

Беклометазон в форме дозированного аэрозольного ингалятора Легкое Дыхание в терапии бронхиальной астмы

С.Н. Авдеев

Ингаляционные глюкокортикостероиды и способы их доставки

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами выбора в терапии персистирующей бронхиальной астмы (БА) [1]. С пониманием центральной роли воспалительного процесса в патогенезе БА изменились подходы к назначению ИГКС: в настоящее время они рекомендованы как препараты первой линии для всех степеней тяжести БА начиная с легкой персистирующей [2, 3].

Многочисленные исследования доказали способность ИГКС подавлять воспалительный процесс в дыхательных путях (ДП) и предотвращать развитие структурных изменений (фиброз, гиперплазия гладких мышц и др.), наступающих в результате хронического воспаления [4–6]. Эффективность ИГКС подтверждается уменьшением симптомов и частоты обострений БА, улучшением функциональных легочных показателей, уменьшением бронхиальной гиперреактивности, снижением потребности в приеме бронхорасширяющих препаратов быстрого действия, а также улучшением качества жизни больных [7, 8]. У больных стероидозависимой БА терапия ИГКС позволяет отменить системные глюкокортикостероиды (ГКС) либо уменьшить их дозу [9]. Получены доказательства, что использование ИГКС ассоциировано со снижением риска смерти от БА [10].

К наиболее изученным и часто используемым ИГКС относятся беклометазона дипропионат (БДП), будесонид и флутиказона пропионат (ФП) [1]. Эффективность ИГКС зависит не только от свойств лекарственного вещества, но и от особенностей ингаляционного устройства. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать депозицию большой фракции препарата в нижних ДП, быть достаточно простым в использовании, надежным и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых формах заболевания [11]. К основным типам ингаляционных систем относятся дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), порошковые ингаляторы и небулайзеры.

ДАИ являются наиболее распространенными в мире системами доставки лекарственных аэрозолей. Достоинствами ДАИ служат удобство, портативность, быстрота ис-

пользования и низкая стоимость [11]. Доза препарата, высвобождаемая из ДАИ, мало подвержена вариациям, т.е. хорошо воспроизводится. Доля ДАИ среди всех ингаляционных систем достигает 68–80% [12], а общий мировой объем производства ДАИ составляет не менее 500 млн. упаковок в год [13].

Среди многочисленных форм ИГКС, имеющих сегодня на фармацевтическом рынке, важное место занимает БДП в форме ДАИ Легкое Дыхание – Беклазон Эко Легкое Дыхание (БЭЛД). БЭЛД обладает следующими важными особенностями: этот ДАИ не содержит фреона, активируется вдохом больного и создает ультрамелкодисперсный аэрозоль со средним размером частиц около 1 мкм.

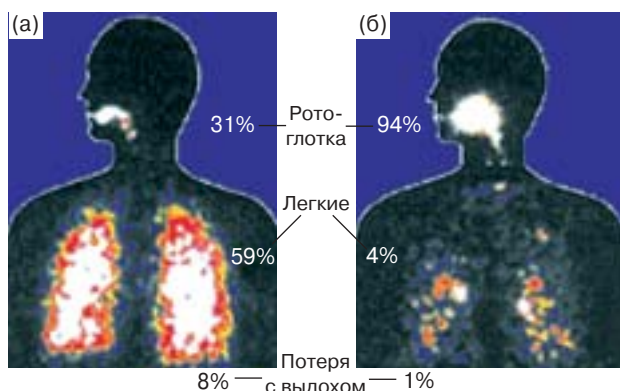
Бесфреоновые ДАИ

Высвобождение дозы лекарства из ДАИ происходит в результате эксплозивной генерации гетеродисперсного аэрозоля активного вещества внутри струи пропеллента [14]. В качестве пропеллента для ДАИ должен использоваться газ, который может под действием высокого давления быть переведен в жидкое состояние даже при комнатной температуре. Этот газ не должен быть токсичным и неприятным по органолептическим свойствам. Газ также должен обладать заданными характеристиками: определенной плотностью, химической стабильностью, способностью поддерживать стабильные суспензии или растворы активного лекарственного препарата [14].

