. *Asthma Res. Pract.* **2017**, 3, 1. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Louie, S.; Morrissey, B.M.; Kenyon, N.J.; Albertson, T.E.; Avdalovic, M. The Critically Ill Asthmatic—From ICU to Discharge. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **2012**, 43, 30–44. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Office for Health Improvement and Disparities. Public Health Profiles. Available online: <https://fingertips.phe.org.uk/search/asthma> (accessed on 5 December 2023).
5. Pendergraft, T.B.; Stanford, R.H.; Beasley, R.; Stempel, D.A.; Roberts, C.; McLaughlin, T. Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2004**, 93, 29–35. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Stow, P.J.; Pilcher, D.; Wilson, J.; George, C.; Bailey, M.; Higlett, T.; Bellomo, R.; Hart, G.K.; Australian & New Zealand Intensive Care Society Adult Patient Database Management Committee. Improved outcomes from acute severe asthma in Australian intensive care units (1996–2003). *Thorax* **2007**, 62, 842–847. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Nanchal, R.; Kumar, G.; Majumdar, T.; Taneja, A.; Patel, J.; Dagar, G.; Jacobs, E.R.; Whittle, J. Utilization of mechanical ventilation for asthma exacerbations: Analysis of a national database. *Respir. Care* **2014**, 59, 644–653. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Gupta, D.; Keogh, B.; Chung, K.F.; Ayres, J.G.; Harrison, D.A.; Goldfrad, C.; Brady, A.R.; Rowan, K. Characteristics and outcome for admissions to adult, general critical care units with acute severe asthma: A secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care* **2004**, 8, R112–R121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Gibbison, B.; Griggs, K.; Mukherjee, M.; Sheikh, A. Ten years of asthma admissions to adult critical care units in England and Wales. *BMJ Open* **2013**, 3, e003420. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



10. BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. Available online: <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/> (accessed on 5 December 2023).
11. Global Initiative for Asthma. Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/> (accessed on 8 January 2024).
12. Holguin, F.; Cardet, J.C.; Chung, K.F.; Diver, S.; Ferreira, D.S.; Fitzpatrick, A.; Gaga, M.; Kellermeyer, L.; Khurana, S.; Knight, S.; et al. Management of Severe Asthma: A European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 1900588. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. O'Driscoll, B.R.; Howard, L.S.; Earis, J.; Mak, V. British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Respir. Res.* **2017**, *4*, e000170. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Martin, D.S.; Grocott, M.P. Oxygen therapy in critical illness: Precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit. Care Med.* **2013**, *41*, 423–432. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Perrin, K.; Wijesinghe, M.; Healy, B.; Wadsworth, K.; Bowditch, R.; Bibby, S.; Baker, T.; Weatherall, M.; Beasley, R. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. *Thorax* **2011**, *66*, 937–941. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Chu, D.; Kim, L.; Young, P.; Zamiri, N.; Almenawer, S.; Jaeschke, R.; Szczeklik, W.; Schünemann, H.; Neary, J.; Alhazzani, W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): A systematic review and meta-analysis. *Lancet* **2018**, *391*, 1693–1705. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Girardis, M.; de Man, A.M.E.; Singer, M. Trials on Oxygen Targets in the Critically Ill Patients: Do They Change Our Knowledge and Practice? *Intensive Care Med.* **2023**, *49*, 559–562. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Singer, M.; Young, P.J.; Laffey, J.G.; Asfar, P.; Taccone, F.S.; Skrifvars, M.B.; Meyhoff, C.S.; Radermacher, P. Dangers of Hyperoxia. *Crit. Care* **2021**, *25*, 440. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
19. Wetterslev, J.; Meyhoff, C.S.; Jørgensen, L.N.; Gluud, C.; Lindschou, J.; Rasmussen, L.S. The effects of high perioperative inspiratory oxygen fraction for adult surgical patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, *6*, CD008884. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Lass Klitgaard, T.; Schjørring, O.; Nielsen, F.; Meyhoff, C.; Perner, A.; Wetterslev, J.; Rasmussen, B.; Barbateskovic, M. Higher versus lower fractions of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2023**, *9*, CD012631. [[Google Scholar](#)]
21. UK-ROX. Intensive Care Unit Randomised Trial Comparing Two Approaches to OXYgen Therapy. Available online: <https://www.icnarc.org/Our-Research/Studies/Uk-Rox/About> (accessed on 5 December 2023).
