

Комбинированная бронхолитическая терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией

К.А. Зыков, О.Ю. Агапова

В настоящее время болезни органов дыхания занимают 4-е место среди причин смерти в России [1]. Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), составляет 9,3 на 1 тыс. населения среди мужчин и 7,3 на 1 тыс. населения среди женщин старше 40 лет [2, 3]. По прогнозам ВОЗ, за период 1990–2020 годов ХОБЛ по показателю смертности переместится с 6-го на 3-е место, по показателю заболеваемости – с 12-го на 5-е [2]. В России, по данным официальной статистики, примерно 1 млн. больных ХОБЛ. Однако эти данные не отражают истинной картины, так как в реальной клинической практике диагностируются в основном тяжелые формы заболевания. По данным Российского респираторного общества, в России в настоящее время число больных ХОБЛ составляет приблизительно 11 млн.

В соответствии с современными представлениями, ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить и которое характеризуется персистирующим ограничением воздушного потока, обычно прогрессирующим, ассоциированным с усиленным воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на раздражающие частицы или газы. При этом указывается, что обострения ХОБЛ и коморбидные состояния вносят немалый вклад в тяжесть течения ХОБЛ у некоторых пациентов [3]. Это утверждение абсолютно справедливо, так как в крупных эпидемиологических исследованиях установлено, что ХОБЛ характеризуется системными проявлениями, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–3 раза, ассоциирована с увеличением смертности при диабете на 40% и при артериальной гипертензии (АГ) – на 54% [4, 5].

Лаборатория пульмонологии НИМСИ Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Кирилл Алексеевич Зыков – докт. мед. наук, рук. лаборатории.

Ольга Юрьевна Агапова – мл. науч. сотр.

Сочетание ХОБЛ и ССЗ

Частота встречаемости сопутствующей патологии, в том числе ССЗ, при ХОБЛ всё увеличивается [6]. Среди ССЗ ведущую роль играют АГ и ее осложнения. Как известно, в РФ примерно у 40% взрослого населения имеет место повышенный уровень артериального давления, при этом АГ является важнейшим фактором риска основных ССЗ – инфаркта миокарда и инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в РФ [7]. У больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) сопутствующая легочная патология встречается в 15–30% случаев [4]. Хроническая обструктивная болезнь легких выявляется у каждого 4-го пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [8]. Именно ССЗ являются наиболее важными коморбидными состояниями у пациентов с бронхообструктивной патологией. Среди больных ХОБЛ артериальная гипертензия диагностировалась в 62,2% случаев, ИБС – в 27,0%, атеросклероз сонных артерий – в 43,6% и хроническая сердечная недостаточность – в 23,6% [9]. У пациентов с ХОБЛ как минимум в 2 раза чаще встречаются и другие заболевания, такие как инфаркт миокарда, рак легкого, остеопороз, депрессия [10].

Помимо основных кардиоваскулярных факторов риска ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности. Выявлено, что уменьшение на 10% объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) обуславливает увеличение общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой – на 28%, повышение риска развития ИБС – на 20% [11]. Таким образом, принимая во внимание большое количество пациентов с коморбидной патологией, необходимо разрабатывать оптимальные схемы лечения именно для данной категории пациентов с учетом повышенных требований к безопасности назначаемой терапии (в первую очередь бронхолитической и антигипертензивной).

В основе разработки современных подходов к лечению различных заболеваний лежат принципы доказательной медицины, при этом основным источником доказательств

