

# Новый комбинированный препарат мометазона фуруат/формотерола фумарат (Зенхейл) для терапии бронхиальной астмы

**С.Н. Авдеев**

Распространенность бронхиальной астмы (БА) в разных странах мира колеблется от 1 до 18%, что представляет собой глобальную проблему здравоохранения. У многих больных БА отмечается персистирование симптомов заболевания. Наиболее эффективной схемой терапии персистирующей БА любой степени тяжести является комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов. В обзоре литературы приводятся данные клинических исследований нового препарата Зенхейл (мометазона фуруат/формотерола фумарат), продемонстрировавшие снижение числа обострений, улучшение функциональных легочных показателей, контроля над заболеванием и качества жизни, хороший профиль безопасности и переносимости препарата и высокий уровень удовлетворенности пациентов с БА ингаляционным устройством.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, персистирование симптомов, комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов, мометазона фуруат/формотерола фумарат, Зенхейл.

## Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой глобальную проблему здравоохранения – согласно обобщенным данным, распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [1–3]. У многих больных БА отмечается персистирование симптомов заболевания, что заставляет их уменьшать повседневную активность, является причиной низкого качества жизни в целом и может впоследствии приводить к снижению производительности труда и увеличению расходов на здравоохранение [4]. Согласно недавно опубликованным данным перекрестного опроса 2500 больных БА, доля пациентов, которым потребовалось неотложное лечение в связи с БА за последние 12 мес, в 2009 г. практически не отличалась от таковой в 1998 г. (34 vs 36%) [5, 6]. Бронхиальная астма является причиной 250 тыс. смертей в год, при этом показатели смертности слабо коррелируют с распространенностью заболевания [2, 3].

В настоящее время ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения персистирующей БА. В многочисленных исследованиях показано, что ИГКС эффективно уменьшают выраженность симптомов БА, улучшают качество жизни и функцию легких, уменьшают бронхиальную гиперреактивность, угнетают воспаление

в дыхательных путях, снижают частоту и тяжесть обострений и летальность при БА [1].

В крупных, хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) доказано, что комбинация ИГКС и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) у больных с персистирующей БА любой степени тяжести является более эффективной схемой терапии, чем увеличение дозы ИГКС [7–9]. Научное обоснование такой комбинации вытекает из комплементарных эффектов ИГКС и ДДБА: ИГКС повышают экспрессию гена  $\beta_2$ -рецептора и уменьшают потенциал для развития десенситизации  $\beta_2$ -рецептора, в то время как  $\beta_2$ -агонисты активируют неактивные ГКС-рецепторы [10, 11]. Высокая эффективность при БА комбинированной терапии ИГКС и ДДБА послужила предпосылкой к созданию фиксированных комбинаций препаратов. Фиксированные комбинации ИГКС/ДДБА очень удобны для длительного использования, обеспечивают лучший контроль течения БА по сравнению с монотерапией ИГКС [12, 13], являются выгодными с позиции “стоимость–эффективность” [14].

Настоящий обзор посвящен новому препарату Зенхейл, являющемуся фиксированной комбинацией ИГКС и ДДБА.

## Характеристики препарата Зенхейл

Зенхейл (мометазона фуруат/формотерола фумарат) – новый комбинированный препарат, содержащий ИГКС мометазона фуруат (МФ) и ДДБА формотерол (Ф), примене-

**Сергей Николаевич Авдеев** – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Зенхейл (МФ/Ф)

| Предшествующая терапия | Рекомендуемая доза                            | Максимальная рекомендуемая суточная доза |
|------------------------|---|--|
| ИГКС в низких дозах    | 50 мкг МФ/5 мкг Ф: по 2 ингаляции 2 раза/сут  | 200/20 мкг                               |
| ИГКС в средних дозах   | 100 мкг МФ/5 мкг Ф: по 2 ингаляции 2 раза/сут | 400/20 мкг                               |
| ИГКС в высоких дозах   | 200 мкг МФ/5 мкг Ф: по 2 ингаляции 2 раза/сут | 800/20 мкг                               |

ние которого показано для длительной поддерживающей терапии БА в режиме 2 раза в день, в том числе для уменьшения обострений БА, у взрослых пациентов и детей старше 12 лет [15, 16].