22. Mega-ROX. In: ANZICS [Internet]. Available online: <https://www.anzics.com.au/current-active-endorsed-research/mega-rox/> (accessed on 5 December 2023).
23. Johnson, M. Beta2-adrenoceptors: Mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatr. Respir. Rev.* **2001**, *2*, 57–62. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Sears, M.R. Adverse Effects of β -Agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2002**, *110*, S322–S328. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
25. Medical Research, C. Controlled trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus. *Lancet* **1956**, *2*, 803–806. [[Google Scholar](#)]
26. Rowe, B.H.; Spooner, C.; Ducharme, F.M.; Bretzlaff, J.A.; Bota, G.W. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2001**, *1*, CD002178. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Rowe, B.H.; Edmonds, M.L.; Spooner, C.H.; Diner, B.; Camargo, C.A. Corticosteroid Therapy for Acute Asthma. *Respir. Med.* **2004**, *98*, 275–284. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Cunnington, D.; Smith, N.; Steed, K.; Rosengarten, P.; Kelly, A.M.; Teichtahl, H. Oral versus intravenous corticosteroids in adults hospitalised with acute asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **2005**, *18*, 207–212. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Harrison, B.; Hart, G.; Ali, N.; Stokes, T.; Vaughan, D.; Robinson, A. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* **1986**, *1*, 181–184. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Ratto, D.; Alfaro, C.; Sipsy, J.; Glovsky, M.M.; Sharma, O.P. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *JAMA* **1988**, *260*, 527–529. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Becker, J.M.; Arora, A.; Scarfone, R.J.; Spector, N.D.; Fontana-Penn, M.E.; Gracely, E.; Joffe, M.D.; Goldsmith, D.P.; Malatack, J.J. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1999**, *103*, 586–590. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Young, A.; Marsh, S. Steroid Use in Critical Care. *BJA Educ.* **2018**, *18*, 129–134. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



33. Rower, J.E.; Liu, X.; Yu, T.; Mundorff, M.; Sherwin, C.M.T.; Johnson, M.D. Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *73*, 325–331. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. Cairns, C.B.; Krafi, M. Magnesium Attenuates the Neutrophil Respiratory Burst in Adult Asthmatic Patients. *Acad. Emerg. Med.* **1996**, *3*, 1093–1097. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
35. Panahi, Y.; Mojtahedzadeh, M.; Najafi, A.; Ghaini, M.; Abdollahi, M.; Sharifzadeh, M.; Ahmadi, A.; Rajaei, S.; Sahebkar, A. The role of magnesium sulfate in the intensive care unit. *EXCLI J.* **2017**, *16*, 464–482. [[Google Scholar](#)]
36. del Castillo, J.; Engbaek, L. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol.* **1954**, *124*, 370–384. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Goodacre, S.; Cohen, J.; Bradburn, M.; Gray, A.; Bengner, J.; Coats, T. Intravenous or nebulised magnesium sulphate versus standard therapy for severe acute asthma (3Mg trial): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **2013**, *1*, 293–300. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Kew, K.M.; Kirtchuk, L.; Michell, C.I. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *5*, CD010909. [[Google Scholar](#)]
39. Nair, P.; Milan, S.J.; Rowe, B.H. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *12*, CD002742. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Dent, G.; Giembycz, M.A.; Rabe, K.F.; Wolf, B.; Barnes, P.J.; Magnussen, H. Theophylline suppresses human alveolar macrophage respiratory burst through phosphodiesterase inhibition. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **1994**, *10*, 565–572. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Liu, W.; Meissner, G. Structure-Activity Relationship of Xanthines and Skeletal Muscle Ryanodine Receptor/Ca²⁺ Release Channel. *Pharmacology* **2008**, *54*, 135–143. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Chen, J.-F.; Chern, Y.; Fredholm, B. Impacts of Methylxanthines and Adenosine Receptors on Neurodegeneration: Human and Experimental Studies. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2011**, *200*, 267–310. [[Google Scholar](#)]
