

Patogeneza, diagnostyka i leczenie nawracającej obturacji dróg oddechowych koni

ARTUR NIEDŹWIEDŹ, JÓZEF NICPOŃ, PRZEMYSŁAW RÓŻYCKI

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Niedźwiedź A., Nicpoń J., Różycki P.

Pathogenesis, diagnosis and treatment of Recurrent Equine Airway Obstruction

Summary

Equine Recurrent Airway Obstruction (RAO), also known as heaves or broken wind, is one of the most common ailments of middle-aged horses. Inflammation of the airways is induced by organic dust exposure. This illness is characterized by neutrophilic inflammation, bronchospasm, excessive mucus production and pathologic changes in the bronchiolar walls. Clinical signs resolve themselves within 3-4 weeks after the animals undergo environmental change. Horses suffering from RAO are susceptible to allergens throughout their lives, and should therefore be properly managed. The most important aspect of therapy is to eliminate dust exposure, the administration of corticosteroids and the use of bronchodilators to improve pulmonary function.

Keywords: RAO, horses

Nawracająca obturacja dróg oddechowych (Recurrent Airway Obstruction, RAO) – inaczej zwana heaves lub broken wind – jest chorobą występującą u koni w średnim wieku, polegającą na zapaleniu i stopniowym skurczu oskrzeli wraz z przebudową ich ściany oraz nadmierną produkcją śluzu. Poprzednia nazwa – przewlekła choroba obturacyjna płuc (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) – zaczerpnięta z medycyny człowieka, określa dolegliwości charakterystyczne dla palaczy tytoniu i niezbyt trafnie odnosi się do choroby występującej u koni. Wynika to z innej patofizjologii choroby i jej przebiegu (23). RAO występuje najczęściej u koni trzymanyh w stajni, wystawionych na działanie pyłów i żywionych sianem niskiej jakości. Podobna jednostka – Summer-associated Obstructive Pulmonary Disease (SAOPD) – jako forma pastwiskowa RAO, występuje u koni w południowo-wschodniej części USA, jednakże w tym przypadku kaskadę zmian patologicznych wywołują alergeny pojawiające się na pastwiskach w czasie ciepłej, wilgotnej pogody (27, 28). RAO występuje najczęściej u koni w wieku powyżej 7 lat, a liczba zachorowań wzrasta wraz z wiekiem. Dotychczas nie udowodniono związku płci i rasy z występowaniem choroby. Niektórzy autorzy uznają tło genetyczne za czynnik predysponujący, co wynika z faktu, że w pewnych liniach hodowlanych częściej obserwowano RAO (21).

Główną przyczyną występowania schorzenia jest wdychanie powietrza zawierającego zanieczyszczenia organiczne (aeroalergeny) w postaci kurzu. Największym źródłem tych zanieczyszczeń jest siano i ściółka,

a w przypadku SAOPD wdychanie kurzu pochodzącego z pastwiska (34, 36). Występujące w kurzu endotoksyny i chorobotwórcze grzyby, takie jak: *Fenicia rectivirgula*, *Aspergillus fumigatus* oraz *Thermoactinomyces vulgaris* są czynnikami wywołującymi stan zapalny dolnych dróg oddechowych (20).

W momencie przestawienia wrażliwych koni z pastwiska do stajni, co jednocześnie wiąże się z ekspozycją na aeroalergeny, dochodzi do rozwoju stanu zapalnego dolnych dróg oddechowych, skurczu oskrzeli i nadmiernej produkcji śluzu. W wyniku działania mediatorów zapalenia, takich jak: interleukina 8 (IL-8), ICAM-1 i leukotrien B₄, w ciągu pierwszych 5 godz. dochodzi do silnego nagromadzenia neutrofilów w świetle oskrzeli (4). Z kolei w tkance podśluzowej oskrzeli gromadzą się w dużej liczbie limfocyty, mastocyty oraz komórki plazmatyczne, natomiast liczba eozynofili wzrasta nieznacznie. Spośród limfocytów największą grupę stanowią produkujące immunoglobuliny limfocyty B oraz limfocyty T CD4+, o fenotypie Th2, wydzielające IL-4, IL-8 oraz IL-13 – czynniki inicjujące produkcję IgE oraz mobilizujące neutrofile (13). Podobne czynniki biorą udział w rozwoju astmy u ludzi, z tą różnicą, że w przypadku ludzi obserwuje się jednocześnie wysoki poziom IL-5. Badania przeprowadzone na koniach wykazały wysoki poziom mRNA interferonu- γ (IFN- γ) oraz czynnika jądrowego- κ B (nuclear factor κ B – NF- κ B); ten ostatni czynnik jest wydzielany w cytoplazmie komórek nabłonka oskrzelowego, następnie migruje do jądra komórkowego, gdzie aktywuje ekspresję genów kodujących cząstki prozapalne. Długotrwałe zaleganie neu-