служат многоцентровые клинические исследования. Важным вопросом является то, каким образом в исследованиях по применению различных препаратов при том или ином заболевании представлены пациенты с комбинацией ХОБЛ и ССЗ. Для ответа на этот вопрос были проанализированы данные больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, включенных в пять многоцентровых клинических исследований по АГ, проведенных в период с 2005 по 2010 г. Было установлено, что у пациентов с АГ и ХОБЛ имеет место более ранняя манифестация заболеваний, более значительное повышение артериального давления, более частое поражение органов-мишеней и, соответственно, более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, чем у пациентов с АГ без бронхообструктивных заболеваний (различия достоверны) [12]. Таким образом, данные клинические особенности, возможно, формируют отдельный фенотип пациентов с ХОБЛ и АГ, и в ряде случаев возникает сомнение, что результаты многоцентровых исследований в целом можно экстраполировать на эту подгруппу больных. Учитывая этот факт, необходима организация исследований, в которые прицельно включались бы пациенты с сочетанной кардиореспираторной патологией, что в настоящее время не осуществляется. Поэтому врачу, назначающему лечение пациенту не с изолированной ХОБЛ (что при данной патологии бывает достаточно редко), а с сочетанием различных заболеваний (чаще всего ХОБЛ и ССЗ), необходимо вдвойне аккуратно подбирать медикаментозные препараты. Это связано с тем, что ряд антигипертензивных препаратов (в том числе β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) имеют ограничения при назначении пациентам с бронхиальной обструкцией, а больные с ССЗ наиболее чувствительны к побочным эффектам бронходилататоров.

Высокая частота сосуществования ХОБЛ и ССЗ у одного пациента обусловлена сходством патогенетических механизмов развития этих заболеваний (в первую очередь персистирующим системным воспалительным процессом) и общими факторами риска, к которым относят курение, загрязнение воздуха и работу на вредных производствах [3]. Курение относится к наиболее частым факторам риска развития бронхообструктивной и сердечно-сосудистой патологий. Распространенность курения среди пациентов с АГ превышает 60%. В большом количестве случаев курение является причиной рака легких, ХОБЛ, инфаркта миокарда, инсульта [2]. Важно отметить тот факт, что курение снижает эффективность антигипертензивной и бронхолитической терапии. Возраст начала курения, количество пачек-лет и текущий статус курения существенно влияют на прогноз у таких больных. Это объясняется наличием взаимосвязи между курением, с одной стороны, и системной воспалительной реакцией, нарушением эндотелиальной функции, активацией симпатической нервной системы и повышением коагуляционного потенциала плазмы крови – с другой, что приводит к развитию и прогрессированию ХОБЛ и АГ [13]. Поэтому лечение пациентов с сочетанной

Таблица 1. Классификация степени тяжести бронхообструкции при ХОБЛ (по [14])

Степень бронхообструкции	Спирометрическая характеристика
I: легкая	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7 ОФВ ₁ >80% от должного
II: среднетяжелая	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7 50% < ОФВ ₁ < 80% от должного
III: тяжелая	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7 30% < ОФВ ₁ < 50% от должного
IV: крайне тяжелая	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ <0,7 ОФВ ₁ <30% от должного

патологией необходимо начинать с устранения факторов риска ХОБЛ и ССЗ.

Выбор терапии при сочетании ХОБЛ и ССЗ

Важным вопросом является оценка тяжести течения и скорости прогрессирования ХОБЛ, от этого непосредственно зависит объем назначаемой терапии. Согласно международным рекомендациям GOLD 2010 г., определяющим признаком является снижение отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) <0,7, характеризующее ограничение экспираторного воздушного потока [14]. Ранее выделялись 4 степени тяжести течения (стадии) заболевания: легкая (I стадия), среднетяжелая (II стадия), тяжелая (III стадия) и крайне тяжелая (IV стадия) (табл. 1). При внешней привлекательности данного классификационного подхода стало очевидным, что степень ограничения воздушного потока далеко не всегда определяет тяжесть течения ХОБЛ, поэтому от этой классификации было предложено отказаться.

В GOLD последнего пересмотра (2011 г.) указывается, что для характеристики ХОБЛ необходимо комплексно определить тяжесть заболевания, влияние болезни на состояние здоровья, а также оценить риск развития обострений и выраженность бронхообструкции (рис. 1). Оценка симп-

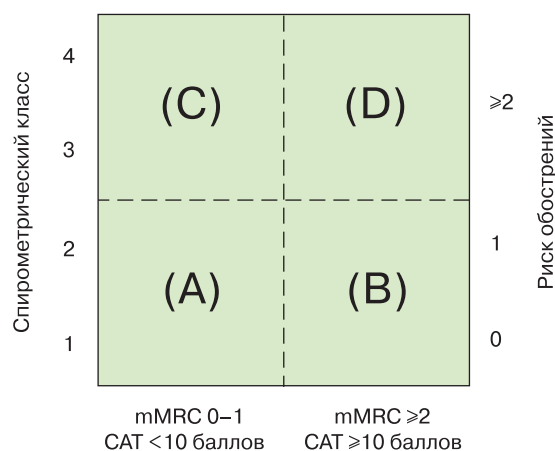


Рис. 1. Новая классификация ХОБЛ 2011 г. (по [3]).