43. Kelly, A.M.; Powell, C.; Kerr, D. Snapshot of acute asthma: Treatment and outcome of patients with acute asthma treated in Australian emergency departments. *Intern. Med. J.* **2003**, *33*, 406–413. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Dalabih, A.; Harris, Z.L.; Bondi, S.A.; Arnold, D.H. Contemporary aminophylline use for status asthmaticus in pediatric ICUs. *Chest* **2012**, *141*, 1122–1123. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[Green Version](#)]
45. Secombe, P.; Stewart, P.; Singh, S.; Campbell, L.; Stephens, D.; Tran, K.; White, H.; Sheehy, R.; Gibson, J.; Cooke, R.; et al. Clinical management practices of life-threatening asthma: An audit of practices in intensive care. *Crit. Care Resusc.* **2019**, *21*, 53–62. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Mitra, A.A.D.; Bassler, D.; Watts, K.; Lasserson, T.J.; Ducharme, F.M. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2005**, *2*, CD001276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Travers, A.H.; Milan, S.J.; Jones, A.P.; Camargo, C.A., Jr.; Rowe, B.H. Addition of intravenous beta2-agonists to inhaled beta2-agonists for acute asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *12*, CD010179. [[Google Scholar](#)]
48. Travers, A.A.; Jones, A.P.; Kelly, K.D.; Camargo, C.A.J.; Barker, S.J.; Rowe, B.H. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2001**, *2*, CD002988. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Browne, G.J.; Penna, A.S.; Phung, X.; Soo, M. Randomised trial of intravenous salbutamol in early management of acute severe asthma in children. *Lancet* **1997**, *349*, 301–305. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Nowak, R. Reduced Hospital Admission and Improved Pulmonary Function Following Intravenous MN-221 (Bedoradrine), a Novel, Highly Selective Beta2-Adrenergic Receptor Agonist, Adjunctive to Standard of Care in Severe Acute Exacerbation of Asthma. *Chest J.* **2010**, *138*, 166A. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. Bogie, A.L.; Towne, D.; Luckett, P.M.; Abramo, T.J.; Wiebe, R.A. Comparison of Intravenous Terbutaline Versus Normal Saline in Pediatric Patients on Continuous High-Dose Nebulized Albuterol for Status Asthmaticus. *Pediatr. Emerg. Care* **2007**, *23*, 355–361. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Ruangsomboon, O.; Limsuwat, C.; Praphruekit, N.; Monsomboon, A.; Chakorn, T. Nasal High-flow Oxygen Versus Conventional Oxygen Therapy for Acute Severe Asthma Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Acad. Emerg. Med.* **2021**, *28*, 530–541. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Magdy, D.; Metwally, A. High-flow nasal cannula therapy versus standard pressure support non-invasive ventilation in treating adult patients with severe asthma exacerbation complicated with respiratory failure. *Eur. Respir. J.* **2021**, *58* (Suppl. 65), OA1627. [[Google Scholar](#)]
54. Deng, H.; He, Y.; Fu, X.; Mei, Z.; Li, Y. The efficacy of high-flow oxygen versus conventional oxygen for asthma control: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Adv. Dermatol. Allergol./Postępy Dermatol. Alergol.* **2022**, *39*, 1077–1082. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



55. Kallet, R.H. Noninvasive ventilation in acute care: Controversies and emerging concepts. *Respir. Care* **2009**, *54*, 259–263. [[Google Scholar](#)]
56. Soroksky, A.; Klinowski, E.; Ilgyev, E.; Mizrachi, A.; Miller, A.; Ben Yehuda, T.M.; Shpirer, I.; Leonov, Y. Noninvasive positive pressure ventilation in acute asthmatic attack. *Eur. Respir. Rev.* **2010**, *19*, 39–45. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