trofili w świetle oskrzeli spowodowane jest opóźnieniem apoptozy tych komórek (19).

We wczesnym stadium rozwoju choroby ekspozycja na alergeny może doprowadzić do uszkodzenia powierzchni rzęsek nabłonka oddechowego oraz utraty komórek nabłonkowych, prowadząc do międzykomórkowego obrzęku. Dalszy rozwój choroby powoduje uszkodzenie tych komórek, ich nekrozę oraz może prowadzić do złuszczenia się komórek jasnych (clara cell's). W przypadku chronicznej postaci, w tkance podśluzowej obserwuje się miejscowe gromadzenie form młodocianych komórek, w ogniskach o nieregularnym kształcie. Typowe zmiany histopatologiczne błony śluzowej spotyka się w obwodowych oskrzelikach tylnogrzbietowej części płuc (5). Zwężenie dróg oddechowych w przebiegu RAO jest wynikiem skurczu oskrzeli, nagromadzenia się śluzu oraz przebudowy zapalnej ścian oskrzeli. Za skurcz oskrzeli odpowiadają mediatory zapalenia, które działając na zakończenia cholinergiczne powodują skurcz mięśniówki gładkiej oraz w niektórych przypadkach jej przerost. Zaleganie śluzu oskrzelowego jest wynikiem nadmiernej jego produkcji przez przerośnięte komórki kubkowe oraz zwiększonej lepkości śluzu. Przyjmuje się, że spadek przejrzystości śluzu może być wynikiem jego glikozylacji (16). Tkanica podśluzowa ulega przerostowi, co wynika z rozrostu tkanki łącznej i jej zwłóknienia. Błona podstawna nabłonka nawet w ciężkich przypadkach choroby pozostaje niezmienną. Zmiany w tkance podśluzowej wyjaśniają obserwowaną w niektórych przypadkach nieefektywność leczenia oraz brak reakcji oskrzeli na podawane bronchodilatatory lub wysokie dawki atropiny (19). Patologiczne zmiany w tkance podśluzowej oskrzeli w przebiegu astmy u ludzi nie korelują ze zmianami u koni. Przyczyną tego jest obecność włókien elastyny w podśluzówce u ludzi, które nie występują lub występują w niewielkiej ilości u koni. Z uwagi na niewielką liczbę dotychczas przeprowadzonych badań nie można udzielić jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej wpływu przebytych chorób infekcyjnych płuc na występowanie RAO. U ludzi udowodniono, iż wydzielanie IL-10 przez makrofagi, w przebiegu zakażenia wirusowego, pobudza produkcję cytokin przez limfocyty Th2. Powoduje to wzrost stężenia IgE i aktywację eozynofili w drogach oddechowych astmatyków. Niewykluczone jest, że taki mechanizm występuje również u koni, co jest przedmiotem aktualnych badań (19).

Początek choroby najczęściej przebiega subklinicznie. W miarę jej rozwoju, jedyną obserwowaną nieprawidłowością jest sporadyczny kaszel, nasilający się przy zwiększonym stężeniu kurzu w stajni (np. podczas sprzątania lub zadawania siana). Następnie obserwuje się nietolerancję wysiłkową, lekki wypływ z nosa oraz duszność wydechową. Ciężkie przypadki choroby są łatwe do zdiagnozowania na podstawie wywiadu i typowych objawów klinicznych. Przy ciężkiej postaci zwiększa się liczba oddechów, kaszel ulega nasileniu, następuje rozszerzenie nozdrzy i przyjmowanie postawy z głową wyciągniętą do przodu. U większości koni z zaawansowaną postacią choroby następuje charakterystyczny