В течение 40 лет в качестве пропеллента для ДАИ применялся фреон – хлорфторуглерод (ХФУ), который отвечал всем приведенным условиям. Однако этот газ оказывает повреждающее действие на озоновый слой атмосферы и может быть причиной глобального потепления климата. Последствиями разрушения озонового слоя являются нарушения экосистем Земли, а также повышение риска рака кожи, катаракты и подавление иммунной системы человека [15].

Кроме того, фреон при использовании в ДАИ в течение короткого отрезка времени создает высокоскоростное “облако” аэрозоля (скорость >30 м/с). Высокая скорость аэрозоля приводит к массивной депозиции препарата на задней стенке глотки (около 80% от отмеренной дозы), в то

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



Распределение частиц аэрозоля БДП (% от отмеренной дозы) в дыхательных путях: а – ультрамелкодисперсный аэрозоль БДП с пропеллентом ГФА (размер частиц 1,1 мкм); б – “обычный” аэрозоль БДП с пропеллентом ХФУ (размер частиц 3,5 мкм).

время как легочная депозиция обычно не превышает 10% (около 10% дозы остается в ингаляторе) [16]. Другим недостатком, связанным с пропеллентом ХФУ, служит низкая температура аэрозоля (до -30°C), что может при контакте с мягким нёбом приводить к рефлекторному прерыванию вдоха (эффект холодного фреона). Поэтому в настоящее время одним из главных требований к ингаляционным системам является отсутствие в них ХФУ [17].

Для замены ХФУ в ДАИ были предложены другие пропелленты – гидрофторалканы (ГФА, чаще используется ГФА-134а) [18]. ГФА в отличие от ХФУ не содержат хлора и не вызывают разрушения озонового слоя атмосферы [14, 19]. Достоинством бесфреоновых ДАИ служит создание низкоскоростного “облака” аэрозоля с более комфортной температурой, что сопровождается меньшей депозицией препарата в ротоглотке. Бесфреоновые ДАИ лишены и такого недостатка фреонсодержащих ДАИ, как “потеря дозы”, и могут функционировать даже при низких температурах окружающей среды [18].

Ультрамелкодисперсные аэрозоли

Эффективность ингаляционной доставки препарата в ДП зависит от множества факторов, важнейшим из которых служит размер частиц лекарственного аэрозоля. Для ингаляционной терапии БА представляют интерес частицы размерами <5 мкм – респираторные частицы. Чем меньше размер частиц, тем дистальнее в ДП происходит их депозиция [20].

Технология производства бесфреоновых ДАИ с наполнителем ГФА развивалась в двух направлениях. В одном из них стремились к сохранению характеристик фреонсодержащих аэрозолей (в том числе и по размерам ингаляционных частиц), что позволило провести переход ДАИ с пропеллента ХФУ на ГФА при соотношении доз препаратов 1 : 1 (примером является технология Модулит) [21]. Во втором случае переход на пропеллент ГФА привел к значительному уменьшению размеров частиц аэрозоля БДП

(до 1,1 мкм против 3,5 мкм у ХФУ-БДП), поэтому такой аэрозоль называют ультрамелкодисперсным [22].

Воспаление при БА в основном локализуется в малых (периферических или ацинарных) ДП [23], а один из способов улучшить ингаляционную доставку лекарственных препаратов к периферическим ДП – уменьшить размеры частиц аэрозоля [24]. Так, при использовании БДП в виде ДАИ-ГФА легочная депозиция у больных БА достигает 59% от отмеренной дозы по сравнению с 4% в случае фреонсодержащего ДАИ БДП (рисунок) [25]. Сцинтиграфические исследования продемонстрировали не только повышение легочной депозиции ИГКС более 50%, но и преимущественно периферическое распределение препарата в ДП у здоровых добровольцев и больных БА [26–28]. Сравнительные исследования на основе спирометрических данных показали, что для обеспечения контроля БА достаточной дозы БДП в виде ДАИ-ГФА в 2–2,6 раза меньше, чем в случае ДАИ-ХФУ [29–35], и при этом практически не наблюдается системных нежелательных эффектов терапии (при условии, что доза ультрамелкодисперсного БДП не превышает 800 мкг/сут) [36].

В нескольких исследованиях оценивали влияние ДАИ БДП-ГФА на малые ДП [29, 33, 37–40]. Было отмечено повышение конечно-экспираторных потоковых показателей при добавлении БДП-ГФА к обычной дозе ИГКС у больных с плохо контролируемой БА [37], а также у больных БА, которым впервые был назначен ИГКС (БДП-ГФА) [33]. При использовании компьютерной томографии высокого разрешения было показано, что выраженность “воздушных ловушек” была меньше при терапии БДП-ГФА, чем при лечении БДП-ХФУ [40].