57. Althoff, M.D.; Holguin, F.; Yang, F.; Grunwald, G.K.; Moss, M.; Vandivier, R.W.; Ho, P.M.; Kiser, T.H.; Burnham, E.L. Noninvasive Ventilation Use in Critically Ill Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 1520–1530. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Smith, A.; Franca, U.L.; McManus, M.L. Trends in the Use of Noninvasive and Invasive Ventilation for Severe Asthma. *Pediatrics* **2020**, *146*, e20200534. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Bond, K.R.; Horsley, C.A.; Williams, A.B. Non-invasive ventilation use in status asthmaticus: 16 years of experience in a tertiary intensive care. *Emerg. Med. Australas* **2018**, *30*, 187–192. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Stefan, M.S.; Nathanson, B.H.; Lagu, T.; Priya, A.; Pekow, P.S.; Steingrub, J.S.; Hill, N.S.; Goldberg, R.J.; Kent, D.M.; Lindenauer, P.K. Outcomes of Noninvasive and Invasive Ventilation in Patients Hospitalized with Asthma Exacerbation. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2016**, *13*, 1096–1104. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Lim, W.J.; Mohammed Akram, R.; Carson, K.V.; Mysore, S.; Labiszewski, N.A.; Wedzicha, J.A.; Rowe, B.H.; Smith, B.J. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2012**, *12*, CD004360. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Dai, J.; Wang, L.; Wang, F.; Wang, L.; Wen, Q. Noninvasive positive-pressure ventilation for children with acute asthma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pediatr.* **2023**, *11*, 1167506. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
63. Thapamagar, S.B.; Doshi, V.; Shenoy, S.; Ganesh, A.; Lankala, S. Outcomes of Noninvasive Ventilation in Obese Patients with Acute Asthma Exacerbations. *Am. J. Ther.* **2018**, *25*, e635–e641. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
64. ICNARC Reports 2012. Report 11. Available online: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Our-National-Analyses/Reason-For-Admission> (accessed on 5 December 2023).
65. Brenner, B.; Corbridge, T.; Kazzi, A. Intubation and Mechanical Ventilation of the Asthmatic Patient in Respiratory Failure. *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2009**, *6*, 371–379. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Chakraborty, R.K.; Basnet, S. Status Asthmaticus. In *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022. [[Google Scholar](#)]
67. Kohn, M.S. Intubation of the asthma patient. *Clin. Allergy Immunol.* **1999**, *13*, 419–428. [[Google Scholar](#)]
68. Farrow, S.; Farrow, C.; Soni, N. Size matters: Choosing the right tracheal tube. *Anaesthesia* **2012**, *67*, 815–819. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. De Jong, A.; Molinari, N.; Terzi, N.; Mongardon, N.; Arnal, J.-M.; Guitton, C.; Allaouchiche, B.; Paugam-Burtz, C.; Constantin, J.-M.; Lefrant, J.-Y.; et al. Early Identification of Patients at Risk for Difficult Intubation in the Intensive Care Unit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2013**, *187*, 832–839. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Bellomo, R.; McLaughlin, P.; Tai, E.; Parkin, G. Asthma Requiring Mechanical Ventilation. *Chest* **1994**, *105*, 891–896. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
71. Demoule, A.; Brochard, L.; Dres, M.; Heunks, L.; Jubran, A.; Laghi, F.; Mekontso-Dessap, A.; Nava, S.; Ouanes-Besbes, L.; Penuelas, O.; et al. How to ventilate obstructive and asthmatic patients. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 2436–2449. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
72. Tuxen, D.V.; Lane, S. The effects of ventilatory pattern on hyperinflation, airway pressures, and circulation in mechanical ventilation of patients with severe air-flow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1987**, *136*, 872–879. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Tuxen, D.V. Detrimental effects of positive end-expiratory pressure during controlled mechanical ventilation of patients with severe airflow obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1989**, *140*, 5–9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
74. Blanch, L.; Bernabé, F.; Lucangelo, U. Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Respir. Care* **2005**, *50*, 110–124. [[Google Scholar](#)]
75. Briel, M.; Meade, M.; Mercat, A.; Brower, R.G.; Talmor, D.; Walter, S.D.; Slutsky, A.S.; Pullenayegum, E.; Zhou, Q.; Cook, D.; et al. Higher vs. Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* **2010**, *303*, 865. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