sposób oddychania, wyrażający się szybkimi wdechami i przedłużonymi, dwutaktowymi wydechami. Dwutaktowość wydechu polega na szybkim opadnięciu klatki piersiowej, a następnie uniesieniu brzucha na końcu wydechu. Konsekwencją takiego oddychania jest przerost mięśnia skośnego zewnętrznego brzucha (*m. externus obliquus abdominis*), co manifestuje się jako tzw. rynienka wydechowa – heave line. Mięsień ten bierze udział w usuwaniu powietrza zalegającego w obwodowych partiach płuc.

Przy lekkiej postaci RAO, podczas osłuchiwania płuc konia w spoczynku, nie stwierdza się żadnych zaburzeń. Lekki wysiłek lub farmakologiczne zwiększenie liczby oddechów może wywołać świsty wydechowe słyszalne nad całą powierzchnią płuc oraz trzeszczenia nad obwodowymi partiami płuc. Nieprawidłowości te są związane przede wszystkim z zaleganiem powietrza w dolnych drogach oddechowych i pęcherzykach płucnych oraz ze zwężeniem dróg oddechowych (19). W niektórych ciężkich przypadkach, nawet przy wzmożonym oddychaniu, osłuchiwanie pól płucnych nie wykazuje żadnych zmian. Wynika to z ograniczonej możliwości przesuwania się powietrza w silnie zwężonych oskrzelach, przez co nie powstają dźwięki słyszalne dla ucha (25). W przypadkach z zaleganiem śluzu w tchawicy, nad polami płucnymi mogą być słyszalne rżenia. Podczas opukiwania płuc stwierdza się wypuk zajawny, a tylna granica płuc może być przesunięta doogonowo. Najprostszym wskaźnikiem, na podstawie którego można ocenić zaawansowanie zmian chorobowych, jest występowanie objawów klinicznych w czasie spoczynku. U takiego zwierzęcia zmiany obturacyjne obejmują bardzo wiele oskrzelików.

Diagnostyka RAO oparta jest głównie na wywiadzie i badaniu klinicznym. W przypadku podejrzenia choroby lub przy słabo zaznaczonych objawach klinicznych wykonuje się badania dodatkowe, tj.: hematologiczne i biochemiczne krwi. Wyniki oceny morfologicznej i biochemicznej krwi w większości przypadków nie odbiegają od wartości referencyjnych. Spośród tych badań, najbardziej miarodajne jest oznaczenie równowagi kwasowo-zasadowej (RKZ), a szczególnie dwóch parametrów: PaO_2 i PaCO_2 . U koni z nieznacznymi zmianami chorobowymi wartość PaO_2 spada niewiele lub jest na poziomie 80 mmHg, a u zwierząt ciężko oddychających może obniżyć się do 50 mmHg. PaCO_2 w obu tych przypadkach jest w obszarze wartości referencyjnych lub tylko nieznacznie spada (6, 7). Wzrost wartości PaO_2 świadczy o skuteczności leczenia (22). Przydatnym badaniem diagnostycznym jest ocena cytologiczna i mikrobiologiczna popłuczyn pęcherzykowo-oskrzelowych (BAL). U zdrowych koni w popłuczynach stwierdza się makrofagi, limfocyty oraz neutrofile, które stanowią mniej niż 10% ogólnej ilości leukocytów. U koni dotkniętych RAO ilość neutrofilów wzrasta do 50-80% oraz obserwuje się liczne spirale Curschmanna. Pomimo tak dużego udziału neutrofilów, w badaniu mikrobiologicznym popłuczyn nie stwierdza się obecności bakterii. Bardziej inwazyjną metodą, służącą nie tyle do diagnostyki, co do prognozowania możliwości terapeutycznych,

jest biopsja płuc. Istnieje dodatnia korelacja pomiędzy zmianami histopatologicznymi a obrazem klinicznym choroby (7). Jednak z uwagi na potencjalne ryzyko powikłań, biopsja powinna być wykonywana jedynie w uzasadnionych przypadkach i zawsze pod kontrolą USG.