Таблица 2. Характеристики групп пациентов с ХОБЛ в соответствии с классификацией GOLD 2011 г.

Группа	Характеристика
A	Низкий риск обострений Меньше симптомов Спирометрический класс 1 или 2 0–1 обострение в год mMRC 0–1 или CAT <10 баллов
B	Низкий риск обострений Больше симптомов Спирометрический класс 1 или 2 0–1 обострение в год mMRC ≥1 или CAT ≥10 баллов
C	Высокий риск обострений Меньше симптомов Спирометрический класс 3 или 4 ≥2 обострений в год mMRC 0–1 или CAT <10 баллов
D	Высокий риск обострений Больше симптомов Спирометрический класс 3 или 4 ≥2 обострений в год mMRC ≥1 или CAT ≥10 баллов

томатики осуществляется при помощи стандартизированных вопросников CAT (COPD Assessment Test) и MRC (Medical Research Council) [15, 16]. Пациента относят к одной из групп – от А до D. Характеристики групп представлены в табл. 2. При несоответствии между спирометрическим классом и количеством обострений в год оценку проводят, ориентируясь на более выраженные изменения.

Согласно последней классификации ХОБЛ, при выборе тактики лечения пациентов помимо спирометрических показателей необходимо оценивать выраженность одышки по вопросникам MRC, CAT и частоту обострений (см. табл. 2). Важно отметить тот факт, что врач обязан учитывать коморбидную патологию, в первую очередь ССЗ. Во избежание переоценки тяжести течения ХОБЛ и неоправданного увеличения интенсивности терапии следует помнить, что одни и те же симптомы могут быть обусловлены как респираторной, так и сердечно-сосудистой патологией. Таким образом, и диагностика, и классификация ХОБЛ у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией представляют определенные трудности для практического врача.

Таблица 3. Подход к лекарственной терапии ХОБЛ

Группа	Характеристика	Препараты первого выбора	Препараты второго выбора
A	Низкий риск обострений Меньше симптомов	КДБА по потребности или КДХЛ по потребности	ДДБА или ДДХЛ или КДБА и КДХЛ
B	Низкий риск обострений Больше симптомов	ДДБА или ДДХЛ	ДДБА и ДДХЛ
C	Высокий риск обострений Меньше симптомов	ДДХЛ или ДДБА + ИГКС	ДДБА и ДДХЛ
D	Высокий риск обострений Больше симптомов	ДДХЛ или ДДБА + ИГКС	ДДБА + ИГКС и ДДХЛ или ДДБА + ИГКС и ИФДЭ-4 или ДДБА и ДДХЛ или ДДХЛ и ИГКС или ДДХЛ и ИФДЭ-4

Примечание. Внутри каждой ячейки препараты указаны в алфавитном порядке.

Обозначения: ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты, ДДХЛ – длительнодействующие М-холинолитики, ИФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы-4, КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, КДХЛ – короткодействующие М-холинолитики.

Как известно, ключевой элемент терапии ХОБЛ – назначение бронхолитических препаратов, из которых наиболее часто используются М-холинолитики и β_2 -адренергические препараты. Необходимо учитывать, что ни один из существующих на данный момент препаратов для лечения ХОБЛ не позволяет предупредить снижение функции легких в будущем во всей когорте пациентов с этой патологией [17]. Было установлено, что в определенных подгруппах больных удается замедлить прогрессирующее снижение ОФВ₁ (например, это было отмечено у пациентов, не получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), на фоне терапии тиотропия бромидом), что еще раз свидетельствует о необходимости индивидуального подхода к назначению терапии при ХОБЛ. Современный подход к терапии ХОБЛ суммирован в табл. 3.