Препарат показан пациентам, у которых не удается добиться адекватного контроля заболевания при применении ИГКС и ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия “по потребности”, или пациентам, у которых степень тяжести заболевания требует применения двух видов поддерживающей терапии. Также МФ/Ф может применяться у пациентов, у которых удалось добиться адекватного контроля заболевания при применении ИГКС и ДДБА [15, 16].

Препарат Зенхейл (МФ/Ф) выпускается в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) со встроенным счетчиком доз в трех дозировках: 50/5, 100/5 и 200/5 мкг (в РФ доступны дозы 100/5 и 200/5 мкг) [15, 16]. Рекомендуемые дозы препарата в зависимости от предшествующей терапии представлены в табл. 1.

**Мометазона фураат (МФ)** является синтетическим ИГКС нового поколения с очень высокой липофильностью и очень высокой аффинностью к ГКС-рецепторам по сравнению с прочими ИГКС [17, 18]. Другими достоинствами МФ являются его высокая связь с белками (99%) и очень низкая системная биодоступность (<1%) [18, 19]. Всё это обуславливает низкую системную активность МФ, т.е. его высокую безопасность [19].

**Формотерол (Ф)** является хорошо изученным высоко-селективным  $\beta_2$ -агонистом. Будучи представителем класса ДДБА (т.е. продолжительность его бронхорасширяющего эффекта составляет около 12 ч), он также обладает быстрым началом действия (2–5 мин) [20]. В отличие от другого ДДБА – салметерола, Ф является полным агонистом  $\beta_2$ -рецепторов [21, 22]. Максимальной разрешенной суточной дозой Ф является доза 54 мкг.

## Противовоспалительные эффекты МФ/Ф у пациентов с БА

В исследовании Н. Nolte et al. изучали дозозависимое воздействие МФ/Ф на воспаление дыхательных путей, используя такие маркеры воспаления, как эозинофилы мокроты и оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO) [23]. В исследование включались пациенты с аллергической БА старше 12 лет, имевшие объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) >65% от должной величины и один из следующих критериев:

- 1) повышение ОФV<sub>1</sub> на >12% и на >200 мл в пробе с бронхолитиком;
- 2) вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) >20% от среднего утреннего значения до ингаляции бронходилататоров как минимум в течение 1 нед;
- 3) суточная вариабельность ПСВ >20% от разницы между утренним добронходилатационным и вечерним постбронходилатационным значениями, а также FeNO >30 ppb (частей на миллиард) и эозинофилия мокроты >3% от общего числа клеток.

Исследование имело рандомизированный двойной слепой дизайн с двойным плацебоконтролем и продолжительностью 2 нед. Пациенты были рандомизированы в группы с учетом терапии МФ/Ф в виде ДАИ в дозах 100/10, 200/10 или 400/10 мкг, либо МФ в виде ДАИ в дозе 200 мкг, либо МФ в виде дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) в дозе 200 мкг, либо плацебо (при использовании ДАИ больные выполняли 2 ингаляции в сутки, при использовании ДПИ – 1 ингаляцию в сутки).

В исследование были включены 93 больных БА, из которых 55% ранее принимали ИГКС или ИГКС/ДДБА. Исходный уровень FeNO составлял 54,8–102,6 ppb. Все виды активной терапии привели к снижению уровней FeNO по сравнению с исходным уровнем. Дозы МФ/Ф 100/10, 200/10 и 400/10 мкг вызывали снижение FeNO к 7-му дню терапии на 37,9; 39,7 и 45,6% соответственно. МФ/Ф в дозе 400/10 мкг и МФ (ДПИ) в дозе 200 мкг приводили к более выраженному снижению эозинофилии мокроты, чем плацебо. Число эозинофилов в мокроте снизилось в среднем на 5,9; 6,9 и 7,3% при использовании доз МФ/Ф 100/10, 200/10 и 400/10 мкг соответственно. К концу исследования среднее число эозинофилов в мокроте составило 10% в группах плацебо, 2,2% для МФ/Ф 100/10 мкг, 0,5% для МФ/Ф 400/10 мкг, 1,0% для МФ (ДПИ), 1,7% для МФ/Ф 200/10 мкг и 2,3% для МФ (ДАИ). Снижение эози-