76. Brower, R.G.; Lanken, P.N.; MacIntyre, N.; Matthay, M.A.; Morris, A.; Ancukiewicz, M.; Schoenfeld, D.; Thompson, B.T. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **2004**, *351*, 327–336. [[Google Scholar](#)]
77. Oddo, M.; Feihl, F.; Schaller, M.D.; Perret, C. Management of mechanical ventilation in acute severe asthma: Practical aspects. *Intensive Care Med.* **2006**, *32*, 501–510. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



78. Garner, O.; Ramey, J.S.; Hanania, N.A. Management of Life-Threatening Asthma: Severe Asthma Series. *Chest* **2022**, *162*, 747–756. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
79. Leatherman, J. Mechanical ventilation for severe asthma. *Chest* **2015**, *147*, 1671–1680. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Stevenson, C. Ketamine: A review. *Update Anaesth.* **2005**, *20*, 25–29. [[Google Scholar](#)]
81. Betts, E.K.B.E.K.; Parkin, C.E. Use of Ketamine in an Asthmatic Child: A Case Report. *Anesth. Analg.* **1971**, *50*, 420–421. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
82. Kohtala, S. Ketamine—50 years in use: From anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacol. Rep.* **2021**, *73*, 323–345. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. La Via, L.; Sanfilippo, F.; Cuttone, G.; Dezio, V.; Falcone, M.; Brancati, S.; Crimi, C.; Astuto, M. Use of ketamine in patients with refractory severe asthma exacerbations: Systematic review of prospective studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *78*, 1613–1622. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
84. Sato, T.; Hirota, K.; Matsuki, A.; Zsigmond, E.K.; Rabito, S.F. The Role of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor in the Relaxant Effect of Ketamine on Tracheal Smooth Muscle. *Anesth. Analg.* **1998**, *87*, 1383–1388. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Chang, Y.; Chen, T.-L.; Sheu, J.-R.; Chen, R.-M. Suppressive effects of ketamine on macrophage functions. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2005**, *204*, 27–35. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Heshmati, F.; Zeinali, M.; Noroozina, H.; Abbacivash, R.; Mahoori, A. Use of Ketamine in Severe Status Asthmaticus in Intensive Care Unit. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* **2004**, *2*, 175–180. [[Google Scholar](#)]
87. Esmailian, M.; Koushkan Esfahani, M.; Heydari, F. The Effect of Low-Dose Ketamine in Treating Acute Asthma Attack: A Randomized Clinical Trial. *Emergency* **2018**, *6*, e21. [[Google Scholar](#)]
88. Howton, J.C.; Rose, J.; Duffy, S.; Zoltanski, T.; Levitt, M.A. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Ketamine in Acute Asthma. *Ann. Emerg. Med.* **1996**, *27*, 170–175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
89. Sharif, S.; Munshi, L.; Burry, L.; Mehta, S.; Gray, S.; Chaudhuri, D.; Duffett, M.; Siemieniuk, R.A.; Rochweg, B. Ketamine sedation in the intensive care unit: A survey of Canadian intensivists. *Can. J. Anaesth.* **2023**. Advance online publication. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
90. Goyal, S.; Agrawal, A. Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian J. Crit. Care Med.* **2013**, *17*, 154–161. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
91. Hudson, A.E.; Hemmings, H.C. Pharmacokinetics of Inhaled Anesthetics. In *Pharmacology and Physiology for Anesthesia*, 2nd ed.; Hemmings, H.C., Egan, T.D., Eds.; Elsevier Inc.: Philadelphia, PA, USA, 2019; pp. 44–69. [[Google Scholar](#)]
92. Pabelick, C.M.; Ay, B.; Prakash, Y.S.; Sieck, G.C. Effects of Volatile Anesthetics on Store-operated Ca^{2+} Influx in Airway Smooth Muscle. *Anesthesiology* **2004**, *101*, 373–380. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Goff, M.J.; Arain, S.R.; Ficke, D.J.; Uhrich, T.D.; Ebert, T.J. Absence of Bronchodilation during Desflurane Anesthesia: A Comparison to Sevoflurane and Thiopental. *Anesthesiology* **2000**, *93*, 404–408. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Schwartz, S.H. Treatment of Status Asthmaticus with Halothane. *JAMA* **1984**, *251*, 2688–2689. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Johnston, R.G.; Noseworthy, T.W.; Friesen, E.G.; Yule, H.A.; Shustack, A. Isoflurane Therapy for Status Asthmaticus in Children and Adults. *Chest* **1990**, *97*, 698–701. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