Leczenie RAO obejmuje trzy zasadnicze aspekty: modyfikację środowiska otaczającego zwierzę, mającą na celu zmniejszenie stężenia alergenów w powietrzu; podawanie kortykosteroidów w celu likwidacji stanu zapalnego oraz podawanie bronchodilatatorów w celu poprawy wydolności oddechowej.

Takie kompleksowe postępowanie powinno obejmować wszystkie konie, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby (24, 32). Najważniejszym działaniem jest ograniczenie ekspozycji zwierzęcia na pyły i kurz. Nawet właściwie prowadzona terapia farmakologiczna bez zmian środowiskowych nie przynosi efektów. Najlepszym rozwiązaniem jest całoroczne utrzymywanie konia poza stajnią, na pastwisku. Nie wpływa to negatywnie na stan zdrowia zwierząt, jedynie w czasie silnych mrozów należy zapewnić im osłonę od wiatru. Po zmianie środowiska objawy kliniczne ustępują najczęściej po 3-4 tyg. Należy pamiętać, że nawet kilkuminutowy kontakt zwierzęcia z alergenami, może spowodować nawrót objawów klinicznych, które trwają kilka dni. Z tego też względu, należy go unikać (30). W przypadku, gdy chów pastwiskowy nie jest możliwy, pozostają działania prewencyjne w obrębie stajni. Jak już wcześniej podano, najwięcej zanieczyszczeń zawierają siano i słoma używana jako ściółka. Dobrym rozwiązaniem jest podawanie siana wysokiej jakości, a jeśli to nie jest możliwe – moczenie siana w wodzie przed podaniem. Samo skrapianie wodą nie wystarcza, bowiem nie przenika ona do głębszych warstw siana, a wilgoć z powierzchni szybko odparowuje (25). Niektórzy autorzy uznają, że śrutowanie siana jest dobrą metodą prewencji RAO (5). Wyeliminowanie słomy jako ściółki może być niemożliwe, bowiem często hodowcy, ze względu na koszty, nie wyrażają na to zgody. Zastąpienie słomy specjalnie przygotowanymi trocinami, torfem, tekturą lub papierem jest najlepszym rozwiązaniem. W utrzymaniu czystości powietrza istotne znaczenie ma również wentylacja. Przyjmuje się, że pięciokrotna wymiana powietrza w ciągu godziny obniża w wystarczający sposób ilość alergenów. Należy pamiętać, że modyfikacja środowiska powinna dotyczyć całej stajni, zarówno boksów koni zdrowych, jak i chorych. Jeśli nie jest to możliwe, należy chore zwierzęta umieścić w boksach zewnętrznych, tzw. angielskich lub w inny sposób odizolować je od pozostałych koni.

W terapii farmakologicznej RAO najważniejsze jest zlikwidowanie stanu zapalnego dróg oddechowych. W tym celu wykorzystuje się kortykosteroidy. Niesterydowe leki przeciwzapalne (NSAID's) nie znajdują zastosowania w leczeniu, ponieważ obniżają poziom prostaglandyny E₂ (PGE₂), która ma właściwości przeciwzapalne (35). Mechanizm działania kortykosteroidów polega na hamowaniu NFκB, co w konsekwencji blokuje syntezę mediatorów zapalenia, tj.: cytokin i eikoso-

idów (3). Kortykosteroidy można podawać ogólnie lub miejscowo przy pomocy masek inhalacyjnych. Pierwszy sposób jest łatwiejszy i wygodniejszy dla hodowcy, lecz może wywoływać efekty uboczne. Właściwe dobranie leku, systematyczna i długotrwała terapia warunkuje skuteczne leczenie. Spośród kortykosteroidów, najczęściej stosowanym jest dexamethazon, podawany doustnie, domięśniowo lub dożylnie. W dawce 0,04-0,05 mg/kg m.c./dzień *i.m.* w ciągu 3-7 dni usprawnia funkcję płuc, redukując zapalenie, jednak nie obniża w pożądanym sposobie nacieku granulocytarnego. U koni w ciężkim, zagrażającym życiu stanie, podany w dawce 0,1-0,2 mg/kg m.c. *i.v.* bardzo szybko przywraca wydolność płuc (24). Przyjmuje się, że doustne podanie prednisolonu w dawce 1-2 mg/kg m.c. daje dobre efekty. Natomiast leczenie prednisonem jest mało skuteczne. Lek ten musi zostać przetworzony w wątrobie do prednisolonu, przez co jego stężenie w surowicy krwi po przekonwertowaniu jest niewystarczające do zahamowania zapalenia (14, 15, 24). Doskonałe rezultaty uzyskuje się także po podaniu triamcinolonu w jednorazowej dawce 0,09 mg/kg m.c. *i.m.*, którego działanie utrzymuje się nawet do trzech tygodni (17). W celu uniknięcia efektów ubocznych u zwierząt, u których stan kliniczny uległ wyraźnej poprawie, należy obniżyć dawkę stosowanych leków do najniższego poziomu.