Таблица 2. Дизайн исследований, посвященных изучению клинической эффективности МФ/Ф

| Описание исследования                            | Доза МФ/Ф   | Препараты сравнения  | Количество пациентов | Продолжительность исследования, нед |
|--|---|--|----------------------|-------------------------------------|
| Meltzer E.O. et al., 2012: ИГКС в низкой дозе    | МФ/Ф – 50/5 мкг; 2 ингаляции 2 раза/сут (суточная доза – 200/20 мкг)                              | Ф 5 мкг 2 ингаляции 2 раза/сут<br>МФ 50 мкг 2 ингаляции 2 раза/сут<br>плацебо  | 746                  | 26                                  |
| Nathan R.A. et al., 2010: ИГКС в средней дозе    | МФ/Ф – 100/5 мкг; 2 ингаляции 2 раза/сут (суточная доза – 400/20 мкг)                             | Ф 5 мкг 2 ингаляции 2 раза/сут<br>МФ 100 мкг 2 ингаляции 2 раза/сут<br>плацебо | 781                  | 26                                  |
| Weinstein S.F. et al., 2010: ИГКС в высокой дозе | МФ/Ф – 100/5 мкг и МФ/Ф – 200/5 мкг; 2 ингаляции 2 раза/сут (суточная доза – 400/20 и 800/20 мкг) | МФ 200 мкг 2 ингаляции 2 раза/сут  | 728                  | 12                                  |

нофилов на фоне терапии было более значимым в группе МФ/Ф 400/10 мкг по сравнению с МФ/Ф 100/10 мкг.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано дозозависимое воздействие МФ/Ф на эозинофилы мокроты и FeNO у пациентов с аллергической БА. Противовоспалительное действие МФ/Ф выявлялось уже на 7-й день лечения и имело тенденцию к дальнейшему усилению через 14 дней [23].

### Клиническая эффективность МФ/Ф

Безопасность и эффективность препарата МФ/Ф были изучены в трех рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях в параллельных группах продолжительностью от 12 до 26 нед (табл. 2) [24–26].

В исследования были включены 2255 пациентов в возрасте 12 лет и старше. Пациенты страдали персистирующей БА, не поддающейся контролю при использовании ИГКС в низких, средних и высоких дозах. Исходные значения ОФВ<sub>1</sub> составляли от 66 до 75% от должных величин. В этих исследованиях имелся вводный период продолжительностью 2–3 нед с использованием МФ для достижения уровня контроля БА, соответствующего стандартам, принятым в клинической практике (см. табл. 2) [24–26].

Так как в нашей стране на сегодня доступны дозы МФ/Ф 100/5 мкг и 200/5 мкг, мы рассмотрим исследования, посвященные использованию МФ/Ф в средних и высоких дозах (400/20 и 800/20 мкг/сут соответственно) [25, 26].

В исследовании со средними дозами ИГКС проводилось сравнение МФ/Ф 200/10 мкг 2 раза/сут с плацебо, МФ 200 мкг 2 раза/сут и Ф 10 мкг 2 раза/сут [25], а в исследовании с высокими дозами МФ/Ф в дозах 400/10 мкг 2 раза/сут и 200/10 мкг 2 раза/сут сравнивали с МФ 400 мкг 2 раза/сут [26]. Продолжительность исследований МФ/Ф

со средними и высокими дозами ИГКС составляла 26 и 12 нед соответственно [25, 26]. В исследование с высокими дозами были включены более тяжелые пациенты БА – с плохим контролем БА, с обострениями в предшествующие 12 мес и высоким баллом по опроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire) [26].