96. Shankar, V.; Churchwell, K.B.; Deshpande, J.K. Isoflurane therapy for severe refractory status asthmaticus in children. *Intensive Care Med.* **2006**, *32*, 927–933. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Schutte, D.; Zwitserloot, A.M.; Houmes, R.; de Hoog, M.; Draaisma, J.M.; Lemson, J. Sevoflurane therapy for life-threatening asthma in children. *BJA Br. J. Anaesth.* **2013**, *111*, 967–970. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Baigel, G. Volatile Agents to Avoid Ventilating Asthmatics. *Anaesth. Intensive Care* **2003**, *31*, 208–210. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
99. Nadaud, J.; Landy, C.; Steiner, T.; Pernod, G.; Favier, J.-C. Helium-sevoflurane association: A rescue treatment in case of acute severe asthma. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* **2009**, *28*, 82–85. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Maltais, F.; Sovilj, M.; Goldberg, P.; Gottfried, S.B. Respiratory Mechanics in Status Asthmaticus: Effects of Inhalational Anesthesia. *Chest* **1994**, *106*, 1401–1406. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
101. Blondonnet, R.; Quinson, A.; Lambert, C.; Audard, J.; Godet, T.; Zhai, R.; Pereira, B.; Futier, E.; Bazin, J.E.; Constantin, J.M.; et al. Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0249889. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Baker, A.; Richardson, D.; Craig, G. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (ECCO₂ R) in Respiratory Failure: An Overview, and where Next? *J. Intensive Care Soc.* **2012**, *13*, 232–237. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



103. Barrett, N.A.; Camporota, L. The evolving role and practical application of extracorporeal carbon dioxide removal in critical care. *Crit. Care Resusc. J. Australas. Acad. Crit. Care Med.* **2017**, *19* (Suppl. 1), 62–67. [[Google Scholar](#)]
104. Abrams, D.; Brodie, D. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adult Respiratory Failure. *Chest* **2017**, *152*, 639–649. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Conrad, S.A.; Broman, L.M.; Taccone, F.S.; Lorusso, R.; Malfertheiner, M.V.; Pappalardo, F.; Di Nardo, M.; Belliato, M.; Grazioli, L.; Barbaro, R.P.; et al. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2018**, *198*, 447–451. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Brenner, K.; Abrams, D.C.; Agerstrand, C.L.; Brodie, D. Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: Experience in distinct exacerbation phenotypes. *Perfusion* **2014**, *29*, 26–28. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
107. De Rosa, S.; Golino, G.; Ronco, C. Extracorporeal carbon dioxide removal in heart-beating donor with acute severe asthma: A case report. *Respir. Med. Case Rep.* **2020**, *29*, 101010. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
108. Elliot, S.C.; Paramasivam, K.; Oram, J.; Bodenham, A.R.; Howell, S.J.; Mallick, A. Pumpless extracorporeal carbon dioxide removal for life-threatening asthma. *Crit. Care Med.* **2007**, *35*, 945–948. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Bromberger, B.J.; Agerstrand, C.; Abrams, D.; Serra, A.; Apsel, D.; Tipograf, Y.; Ginsburg, M.E.; Ebricht, M.I.; Stanifer, B.P.; Oommen, R.; et al. Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in the Treatment of Status Asthmaticus. *Crit. Care Med.* **2020**, *48*, E1226–E1231. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. McNamee, J.J.; Gillies, M.A.; Barrett, N.A.; Perkins, G.D.; Tunnicliffe, W.; Young, D.; Bentley, A.; Harrison, D.A.; Brodie, D.; Boyle, A.J.; et al. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs. Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA* **2021**, *326*, 1013–1023. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. NICE Procedures Guidance [IPG564]. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg564> (accessed on 5 December 2023).