Необходимо сознавать, что полностью безопасных препаратов в настоящее время не существует, поэтому при назначении бронхолитиков (особенно при сочетании ХОБЛ и ССЗ) целесообразно использовать принцип разумной достаточности, когда назначаемое лечение является не максимальным, а оптимальным.

Антихолинергические препараты

Одна из основных групп препаратов, применяемых при лечении ХОБЛ, – антихолинергические препараты. Выявлено, что при этой патологии наибольшей эффективностью обладают препараты из группы М-холинолитиков [18].

Короткодействующий холинолитик (КДХЛ) ипратропий блокирует M_1 -, M_2 - и M_3 -холинорецепторы [19]. Бронхолитический эффект КДХЛ сохраняется дольше, чем эффект короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА), – до 8 ч [20]. Пролонгированный холинергический препарат тиотропий имеет продолжительность терапевтического эффекта более 24 ч и действует преимущественно на M_1 - и M_3 -рецепторы [21]. Как ипратропий, так и тиотропий снижают выраженность динамической гиперинфляции.

Антихолинергические препараты демонстрируют хороший профиль безопасности [3]. Однако имеются клинические исследования, в которых обнаружено и наличие неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему, что особенно актуально у пациентов с коморбидной пато-

логией [22]. В целом тиотропий не повышал сердечно-сосудистый риск, однако при постоянном применении ипратропия у больных ХОБЛ несколько увеличивалась частота сердечно-сосудистых событий [11, 23]. При этом следует отметить, что основными побочными эффектами были сухость во рту и неприятный привкус.

Значимые улучшения функции легких могут быть достигнуты при сочетанной терапии ингаляционными антихолинергическими и симпатомиметическими бронхолитиками даже у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [24].

β_2 -агонисты

При лечении ХОБЛ также используются β_2 -агонисты различной продолжительности действия: КДБА, длительнодействующие β_2 -агонисты и β_2 -агонисты сверхдлительного действия. Они могут назначаться как по потребности для облегчения персистирующих или прогрессирующих симптомов, так и на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов болезни [3]. Бронхолитики, действуя через β_2 -адренорецепторы, обеспечивают расширение бронхов, способствуют уменьшению динамической гиперинфляции в покое и во время физической нагрузки и улучшают переносимость физической нагрузки [25]. Все бронхолитики повышают физические возможности больных ХОБЛ даже при отсутствии существенного увеличения ОФВ₁ [26].

Однако при применении β_2 -агонистов возможны и нежелательные эффекты, особенно при наличии ССЗ. Бесконтрольное наращивание доз у пациентов с ССЗ может приводить к повышению частоты сердечных сокращений, гипокалиемии, увеличению риска инфаркта миокарда, аритмий, дилатации периферических сосудов, снижению диастолического и повышению систолического артериального давления, развитию сердечной недостаточности, кардиопатии и т.д. Механизмом такого неблагоприятного воздействия служит стимуляция не только β_2 -рецепторов, но и β_1 -рецепторов сердца [27]. β_2 -агонисты могут также вызывать гипоксемию и гипокалиемию, особенно выраженные у больных с дыхательной недостаточностью. Гипоксемия развивается за счет вазодилатации в малом круге кровообращения. Снижение уровня калия может приводить к нарастанию слабости респираторной мускулатуры и ухудшению вентиляции. Регулярное использование β_2 -агонистов как короткого, так и длительного действия может приводить к развитию относительной рефрактерности к ним [28]. Необходимо соблюдать осторожность при назначении лекарственных средств, способствующих удлинению интервала QTc, поскольку это может усиливать отрицательное действие β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему. По возможности у пациентов с АГ следует избегать одновременного назначения β_2 -агонистов и тиазидных диуретиков, поскольку это может вызывать значительную гипокалиемию.

Как применить принцип разумной достаточности терапии к назначению бронходилататоров у пациентов с ХОБЛ

и ССЗ? В настоящее время обсуждается вопрос о рецепторном взаимодействии между симпатической и парасимпатической нервной системой у пациентов с бронхообструктивной патологией [29].