В качестве параметров эффективности терапии БА в данных исследованиях оценивали функциональные легочные параметры (ОФВ<sub>1</sub> и его площадь под характеристической кривой за 12 ч (AUC<sub>0-12</sub>), добронходилатационный (trough) ОФВ<sub>1</sub> и пиковую скорость выдоха (ПСВ)), субъективные методы оценки контроля БА (ночные пробуждения и качество жизни), а также частоту обострений БА и время до первого обострения БА [25, 26]. В представленных исследованиях качество жизни у пациентов с БА оценивалось с помощью опросника Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities (AQLQ[S]) [27], а уровень контроля БА – с помощью опросника ACQ [28]. В этих исследованиях

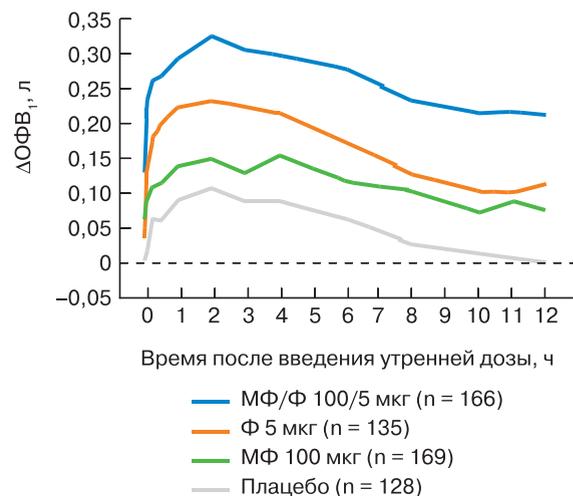
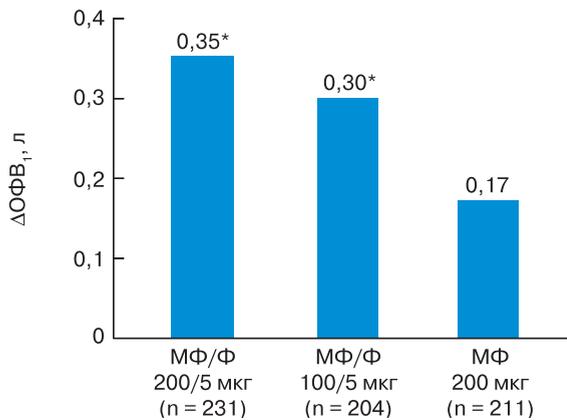


Рис. 1. Динамика изменения ОФВ<sub>1</sub> (по отношению к исходному значению) у пациентов с БА на 12-й неделе терапии при приеме МФ/Ф, МФ, Ф и плацебо (по [25]).



**Рис. 2.** Приращение ОФВ<sub>1</sub> (по отношению к исходному значению стандартизированного измерения на 12-й неделе терапии) у пациентов с БА при приеме МФ/Ф 200/5 мкг, МФ/Ф 100/5 мкг и МФ 200 мкг (по [26]). \*  $p < 0,001$  в сравнении с МФ.

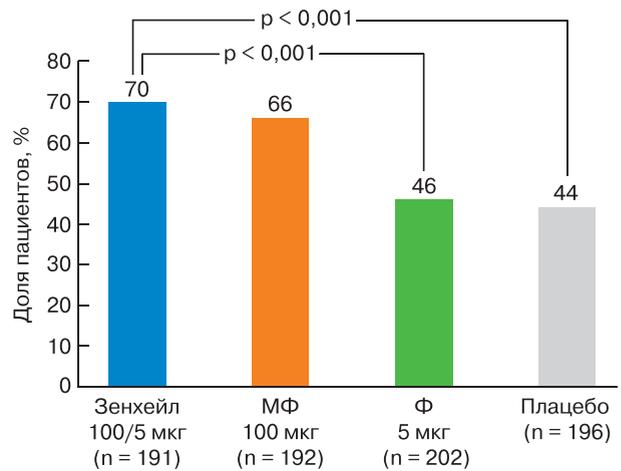
обострение БА определяли как ухудшение контроля заболевания, потребовавшее госпитализации пациентов, неотложной терапии, назначения системных ГКС, снижение ОФВ<sub>1</sub> на 20% или ПСВ на 30% на протяжении двух последовательных дней [25, 26].

В обоих исследованиях серийные функциональные исследования выполнялись до назначения терапии, через 1 и 12 нед и в конце исследования, оценивали ОФВ<sub>1</sub> за 30 мин до очередной дозы препаратов и через 12 ч после ингаляции. Полученные результаты позволяют говорить о том, что МФ/Ф имеет очень быстрое начало действия, а эффект препарата поддерживается в течение 12 ч (рис. 1) [25, 26].