112. Makdisi, G.; Wang, I.W. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J. Thorac. Dis.* **2015**, *7*, E166–E176. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
113. Camporota, L.; Meadows, C.; Ledot, S.; Scott, I.; Harvey, C.; Garcia, M.; Vuylsteke, A. Consensus on the referral and admission of patients with severe respiratory failure to the NHS ECMO service. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, e16–e17. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
114. Skinner, S.C.; Hirschl, R.B.; Bartlett, R.H. Extracorporeal life support. *Semin. Pediatr. Surg.* **2006**, *15*, 242–250. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. López Sanchez, M. Mechanical ventilation in patients subjected to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Med. Intensiv.* **2017**, *41*, 491–496. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Thanthitaweevat, V.; Sriprasart, T. *Therapeutic Bronchoscopy under Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Support: Case Series*; Interventional Pulmonology, European Respiratory Society International Congress: Madrid, Spain, 2019; p. PA3404. [[Google Scholar](#)]
117. Peek, G.J.; Mugford, M.; Tiruvoipati, R.; Wilson, A.; Allen, E.; Thalanany, M.M.; Hibbert, C.L.; Truesdale, A.; Clemens, F.; Cooper, N.; et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **2009**, *374*, 1351–1363. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Brazzi, L.; Lissoni, A.; Panigada, M.; Bottino, N.; Patroniti, N.; Pappalardo, F.; Gattinoni, L. Simulation-Based Training of Extracorporeal Membrane Oxygenation During H1N1 Influenza Pandemic. *Simul. Healthc. J. Soc. Simul. Healthc.* **2012**, *7*, 32–34. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
119. Chan, S.-Y.; Figueroa, M.; Spentzas, T.; Powell, A.; Holloway, R.; Shah, S. Prospective Assessment of Novice Learners in a Simulation-Based Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Education Program. *Pediatr. Cardiol.* **2013**, *34*, 543–552. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
120. Yeo, H.J.; Kim, D.; Jeon, D.; Kim, Y.S.; Rycus, P.; Cho, W.H. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma refractory to mechanical ventilation: Analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Crit. Care* **2017**, *21*, 297. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
121. Warren, A.; Chiu, Y.-D.; Villar, S.S.; Fowles, J.-A.; Symes, N.; Barker, J.; Camporota, L.; Harvey, C.; Ledot, S.; Scott, I.; et al. Outcomes of the NHS England National Extracorporeal Membrane Oxygenation Service for adults with respiratory failure: A multicentre observational cohort study. *Br. J. Anaesth.* **2020**, *125*, 259–266. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Sy, E.; Sklar, M.C.; Lequier, L.; Fan, E.; Kanji, H.D. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care* **2017**, *39*, 87–96. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Alzeer, A.H.; Al Otair, H.A.; Khurshid, S.M.; El Badrawy, S.; Bakir, B.M. A case of near fatal asthma: The role of ECMO as rescue therapy. *Ann. Thorac. Med.* **2015**, *10*, 143–145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]



124. Di Lascio, G.; Prifti, E.; Messai, E.; Peris, A.; Harmelin, G.; Xhaxho, R.; Fico, A.; Sani, G.; Bonacchi, M. Extracorporeal membrane oxygenation support for life-threatening acute severe status asthmaticus. *Perfusion* **2017**, *32*, 157–163. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Kowalewski, C.; Schnürer, P.; Kopp, S.; Windschmitt, J.; Oezkur, M.; Kriege, M.; Münzel, T.; Kaes, J.; Sagoschen, I.; Wild, J. VV-ECMO as bridge and safety net for successful therapeutic polypragmasy in a case of influenza-triggered near-fatal asthma. *Clin. Case Rep.* **2023**, *11*, e7709. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