Взаимодействие антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов

Эффект всех лекарственных препаратов, направленных на купирование и предупреждение развития бронхоспазма, осуществляется через их взаимодействие с адренорецепторами или холинорецепторами. Связываясь с рецептором, они инициируют его конформационное изменение и взаимодействие с внутриклеточными посредниками, что приводит к развитию клинических эффектов [30]. Регуляция тонуса бронхиальной мускулатуры находится под контролем парасимпатической и симпатической нервной системы. Стимуляция парасимпатического отдела приводит к повышению тонуса бронхиальной мускулатуры, увеличению секреции слизистых желез дыхательных путей. Эти реакции опосредуются через М-холинорецепторы. Через М₁- и М₃-рецепторы реализуется бронхоконстрикторный эффект парасимпатической нервной системы. В то же время М₂-рецепторы являются ауторецепторами, и их активация по механизму обратной связи приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина из холинергических волокон, ограничивая бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции.

Изменение тонуса симпатической нервной системы осуществляется через влияние на адренорецепторы. На гладкомышечных клетках бронхов преобладают β_2 -адренорецепторы, которых в 3 раза больше, чем β_1 -адренорецепторов. Действие катехоламинов на β_2 -адренорецепторы вызывает расслабление гладкой мускулатуры. При этом адренорецепторы и холинорецепторы располагаются в одних и тех же синапсах, взаимодействуют и регулируют активность друг друга [31].

На гладкой мускулатуре крупных дыхательных путей представлены в основном М₂- и М₃-рецепторы, а М₁-рецепторы содержатся в значительно меньшем количестве. Тонус дыхательных путей поддерживается при воздействии ацетилхолина на М₃-холинорецепторы, и их блокада вызывает расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей. М₂-холинорецепторы способствуют сокращению гладкой мускулатуры, ограничивая адренергическое расслабление, ингибируя активированный β_2 -адренергический рецептор [32]. Таким образом, неселективные антагонисты, блокирующие М₃-холинорецепторы, могут обеспечивать дополнительную бронходилатацию [33]. В результате при сочетании препаратов различной направленности происходит взаимное дополнение их эффектов (рис. 2).

Таким образом, существует перекрестная связь между холинорецепторами и адренорецепторами, поэтому у больных ХОБЛ при выборе тактики лечения целесообразно воздействовать на обе системы. Эффективность взаимодействия антихолинергических и β -адреномиметических