Wziewne kortykosteroidy są równie efektywne jak leki podawane ogólnie, a efekty uboczne ich stosowania są stosunkowo niewielkie (1). Zazwyczaj w pierwszych 5-7 dniach podaje się wysokie ich dawki, stopniowo je obniżając po uzyskaniu zadowalającego efektu. Terapia niskimi dawkami może być prowadzona długoterminowo. W terapii RAO wykorzystuje się dwa wziewne leki sterydowe: beclomethasone oraz fluticasone. Pierwszy z nich podawany za pomocą maski, dwa razy dziennie, w dawce 500-1500 µg/konia, likwiduje stan zapalny, usprawnienia przepływ oskrzelowy i funkcję płuc (26). Lepszym lekiem jest fluticasone, podawany dwukrotnie w ciągu dnia w dawce 2000 µg/konia. Daje on najmniejsze efekty uboczne, lecz jest droższy (12, 18).

Ostatnią grupą leków wykorzystywana w terapii RAO są bronchodilatatory, które rozszerzają oskrzela, usprawniając przepływ powietrza. Leki te, w ciężkich, zagrażających życiu przypadkach RAO, powinny być bardzo szybko podane, w celu ratowania życia zwierzęcia. Dlatego właściciel powinien zostać przeszkolony w sposobie ich zastosowania. Z tej grupy stosuje się trzy rodzaje leków: antycholinergiczne, β₂-adrenoamimetyczne i w mniejszym stopniu metyloksantyny. Spośród leków antycholinergicznych stosuje się atropinę i bromek ipratropium, które blokują receptory muskarynowe mięśni gładkich oskrzeli. W sytuacjach zagrażających życiu można podać dożylnie atropinę w dawce 0,02 mg/kg m.c. Po 10 min. następuje rozszerzenie oskrzeli. Ze względu na możliwość wystąpienia efektów ubocznych w postaci zatrzymania perystaltyki jelit oraz tachykardii, atropinę należy stosować bardzo rozważnie (8). Podany wziewnie bromek ipratropium w dawce 90-180 µg/konia usprawnia funkcję płuc już po 1 godz. i nie

wywołuje znaczących efektów ubocznych. Rozszerzenie oskrzeli utrzymuje się około 5-7 godz. (9, 10).

Dobrym działaniem terapeutycznym odznaczają się wziewne β_2 -adrenomimetyki, np.: albuterol i salmeterol. Albuterol podany w dawce 360 μg /koniu w ciągu 5 min. od podania przywraca sprawność płuc (2). Efekt taki utrzymuje się do 2 godz. Najdłuższe działanie ma salmeterol. Podany w dawce 210 μg /koniu działa po około 50 min. przez 8 godz. (11). Długo działające β_2 -adrenomimetyki nie są wskazane do ratowania życia. Stosowane są natomiast profilaktycznie w sytuacjach, które mogą wywołać skurcz oskrzeli, np.: wysiłek, potencjalny kontakt z alergenami.

Wziewne stosowanie β_2 -adrenomimetyków może być trudne w wykonaniu, dlatego też najczęściej stosowanym lekiem z tej grupy jest clenbuterol. Podawany doustnie w dawce 0,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c. co 12 godz. usprawnia oddychanie i dodatkowo zmniejsza lepkość śluzu oskrzelowego.