В исследовании со средними дозами улучшение ОФВ<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> было более выраженным при терапии МФ/Ф в сравнении с Ф или плацебо во всех временных точках или более выраженным в сравнении с Ф на 12-й неделе терапии [25]. В исследовании с высокими дозами улучшение ОФВ<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub> на 12-й неделе было более выраженным для двух доз МФ/Ф в сравнении с МФ ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Обе дозы МФ/Ф приводили к быстрому бронходилатационному эффекту (в течение 5 мин), при этом отличия МФ/Ф от МФ по trough ОФВ<sub>1</sub> были достоверными как в 1-й день терапии, так и через 12 нед ( $p < 0,001$ ) [26].

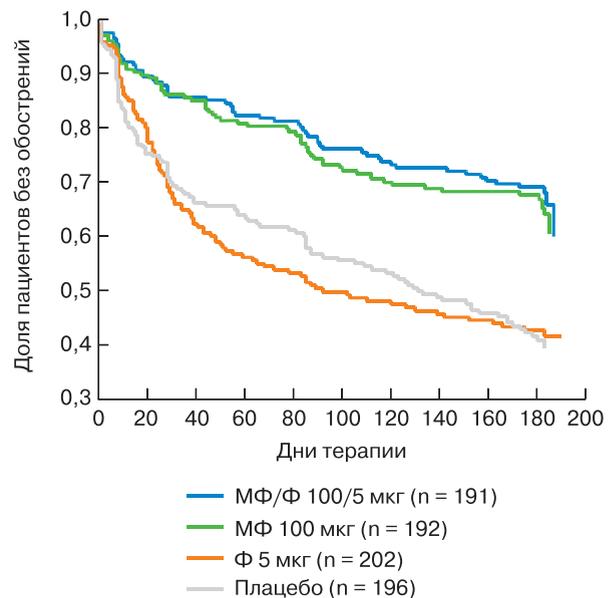
В исследовании со средними дозами МФ/Ф медиана времени до первого обострения БА составила 92 дня для пациентов, принимавших Ф, 131 день для плацебо, но его невозможно было определить для пациентов группы МФ/Ф, так как обострения БА наблюдались у <50% больных. В целом, число обострений было значительно меньше



**Рис. 3.** Уменьшение частоты тяжелых обострений БА (доля пациентов без тяжелых обострений) в течение 26 нед при приеме МФ/Ф, МФ, Ф и плацебо (по [25]).

у пациентов, принимавших МФ/Ф или МФ, в сравнении с пациентами, принимавшими Ф или плацебо ( $p < 0,05$ ) (рис. 3, 4).

Обострения БА реже всего происходили у пациентов группы МФ/Ф (3%); различие было достоверным между группами МФ/Ф и Ф и плацебо (15 и 17% соответственно;  $p < 0,05$ ), но не было выявлено достоверных различий между группами МФ/Ф и МФ (5,2%) [25]. В исследовании с высокими дозами ИГКС у пациентов, принимавших МФ/Ф 400/10 мкг и МФ/Ф 200/10 мкг, было достоверно меньше обострений БА, чем у пациентов, принимавших МФ [26].



**Рис. 4.** Время до первого тяжелого обострения БА при приеме МФ/Ф, МФ, Ф и плацебо (по [25]).

В исследовании средних доз МФ/Ф терапия комбинированным препаратом приводила к значительному уменьшению симптомов БА в сравнении с Ф или плацебо ( $p < 0,05$ ) [25]. В конце периода исследования больные в группах терапии МФ/Ф и МФ отмечали меньше ночей с пробуждениями в сравнении с Ф или плацебо ( $p < 0,05$ ) [25]. Кроме того, терапия МФ/Ф приводила к значительному уменьшению потребности в терапии короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА) в сравнении с Ф или плацебо ( $p < 0,05$ ) [25]. Повышение использования КДБА согласуется с известными опасениями о рисках монотерапии ДДБА при БА. В исследовании высоких доз обе дозы МФ/Ф привели к значительному уменьшению симптомов БА по сравнению с МФ ( $p < 0,001$ ). Число ночей с пробуждениями также было достоверно меньше при терапии МФ/Ф по сравнению с МФ ( $p < 0,05$ ).