Возможной причиной такого эффекта БДП-ГФА служит его преимущественное действие на ацинарную часть ДП. Методом, позволяющим различить ацинарные и кондуктивные ДП, является метод множественного вымывания азота (МВА) [41, 42]. С помощью этого метода изучали функцию ацинарных и кондуктивных ДП у больных БА и оценивали их ответ на ингаляцию ультрамелкодисперсного БДП-ГФА [43]. В исследование было включено 30 стабильных больных БА с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) 27–108% от должного. Функция ацинарных и кондуктивных ДП оценивалась при помощи метода МВА исходно (на фоне терапии будесонидом с помощью порошкового ингалятора) и после перевода больных на ДАИ БДП-ГФА. При переходе на ультрамелкодисперсный аэрозоль БДП улучшение функции ацинарных ДП наблюдалось только у больных с исходно нарушенными показателями ацинарных ДП ($n = 16$), причем улучшение коррелировало с исходной степенью их гетерогенности ($r = -0,67$; $p = 0,007$). Несмотря на то что в начале исследования у всех больных были выявлены нарушения не только ацинарных, но и кондуктивных ДП, на фоне терапии БДП-ГФА не произошло улучшения их функции. Таким образом, именно больные БА с нарушениями со стороны ацинарных ДП наилучшим образом отвечают на терапию

ультрамелкодисперсным БДП. Это требует изучения функции ацинарных ДП для выделения группы больных, у которых данный препарат будет обладать наибольшими преимуществами перед другими ИГКС.

ДАИ, активируемые вдохом

Одним из основных недостатков классических ДАИ является сложность проведения ингаляции, а именно координации вдоха и высвобождения аэрозоля [44]. По данным метаанализа [45] неадекватно используют ДАИ от 8 до 54% всех больных БА. Между тем у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля легочная депозиция препарата в 3 раза выше, чем у больных с неадекватной техникой использования ДАИ (18,6 и 7,2% от отмеренной дозы) [46]. Обучение больных помогает значительно улучшить технику ингаляции, хотя до 20% всех пациентов не способны правильно пользоваться ДАИ даже после адекватного обучения. Озабоченность вызывает тот факт, что даже медицинский персонал часто допускает ошибки при демонстрации ингаляционной техники.

Для преодоления проблемы координации были созданы **ДАИ, активируемые вдохом** (ДАИ-АВ), – примером данных систем являются устройства Autohaler и Easi-Breathe (зарегистрирован в России под названием **Легкое Дыхание**). В ДАИ-АВ функционирует пружинный механизм, который взводится либо открытием колпачка (Легкое Дыхание), либо поднятием специального рычажка (Autohaler), и в ответ на инспираторный поток происходит высвобождение дозы препарата [47, 48]. Так как для активации ДАИ-АВ достаточно низкой скорости инспираторного потока (20 и 30 л/мин), эти ингаляторы могут использовать даже пациенты с тяжелой обструкцией ДП – когда их инспираторный поток недостаточен для применения других ингаляционных устройств [48]. ДАИ-АВ обеспечивают в 2 раза большую легочную депозицию препаратов (18–21% от отмеренной дозы) по сравнению с обычными ДАИ [46].

Клинические исследования показали, что больные очень быстро обучаются технике ингаляции с помощью ДАИ-АВ [49]. В рандомизированном исследовании [50] оценивали технику использования больными различных ингаляционных устройств, а также изучали влияние постоянного применения ингаляторов на технику ингаляций и предпочтения пациента. В исследование было включено 100 больных с обструктивными заболеваниями легких, которым были даны инструкции по применению 7 различных ингаляционных устройств. Лучшая техника ингаляций наблюдалась при использовании ДАИ-АВ Легкое Дыхание и ДАИ-АВ Autohaler – 91% больных продемонстрировали хорошую технику их применения. Техника использования обычных ДАИ была на последнем месте – только 79% больных показали хорошую технику ингаляций, несмотря на то, что эти ингаляторы назначаются наиболее часто. При анализе предпочтений пациентов наиболее популярным оказался ингалятор Легкое Дыхание. Назначение больному того ингаляционного устройства, которое он предпочитает,

увеличивает стоимость терапии, но может улучшить эффективность лечения и таким образом стать экономически более выгодным при длительном применении.