W terapii RAO można stosować również metyloksantyny tj.: aminofilina i teofilina. Aktywują one wewnątrzkomórkowe cAMP i pośrednio rozkurczają mięśnie gładkie oskrzeli. Po podaniu doustnym uzyskują jednak niskie stężenie w surowicy, przez co efekt terapeutyczny nie jest satysfakcjonujący (31).

Na szczególną uwagę w profilaktyce RAO zasługuje kromoglikan dwusodowy, który stabilizuje błonę komórkową komórek tucznych i zapobiega ich degranulacji. Jest on stosowany w leczeniu astmy u ludzi (29). Podany koniowi w dawce 80-200 mg/konia drogą wziewną jest pomocny w zapobieganiu RAO (33).

Podsumowując, należy stwierdzić, że rokowanie w przypadku nawracającej obturacji dróg oddechowych u koni, zależy od stanu klinicznego zwierzęcia, możliwości zmiany środowiska i terapii farmakologicznej. Najważniejsze jest wyeliminowanie ze środowiska alergenów lub ograniczenie ich do minimum. Jeżeli u chorego konia wcześniej rozpoznano chorobę i nie doszło jeszcze do zmian zwyrodnieniowych i przerostowych w płucach, to przy stosowaniu odpowiedniej terapii taki koń może być użytkowany przez wiele lat.