126. Maqsood, U.; Patel, N. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for near-fatal asthma refractory to conventional ventilation. *BMJ Case Rep.* **2018**, *2018*, bcr-2017-223276. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. Bendstrup, E.; Jensen, J. Inhaled heparin is effective in exacerbations of asthma. *Respir. Med.* **2000**, *94*, 174–175. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
128. Ashmawy, R.; Zaki, A.; Baess, A.; El Sayed, I. Efficacy and safety of inhaled heparin in asthmatic and chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and a meta-analysis. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 13326. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
129. Niven, A.S.; Argyros, G. Alternate Treatments in Asthma. *Chest* **2003**, *123*, 1254–1265. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
130. Martineau, P.; Vaughan, L.M. Heparin Inhalation for Asthma. *Ann. Pharmacother.* **1995**, *29*, 71–73. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
131. Shak, S.; Capon, D.J.; Hellmiss, R.; Marsters, S.A.; Baker, C.L. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 9188–9192. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
132. Picot, R.; Das, I.; Reid, L. Pus, deoxyribonucleic acid, and sputum viscosity. *Thorax* **1978**, *33*, 235–242. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
133. Silverman, R.A.; Foley, F.; Dalipi, R.; Kline, M.; Lesser, M. The use of rhDNase in severely ill, non-intubated adult asthmatics refractory to bronchodilators: A pilot study. *Respir. Med.* **2012**, *106*, 1096–1102. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
134. Greally, P. Human recombinant DNase for mucus plugging in status asthmaticus. *Lancet* **1995**, *346*, 1423–1424. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. Patel, A.; Harrison, E.; Durward, A.; Murdoch, I.A. Intratracheal recombinant human deoxyribonuclease in acute life-threatening asthma refractory to conventional treatment. *Br. J. Anaesth.* **2000**, *84*, 505–507. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Hull, J.H.; Castle, N.; Knight, R.K.; Ho, T.B. Nebulised DNase in the treatment of life threatening asthma. *Resuscitation* **2007**, *74*, 175–177. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
137. Gluck, E.H.; Onorato, D.J.; Castriotta, R. Helium-Oxygen Mixtures in Intubated Patients with Status Asthmaticus and Respiratory Acidosis. *Chest* **1990**, *98*, 693–698. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
138. Diehl, J.L.; Peigne, V.; Guérot, E.; Faisy, C.; Lecourt, L.; Mercat, A. Helium in the adult critical care setting. *Ann. Intensive Care* **2011**, *1*, 24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
139. Chevrolet, J.-C. Helium oxygen mixtures in the intensive care unit. *Crit. Care* **2001**, *5*, 179–181. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
140. Rodrigo, G.J.; Pollack, C.V.; Rodrigo, C.; Rowe, B.H. Heliox for non-intubated acute asthma patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2006**, *4*, CD002884. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
141. Rodrigo, G.J.; Castro-Rodriguez, J.A. Heliox-Driven B2-Agonists Nebulization for Children and Adults with Acute Asthma: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* **2014**, *112*, 29–34. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Hashemian, S.M.; Fallahian, F. The use of heliox in critical care. *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* **2014**, *4*, 138–142. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]