В ретроспективном исследовании реальной практики сравнивали клиническую эффективность ИГКС в виде ДАИ-АВ и традиционных ДАИ у 5556 больных БА (5250 человек использовали ДАИ, а 306 – ДАИ-АВ Легкое Дыхание) [51]. Критериями служили количество выписываемых лекарств и потребность в различных видах медицинской помощи в течение 12 мес. Группы пациентов, получавшие ДАИ или ДАИ-АВ, достоверно не различались по средней дозе ИГКС (661 против 692 доз на 1 пациента в год). При этом контроль БА у больных, получавших ИГКС с помощью ДАИ-АВ Легкое Дыхание, был значительно лучше по сравнению с пациентами, использовавшими традиционный ДАИ. Среднее число выписанных рецептов на ингаляционные β_2 -агонисты, пероральные ГКС и антибиотики оказалось меньше у больных, принимавших ДАИ-АВ. Наименьшие различия наблюдались у детей: на фоне приема ДАИ-АВ Легкое Дыхание за год было выписано на 88% меньше пероральных ГКС, чем в группе ДАИ (у взрослых – на 51% меньше). У детей, получавших ДАИ-АВ Легкое Дыхание, также достоверно реже требовалось применение антибиотиков (на 68%) и β_2 -агонистов (на 18%). Пациенты, получавшие ДАИ-АВ Легкое Дыхание, достоверно реже обращались к врачу по поводу БА, а также инфекций верхних и нижних дыхательных путей (у детей последний показатель был на 35% меньше, $p = 0,001$).

Таким образом, улучшение доставки препарата в легкие и повышение комплайенса к терапии, достигаемые при использовании ДАИ-АВ Легкое Дыхание, могут повысить эффективность терапии ИГКС у больных БА.

Клиническая эффективность БЭЛД

Изучению эффективности БДП в форме ДАИ Легкое Дыхание у больных БА были посвящены несколько клинических исследований, проведенных в России.

Сравнение бесфреонового и фреонсодержащего препаратов БДП в виде ДАИ-АВ Легкое Дыхание проводилось при соотношении доз 1 : 1,5 у больных среднетяжелой и тяжелой БА ($n = 40$) [52]. Также сравнивалась эффективность бесфреонового БДП (Беклазон Эко Легкое Дыхание) и ФП (ДАИ) при соотношении доз 1 : 1. На первом этапе исследования для стабилизации течения БА больным назначали фреонсодержащий БДП (Беклазон Легкое Дыхание) в дозе 1500 мкг/сут или ФП в дозе 1000 мкг/сут. Если через 3 мес терапии состояние больного соответствовало критериям хорошо контролируемой БА, пациента переводили на бесфреоновый БДП (БЭЛД) в дозе 1000 мкг/сут; продолжительность лечения БЭЛД составляла 3 мес. В ходе исследования у больных отмечалось улучшение функциональных показателей и снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия. При переходе больных с ФП в дозе 1000 мкг/сут на терапию БЭЛД в той же дозе у большинства пациентов отмечался прирост функциональных показате-

телей. Переносимость изучаемых препаратов была хорошей, нежелательных эффектов отмечено не было. Таким образом, исследование показало равную клиническую эффективность бесфреонового и фреонового препаратов БДП при соотношении доз 1 : 1,5, а также бесфреонового ингалятора Беклазон Эко Легкое Дыхание и ФП при соотношении доз 1 : 1.