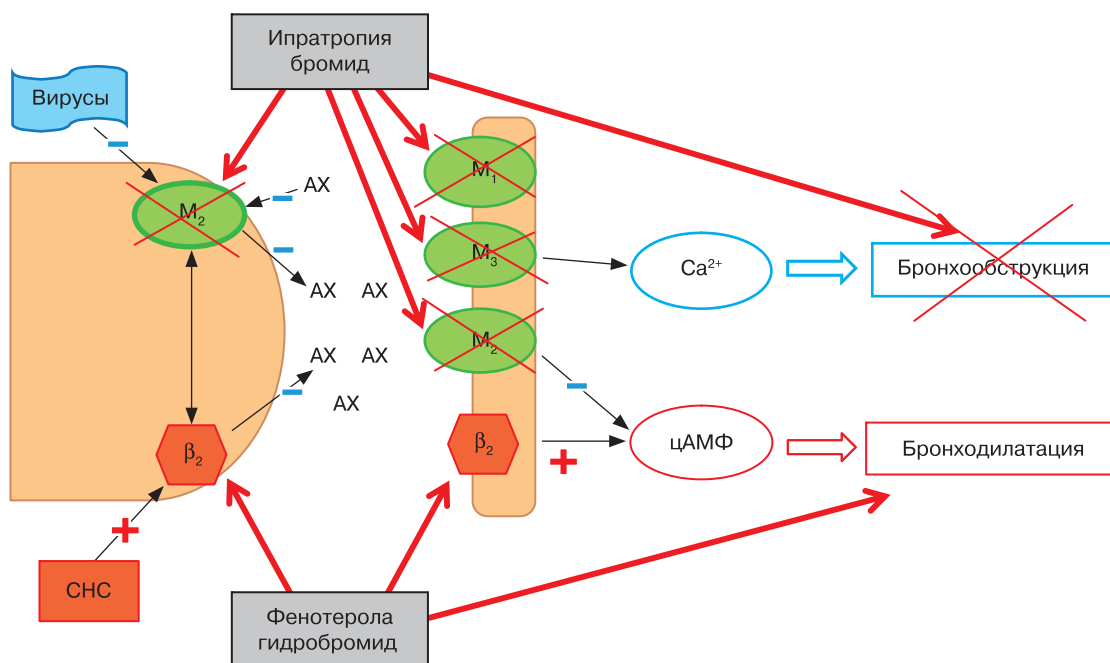


Рис. 2. Схематическое изображение синапса, расположение β_2 -адренорецепторов, M_1 -, M_2 -, M_3 -холинорецепторов, воздействие М-холинолитика и β -агониста. Активация парасимпатической нервной системы приводит к выделению ацетилхолина (АХ), который воздействует на постсинаптические M_1 - и M_3 -холинорецепторы, что способствует накоплению кальция внутри клетки и вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов. Выделенный в синаптическое пространство АХ воздействует на M_2 -холинорецепторы, при этом последние по механизму обратной связи тормозят дальнейшее его выделение. β_2 -адренорецепторы, находящиеся на пресинаптической мембране, отрицательно влияют на выделение АХ внутрь синапса, а β_2 -адренорецепторы, находящиеся на постсинаптической мембране, вызывают накопление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) внутри клетки, что приводит к бронходилатации. CNS – симпатическая нервная система.

препаратов продемонстрирована как на уровне рецепторов, так и в виде достижения большего клинического улучшения и уменьшения побочных эффектов вследствие снижения необходимых дозировок каждого из компонентов.

Комбинирование бронходилататоров с различным механизмом действия позволяет достигать более выраженной бронходилатации с меньшим количеством побочных эффектов, что очень важно для пациентов с ССЗ (в частности, с АГ) [34]. Комбинация КДБА и антихолинергического препарата вызывает более выраженное и длительное увеличение ОФВ₁, чем каждое из лекарств по отдельности, и не вызывает тахифилаксию в течение 90 дней лечения [35]. Комбинация β_2 -агониста и антихолинергического препарата может приводить к дополнительному улучшению функции легких [3].

Какое место в современных рекомендациях занимают короткодействующие бронхолитики? В соответствии с последним пересмотром терапии ХОБЛ КДБА и КДХЛ (или их комбинация) могут использоваться как препараты основной терапии у пациентов группы А, при этом “по потребности” они могут применяться у всех больных ХОБЛ.

Преимущества комбинированной бронхолитической терапии

У больных ХОБЛ с АГ бронхолитическая терапия должна осуществляться по принципу достижения лечебного эф-

фекта с максимальной безопасностью для пациента. При ведении таких больных необходимо исключить общие факторы риска ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, определить вклад коморбидной патологии в формирование клинической картины, использовать адекватные методы доставки препаратов, контролируя правильность использования ингаляторов. Необходимо стремиться к использованию наименьших дозировок, применяя комбинации бронхолитических препаратов с различными механизмами действия. Важно отметить тот факт, что применение фиксированных комбинаций лекарственных препаратов позволяет уменьшить количество используемых лекарств, при этом улучшается приверженность пациентов к лечению. Немаловажны и фармакоэкономические аспекты. Установлено, что комбинация β_2 -агониста и М-холинолитика более эффективно улучшает спирометрические показатели, снижает количество обострений и продолжительность госпитализаций, чем ипратропий и сальбутамол по отдельности, причем затраты на лечение уменьшаются [36].

Таким образом, сочетание препаратов с различным механизмом действия является целесообразным подходом для обеспечения бронходилатации у больных ХОБЛ с сопутствующей ССЗ [25]. При этом хорошо известно, что комплайнс больных обратно пропорционален количеству назначенных ингаляторов, поэтому по возможности целесообразно использовать имеющиеся на рынке фиксированные