Piśmiennictwo

- Amman V. J., Lavoie J. P., Vrins A. A.: Effects of beclomethasone dipropionate in horses with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Proc. 13th Ann. Med. Forum ACVIM. 1995, 13th, 1037.
- Bailey J., Colahan P., Kubilis P.: Effect of inhaled beta₂-adrenoreceptors agonists, albuterol sulfate on performance of horses. Equine Vet. J. Suppl. 1999, 30, 575-580.
- Barnes P. J.: Molecular mechanisms of glucocorticoid action in asthma. Pulm. Pharmacol. Ther. 1997, 10, 3-19.
- Bureau F., Bonizzi G., Kirschvink N., Delhalle S., Desmecht D., Merville M. P., Bours V., Lekeux P.: Correlation between nuclear factor-kB activity in bronchial brushing samples and lung dysfunction in an animal model of asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000, 161, 1314-1321.
- Davis E., Rush B. R.: Equine recurrent airway obstruction: pathogenesis, diagnosis and patient management. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 2002, 18, 453-467.
- Dixon P. M., Railton D. I., McGorum B. C.: Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases: part 2. Details of animals and of historical and clinical findings. Equine Vet. J. 1995, 27, 422-427.
- Dixon P. M., Railton D. I., McGorum B. C.: Equine pulmonary disease: a case control study of 300 referred cases: part 3. Ancillary diagnostics findings. Equine Vet. J. 1995, 27, 428-435.
- Durchame N. G., Fubini S. L.: Gastrointestinal complications associated with the use of atropine in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1983, 182, 229-231.
- Duvivier D. H., Bayly W. M., Votion D., Vandenput S., Farnir F., Lekeux P.: Effects of inhaled dry powder ipratropium bromide on recovery from exercise of horses with COPD. Equine Vet. J. 1999, 31, 20-24.
- Duvivier D. H., Votion D., Vandenput S., Art T., Lekeux P.: Airway response of horses with COPD to dry powder inhalation of ipratropium bromide. Vet. J. 1997, 154, 149-153.
- Henrikson S. L., Rush B. R.: Efficacy of salmeterol xinafoate in horses with recurrent airway obstruction. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2001, 218, 1961-1965.
- Hoffman A.: Inhaled medications and bronchodilator use in the horse. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 1997, 13, 519-530.
- Horohov D. W.: Equine T-cell cytokines: protection and pathology. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 2000, 16, 1-4.
- Jackson C. A., Berney C., Jefcoat A. M., Robinson N. E.: Environment and prednisone interactions in the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). Equine Vet. J. 2000, 32, 432-438.
- Jackson C. A., Robinson N. E., Berney C. E. A., Jefcoat A. M., Derksen F. J.: Prednisone-is it really effective in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? Proceedings of the 45th Annual AAEP Convention. 1999, 304-305.
- Jefcoat A. M., Hotchkiss J. A., Harkema J. R., Basbaum C. B., Robinson N. E.: Persistent mucin glycoprotein alterations in equine recurrent airway obstruction. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2001, 281, L704-L712.
- LaPointe J. M., Lavoie J. P., Vrins A. A.: Effects of triamcinolone acetonide on pulmonary function and bronchoalveolar lavage cytologic features in horses with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Vet. Res. 1993, 54, 1310-1316.
- Lavoie J. P.: Update on equine therapeutics: inhalation therapy for equine heaves. Compend. Contin. Educ. Pract. Vet. 2001, 23, 475-477.
- Leguillette R.: Recurrent airway obstruction-heaves. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 2003, 19, 63-86.
- McGorum B. C., Dixon P. M., Halliwell R. E.: Responses of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease to inhalation challenges with mould antigens. Equine Vet. J. 1993, 25, 261-267.
- McPherson E. A., Lawson G. H., Murphy J. R., Nicholson J. M., Fraser J. A., Breze R. G., Pirine H. M.: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of affected horses. Equine Vet. J. 1978, 10, 47-53.
- Nyman G., Lindberg R., Weckner D., Bjork M., Kvarc C., Persson S. G., Gustafsson H., Hendenstierna G.: Pulmonary gas exchange correlated to clinical signs and lung pathology in horses with chronic bronchiolitis. Equine Vet. J. 1991, 23, 253-260.
- Robinson N. E.: International Workshop on equine chronic airway disease. Equine Vet. J. 2001, 33, 5-19.
- Robinson N. E., Jackson C., Jefcoat A., Berney C., Peroni D., Derksen F. J.: Efficacy of three corticosteroids for the treatment of recurrent airway obstruction (heaves). Equine Vet. J. 2002, 34, 17-22.
- Robinson N. E.: Recurrent airway obstruction (Heaves). International Veterinary Information Service, Ithaca NY. 2001, B0317.1101.
- Rush B. R., Raub E. S., Rhoads W. S., Flaminco M. J., Matson C. J., Hakala J. E., Gillespie J. R.: Pulmonary function in horses with recurrent airway obstruction after aerosol and parenteral administration of beclomethasone dipropionate and dexamethasone, respectively. Am. J. Vet. Res. 1998, 59, 1039-1043.
- Seahorn T. L., Beadle R. E.: Summer pasture-associated obstructive pulmonary disease in horses: 21 cases (1983-1991). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1993, 202, 779-782.
- Seahorn T. L., Groves M. G., Harrington K. S., Beadle R. E.: Chronic obstructive pulmonary disease in horses in Louisiana. J. Am. Vet. Med. Assoc. 1996, 208, 248-251.
- Tasche M. J., Uijen J. H., Bernsen R. M., de Jongste J. C., van der Wouden J. C.: Inhaled disodium cromoglycate (DSGC) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. Thorax. 2000, 55, 913-920.
- Tesarowski D. B., Viel L., McDonnell W. N.: Pulmonary function measurements during repeated environmental challenge of horses with recurrent airway obstruction (heaves). Am. J. Vet. Res. 1996, 57, 1214-1219.
- Thomson J. R., McPherson E. A.: Chronic obstructive pulmonary disease in the horse. Part 2: Therapy. Equine Vet. J. 1983, 15, 207-210.
- Thomson J. R., McPherson E. A.: Effects of environmental control on pulmonary function of horses affected with chronic obstructive pulmonary disease. Equine Vet. J. 1984, 16, 35-38.
- Thomson J. R., McPherson E. A.: Prophylactic effects of sodium cromoglycate on chronic obstructive pulmonary disease in the horse. Equine Vet. J. 1981, 13, 243-246.
- Vandenput S., Istasse L., Nicks B., Lekeux P.: Airborne dust and aeroallergen concentrations in different sources of feed and bedding for horses. Vet. Quarterly. 1997, 19, 154-158.
- Watson E. D., Sweeney C. R., Steensma K. A.: Arachidonate metabolites in bronchoalveolar lavage fluid from horses with and without COPD. Equine Vet. J. 1992, 24, 379-381.
- Woods P. S., Robinson N. E., Swanson M. C., Reed C. E., Broadstone R. V., Derksen F. J.: Airborne dust and aeroallergen concentration in a horse stable under two different management systems. Equine Vet. J. 1993, 25, 208-213.