В исследовании [53] изучалась клиническая эффективность ультрамелкодисперсного бесфреонового БДП в форме обычного ДАИ и ДАИ-АВ Легкое Дыхание (Беклазон Эко и Беклазон Эко Легкое Дыхание) и немелкодисперсного бесфреонового БДП (беклоджет) при соотношении доз 1 : 2. В исследование были включены 120 больных БА тяжелого и среднетяжелого течения. Свыше 75% больных на момент включения в исследование принимали ИГКС (средняя доза в группах беклоджета и Беклазона – 542 и 641 мкг/сут в пересчете на БДП). Больные в течение 12 нед получали терапию БДП: при среднетяжелой БА – Беклазон Эко 500 мкг/сут либо беклоджет 1000 мкг/сут, при тяжелой БА – Беклазон Эко Легкое Дыхание 750 мкг/сут либо беклоджет 1500 мкг/сут. К концу исследования в группах Беклазона и беклоджета ОФВ₁ вырос в среднем на 18 и 20%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – на 11 и 21%, максимальный среднеекспираторный поток – на 26 и 24%. Выраженность дневных симптомов уменьшилась на 1,6 и 1,3 балла соответственно, ночных симптомов – на 1 балл в обеих группах, потребность в β_2 -агонистах – на 3,1 и 3,4 дозы в сутки. Отмечено также значительное улучшение качества жизни больных (без различий между группами). Сравнимые препараты хорошо переносились больными, число нежелательных эффектов было невелико и практически не различалось между группами. Таким образом, ультрамелкодисперсные препараты БДП (Беклазон Эко и Беклазон Эко Легкое Дыхание) по своей клинической эффективности сравнимы с препаратами немелкодисперсного бесфреонового БДП (беклоджет) при соотношении доз 1 : 2.

В рандомизированном открытом проспективном исследовании проводилось сравнение клинической эффективности равных доз БДП (Беклазон Эко Легкое Дыхание) и ФП в виде ДАИ [54]. После вводного периода больные получали в течение 4 нед либо БЭЛД в дозе 500–1000 мкг/сут, либо ФП в тех же дозах с последующей сменой препаратов еще на 4 нед. В исследование были включены 26 больных со среднетяжелой/тяжелой БА, средний ОФВ₁ 51,2% от должного. На момент включения в исследование 7 пациентов (26,9%) не получали ИГКС, ни один больной не получал системных ГКС. Через 4 нед терапии в обеих группах достоверно улучшились показатели бронхиальной проходимости, снизилась потребность в β_2 -агонистах короткого действия и улучшилось качество жизни. После смены препаратов этот эффект сохранялся без дальнейшего существенного прироста. Таким образом, исследование показало равную клиническую эффективность БЭЛД и ФП в равных дозах.

Относительно недавно были представлены результаты российского многоцентрового открытого проспективного исследования БАЗИС [55]. В него были включены 11 853 больных персистирующей БА легкой и средней тяжести, которые в течение 2 мес принимали БЭЛД. До включения в исследование 44% пациентов не получали терапию ИГКС. Остальные пациенты получали терапию ИГКС в ДАИ и были переведены на ДАИ-АВ Легкое Дыхание. Суточная доза БЭЛД варьировала от 100 до 1500 мкг/сут, чаще назначались дозы 500 мкг/сут (35,8%) и 1000 мкг/сут (25,3%). На фоне терапии БЭЛД улучшились функциональные показатели: ОФВ₁ вырос с 74,2 до 85,4% от должного ($p < 0,001$), ФЖЕЛ – с 82,1 до 89,8% ($p < 0,001$). Уменьшились дневные симптомы БА (кашель, заложенность в груди, одышка), к моменту окончания исследования не было дневных симптомов у 77,7% больных, а ночных – у 95,3%. Также на фоне приема БЭЛД у пациентов уменьшилась потребность в β_2 -агонистах короткого действия: большинство больных использовали их не чаще 2 раз в день, а 48,1% пациентов смогли отказаться от их использования. Все пациенты показали правильную технику ингаляции и высокий комплаинс к терапии БЭЛД. Таким образом, исследование показало, что перевод пациентов с ДАИ на ДАИ-АВ Легкое Дыхание повышает эффективность базисной терапии пациентов с БА благодаря более высокой легочной депозиции и простой технике ингаляции.

Заключение

Беклазон Эко Легкое Дыхание не содержит фреона, отвечая современным требованиям экологической безопасности. Благодаря этому ингалятор создает низкоскоростное “облако” аэрозоля, что уменьшает депозицию БДП в ротоглотке и риск местных нежелательных эффектов. Средний размер аэрозольных частиц, создаваемых БЭЛД, составляет около 1 мкм – при использовании такого ультрамелкодисперсного аэрозоля значительно повышается легочная депозиция БДП и улучшается функция малых дыхательных путей.