В исследовании средних доз МФ/Ф комбинированная терапия приводила к значительному и клинически значимому улучшению качества жизни по шкале AQLQ(S) и контролю БА по опроснику ACQ в сравнении с плацебо и Ф ( $p < 0,05$ ). В то же время терапия МФ не приводила к достоверным отличиям от плацебо по изменениям показателей ACQ или AQLQ(S) [25]. В исследовании высоких доз МФ/Ф исходно были отмечены очень высокие значения по шкале ACQ ( $\geq 1,83$  балла), что указывало на плохой контроль БА, и по шкале AQLQ(S) ( $\geq 5,0$ ) – низкое качество жизни пациентов. Терапия МФ/Ф привела к значительному улучшению контроля БА по опроснику ACQ в сравнении с МФ. Во всех группах терапии наблюдалось улучшение показателей по шкале AQLQ(S), но не было отмечено значительных различий между группами терапии [26].

### Безопасность и переносимость терапии МФ/Ф

Безопасность терапии МФ/Ф оценивалась в клинических исследованиях длительностью от 12 нед до 1 года, которые продемонстрировали, что комбинированный препарат МФ/Ф хорошо переносится пациентами и риск развития нежелательных явлений (НЯ) невысок. В каждом исследовании проводился мониторинг лабораторных параметров, витальных показателей и ЭКГ. Большинство НЯ, отмеченных при терапии МФ/Ф, были оценены как легкие–среднетяжелые и очень редко требовали прекращения терапии вследствие развития НЯ [25, 26, 29].

Наиболее частыми НЯ при назначении средних доз были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит

и головная боль [25]. Среди НЯ, обусловленных высокими дозами, чаще всего отмечают назофарингит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей и головную боль [26]. В обоих исследованиях частота развития каждого из НЯ была  $< 1\%$ , на долю локальных НЯ, связанных с терапией ИГКС, таких как кандидоз и дисфония, приходилось 0,5–0,8% от всех случаев. Не было представлено ни одного случая НЯ, связанных с изменениями ЭКГ [25, 26].

В многоцентровом исследовании длительностью 52 нед пациенты с БА ( $n = 404$ , в возрасте  $\geq 12$  лет с анамнезом БА  $\geq 12$  мес) были рандомизированы на параллельные группы терапии: 1) терапия МФ/Ф 200/10 мкг 2 раза/сут; 2) терапия МФ/Ф 400/10 мкг 2 раза/сут; 3) терапия флутиказона пропионатом/салметеролом (ФП/С) 250/50 мкг 2 раза/сут; 4) ФП/С 500/50 мкг 2 раза/сут [29]. Исследование безопасности включало оценку НЯ, офтальмологические тесты, физикальный осмотр, витальные признаки и ЭКГ. Большинство выявленных НЯ были легкими–среднетяжелыми, а их распределение было равномерным между группами пациентов. Тяжелые или жизнеугрожающие НЯ были выявлены только в 2 случаях (пневмония и снижение уровня сознания при приеме МФ/Ф 200/10 и выраженное психомоторное возбуждение при приеме ФП/С 500/50). Не было отмечено летальных случаев или интубаций трахеи. Дисфония чаще всего регистрировалась у пациентов, получавших МФ/Ф 100/5 мкг (у 7 из 141 пациента; 5%) и МФ/Ф 200/5 мкг (у 4 из 130 пациентов; 3,1%). Клинически значимых изменений общего и биохимического анализов крови или ЭКГ не наблюдалось.

У 5 пациентов (у 4 в группе МФ/Ф 400/10 и у 1 в группе ФП/С 250/50) были отмечены окулярные НЯ, которые, возможно, были связаны с проводимой терапией (патология хрусталика – 3, снижение зрения – 1, глаукома – 1). Случаев развития задней подкапсульной катаракты зарегистрировано не было. Во всех группах терапии было отмечено снижение уровней кортизола плазмы на 26-й и 52-й неделях терапии, за исключением группы МФ/Ф 200/10 на 52-й неделе ( $p = 0,076$ ) [29].