комбинации. Такая хорошо известная российским врачам фиксированная комбинация КДХЛ ипратропия и КДБА фенотерола представлена на отечественном рынке в виде препарата Беродуал. Препарат доступен в двух формах: дозированного ингалятора, содержащего в одной дозе 50 мкг фенотерола гидробромида и 20 мкг ипратропия бромида, и раствора для ингаляций, в 1 мл которого содержится 500 мкг фенотерола гидробромида и 250 мкг ипратропия бромида. Наличие этих двух форм позволяет применять Беродуал на всех этапах лечения ХОБЛ – как при обострении, так и при ремиссии. При назначении Беродуала в виде карманного ингалятора больным ХОБЛ с ССЗ целесообразно рекомендовать использование спейсера для улучшения доставки препарата в дыхательные пути и снижения общерезорбтивной дозы. Большие перспективы имеет новая система доставки Беродуала – Респимат (которая через некоторое время должна появиться на отечественном рынке), успешно показавшая себя при использовании тиотропия [37].

Таким образом, комбинированные бронхолитические препараты, в первую очередь Беродуал, действие которых направлено и на адренергические, и на холинергические рецепторы, способствуют уменьшению нежелательных явлений при наличии сопутствующей патологии и, обеспечивая эффективную совокупную бронходилатацию, занимают важное место в современной терапии ХОБЛ.

Список литературы

1. Российский статистический ежегодник. М., 2011 // http://www.gks.ru/bgd/regl/b11_34/lssWWW.exe/Stg/d01/01-01.htm
2. World Health Organization 2011. Reprinted 2011. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2010. Geneva, 2011.
3. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2011 // <http://www.goldcopd.org/>
4. Sin D.D. et al. // Chest. 2005. V. 127. № 6. P. 1952.
5. Camp P. et al. // ERS Congress. Vienna, 2012. P. 452.
6. Чучалин А.Г. // Рус. мед. журн. 2008. № 2. С. 58.
7. Шальнова С. и др. // Врач. 2009. № 12. С. 39.
8. Mannino D.M. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. P. 962.
9. Кароли Н.А., Ребров А.П. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 4. С. 9.
10. Schnell K. et al. // BMC Pulm. Med. 2012. V. 12. P. 26.
11. Anthonisen N.R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 333.
12. Ратова Л.Г. и др. // Систем. гипертензия. 2012. Т. 9. № 1. С. 54.
13. US Surgeon General. The Health Consequences of Smoking: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Washington, 1984.
14. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. М., 2008.
15. Bestall J.C. et al. // Thorax. 1999. V. 54. P. 581.
16. Dodd J.W. et al. // Thorax. 2011. V. 66. P. 425. <http://www.trademakia.com/copd-assessment-test-77649347.html>
17. Anthonisen N.R. et al. // JAMA. 1994. V. 272. № 19. P. 1497.
18. Gross N.J. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease. London, 1993.
19. Barnes P.J. // Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Ed. by P.M.A. Calverley, N.B. Pride. London, 1995. P. 391–417.
20. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group // Chest. 1994. V. 105. № 5. P. 1411.
21. Disse B. et al. // Life Sci. 1999. V. 64. № 6–7. P. 457.
22. Hilleman D.E. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. V. 4. P. 253.
23. Tashkin D.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1543.
24. Tashkin D.P. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. № 4. P. 742.
25. Di Marco F. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. № 1. P. 86.
26. Man W.D. et al. // Thorax. 2004. V. 59. № 6. P. 471.
27. Guhan A.R. et al. // Thorax. 2000. V. 55. № 8. P. 650.
28. Newnham D.M. et al. // Am. J. Med. 1994. V. 97. № 1. P. 29.
29. Зыков К.А., Арапова О.Ю. // Трудный пациент. 2011. Т. 9. № 11. С. 16.
30. Branot D.R., Ross E.M. // J. Biol. Chem. 1986. V. 261. P. 1656.
31. Rousell J. et al. // Mol. Pharmacol. 1996. V. 49. P. 629.
32. Fernandes L.B. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992. V. 262. P. 119.
33. Billington C.K., Penn R.B. // Respir. Res. 2003. V. 4. P. 2.
34. Salpeter S.R. // Drugs Aging. 2004. V. 21. № 6. P. 405.
35. Vogelmeier C. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. P. 1511.
36. Friedman M. et al. // Chest. 1999. V. 115. № 3. P. 635.
37. Kilfeather S.A. et al. // Respir. Med. 2004. V. 98. № 5. P. 387. ●



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832