Устройство Легкое Дыхание активируется вдохом больного, что улучшает технику ингаляции. Для активации ингалятора Легкое Дыхание достаточно низкой скорости вдоха, что позволяет использовать его даже у пациентов с тяжелой бронхиальной обструкцией. У больных, получающих ИГКС с помощью ДАИ-АВ Легкое Дыхание, отмечено значительное улучшение контроля БА.

По данным российских исследований БЭЛД у больных БА сравним по клинической эффективности с немелкодисперсными препаратами ИГКС, причем равный клинический эффект достигался при более низких дозах БЭЛД: по сравнению с немелкодисперсным БДП отношение доз составляло 1 : 1,5–2, по сравнению с ФП – 1 : 1. Во всех исследованиях был отмечен хороший профиль безопасности Беклазона Эко Легкое Дыхание, а также высокий комплаинс больных при его использовании.

Список литературы

- Global Initiative for Asthma. Pocket guide for asthma management and prevention (Updated 2006) // www.ginasthma.com
- Barnes P.J. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 157. P. S1.
- Peters S.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 2027.
- Djukanovic R. et al. // Amer. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. P. 669.
- Wilson J.W. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 149. P. 86.
- Keatings V.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 542.
- Haahtela T. et al. // N. Engl. J. Med. 1991. V. 325. P. 388.
- Nelson H.S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 103. P. 267.
- Broder I. et al. // CMAJ. 1987. V. 136. P. 129.
- Suissa S. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 343. P. 332.
- Rau J.L. // Respir. Care. 2005. V. 50. P. 367.
- Woodcock A. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. Suppl. D. P. S9.
- Tansey T. // Br. J. Clin. Pract. Suppl. 1997. V. 89. P. 22.
- Tashkin D.P. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 101. P. S409.
- Matthys H. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. № 41. P. 29.
- Newman S.P. et al. // Thorax. 1984. V. 39. P. 935.
- Hendeles L. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 1344.
- June D. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. № 41. P. 32.
- Hayman G. // Br. J. Clin. Pract. Suppl. 1995. V. 49. P. 2.
- Task Group on Lung Dynamics // Health Physics. 1966. V. 12. P. 173.
- Brambilla G. et al. // Int. J. Pharm. 1999. V. 186. P. 53.
- Lipworth B.J. // Respir. Med. 2000. V. 94. Suppl. D. P. S13.
- Tulic M.K., Hamid Q. // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 23. P. 347.
- Leach C.L. // Respir. Care. 2005. V. 50. P. 1201.
- Leach C.L. // Respir. Med. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 3.
- Leach C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1346.
- Leach C.L. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 510.
- Leach C. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. S250.
- Worth H. et al. // Respiration. 2001. V. 68. P. 517.
- Reichel W. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. P. 100.
- Ederle K. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2003. V. 7. P. 45.
- Davies R.J. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 23.
- Hampel F. et al. // J. Asthma. 2000. V. 37. P. 389.
- Fireman P. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. P. 557.
- Fowler S.J. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. V. 109. P. 929.
- Lipworth B.J. // Respir. Med. 2000. V. 94. Suppl. D. P. S21.
- Thongngarm T. et al. // J. Asthma. 2005. V. 42. P. 257.
- Molimard M. et al. // Respir. Med. 2005. V. 99. P. 770.
- Busse W.W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. 1215.
- Goldin J.G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. P. S258.
- Verbanck S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 1545.
- Verbanck S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 414.
- Verbanck S. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. V. 118. P. 340.
- Crompton G.K. // Eur. J. Respir. Dis. 1982. V. 63. Suppl. 119. P. 101.
- Cochrane M.G. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 542.
- Newman S.P. et al. // Thorax. 1991. V. 46. P. 712.
- Hardy J.G. et al. // Int. J. Pharmaceut. 1996. V. 142. P. 129.
- Fergusson R.J. et al. // Eur. Respir. J. 1991. V. 4. P. 172.
- Crompton G., Duncan J. // Practitioner. 1989. V. 233. P. 268.
- Lenney J. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. P. 496.
- Price D. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. P. 12.
- Овчаренко С.И. и др. // Пульмонология. 2004. № 3. С. 76.
- Белевский А.С. и др. // Пульмонология. 2005. № 5. С. 80.
- Визель А.А. и др. // Пульмонология. 2007. № 1. С. 74.
- Ильина Н.И. // Consilium Medicum. Прилож. "Пульмонология". 2007. С. 29.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.
Подписной индекс 20832.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.