### Удовлетворенность пациента ингаляционным устройством

Особенностью ДАИ, используемого с МФ/Ф, является встроенный счетчик доз. В открытом многоцентровом исследовании у пациентов старше 12 лет с персистирующей БА или ХОБЛ в течение 4 нед изучали мнение больных по поводу ДАИ МФ/Ф [30]. В исследовании использовался

опросник, который позволил получить данные об удовлетворенности пациента ингаляционным устройством, его простотой использования, качеством и потенциалом для использования данного ДАИ в дальнейшей терапии БА.

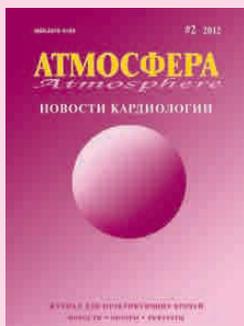
В исследование были включены 272 больных в возрасте 12–92 лет (средний возраст 47 лет; 82% с БА и 18% с ХОБЛ). Несмотря на то что исходно большинство пациентов (52%) были удовлетворены предыдущим ингаляционным устройством, дополнительно 30% больных высказались положительно о пользе счетчика доз при использовании ДАИ с МФ/Ф. Около 90% пациентов отметили, что счетчик доз облегчает использование ингаляционного устройства, и большинство больных (>80%) высоко оценили качество ДАИ с МФ/Ф [30].

### Заключение

Проведенные клинические исследования продемонстрировали, что терапия новым комбинированным препаратом МФ/Ф (Зенхейл) у пациентов с БА приводит к снижению числа обострений, улучшению функциональных легочных показателей, контролю над заболеванием и качества жизни. Хороший профиль безопасности и переносимости МФ/Ф был показан во всех проведенных клинических исследованиях. Подавляющее большинство пациентов считают, что ДАИ со встроенным счетчиком доз, применяемый с МФ/Ф, является удобным и простым для использования.

### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2012). <http://www.ginasthma.org>
2. Bateman E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 143.
3. Masoli M. et al. // Allergy. 2004. V. 59. P. 469.
4. Weiss K.B. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 106. P. 493.
5. Asthma Insight and Management (2009). <http://www.takingaimatasthma.com/survey-results.html>
6. Fuhlbrigge A.L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1044.
7. Shrewsbury S. et al. // BMJ. 2000. V. 320. P. 1368.
8. Pauwels R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 1405.
9. O'Byrne P.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 1392.
10. Barnes P.J. // Respir. Med. 2001. V. 95. Suppl. B. P. S12.
11. Roth M. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 18. Suppl. 31. P. 437s.
12. Bateman E.D. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
13. Gibson P.G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2007. V. 119. P. 344.
14. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 182.
15. Berger W.E. // Expert Rev. Respir. Med. 2011. V. 5. P. 739.
16. Frampton J.E. // Drugs. 2012. V. 72. P. 1229.
17. Derendorf H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 101. P. S440.
18. Karpel J.P., Nelson H. // Curr. Med. Res. Opin. 2007. V. 23. P. 2897.
19. Tan R.A., Corren J. // Ther. Clin. Risk Manag. 2008. V. 4. P. 1201.
20. van Noord J.A. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. P. 1346.
21. van Veen A. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 6. P. 153.
22. Palmqvist M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 244.
23. Nolte H. et al. // Respir. Med. 2013. V. 107. P. 656.
24. Meltzer E.O. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 39. P. 279.
25. Nathan R.A. et al. // Allergy Asthma Proc. 2010. V. 31. P. 269.
26. Weinstein S.F. et al. // Allergy Asthma Proc. 2010. V. 31. P. 280.
27. Juniper E.F. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 287.
28. Nathan R.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2004. V. 113. P. 59.
29. Maspero J.F. et al. // J. Asthma. 2010. V. 47. P. 1106.
30. Weinstein C. et al. // Respir. Med. 2011. V. 105. P. 979. ●



Продолжается подписка  
на научно-практический журнал

## “АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51