

Лекарственно-индуцированные поражения легких

Е.Н. Попова

Среди всех проявлений **лекарственной болезни** (ЛБ) поражение легких, спровоцированное **лекарственными средствами** (ЛС), которые назначались в рекомендованном режиме, составляет от 10 до 15% (в понятие ЛБ не включают патологические процессы, возникающие в связи с передозировкой или ошибочным приемом ЛС). Поражения органов дыхания относятся к одним из наиболее частых проявлений ЛБ, незначительно уступая по частоте лишь кожным высыпаниям и желудочно-кишечным расстройствам. У госпитализированных больных **лекарственно-индуцированные поражения легких** (ЛИПЛ) регистрируются чаще, в то время как в амбулаторной практике они практически не учитываются.

Перечень **ЛС, вызывающих поражение легких**, постоянно пополняется и уже содержит более 300 наименований [1–3], в том числе: **антибиотики** – амфотерицин В, изониазид, нитрофураны, стрептомицин, сульфасалазин, тетрациклин, этамбутол; **психотропные препараты** – карбамазепин, trazодон, фенотиазиды, хлордиазепоксид; **противовоспалительные препараты** – ацетилсалициловая кислота, соли золота, пеницилламин; **химиотерапевтические и иммуносупрессивные препараты** – 6-меркаптопурин, азатиоприн, блеомицин, бусульфид, гемцитабин, мелфалан, метотрексат, прокарбазин, тамоксифен, флударабин, хлорамбуцил, циклоспорин А, этопозид; **препараты, модифицирующие иммунный ответ** – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли α (ФНО- α); **кардиотропные препараты** – амиодарон, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антикоагулянты, β -блокаторы, гидралазин, гидрохлортиазид, дипиридамол, протамин, токаирид, флекаинид; **наркотические препараты** – анксиолитики, героин, кокаин, метадон, метилфенидат, наркотические анальгетики, седативные препараты; **препараты других групп** – β_2 -агонисты (тербуталин), бромокриптин, дантролен, ингибиторы аппетита, метисергид, минеральные масла, токолитики, триптофан.

Клинические проявления ЛИПЛ чрезвычайно разнообразны – от малосимптомных “летучих” инфильтратов в легких до жизнеугрожающих состояний по типу **острого респираторного дистресс-синдрома** (ОРДС).

Елена Николаевна Попова – докт. мед. наук, кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова.

Факторы риска развития ЛИПЛ

Риск **нежелательных эффектов** (НЭ) ЛС увеличен у носителей **гена быстрого ацетилирования** в системе HLA, что объясняется более быстрым накоплением в крови токсичных метаболитов ЛС [4].

Риск негативного влияния на легкие большинства препаратов увеличивается **с возрастом**. Так, у пожилых людей в результате приема ацетилсалициловой кислоты возможно развитие интерстициального пневмонита, в том числе острого течения [5, 6]. Как правило, риск возникновения ЛИПЛ появляется при достижении концентрации салицилатов в крови более 40 ммоль/л, что сопровождается протеинурией и другими признаками канальцевой дисфункции.

ЛИПЛ особенно подвержены **женщины**. Это обусловлено агрессивной химиотерапией опухолей молочной железы, а также тем, что женщинами чаще используются антидепрессанты, гормоны, биологически активные добавки и препараты, угнетающие аппетит. Большую проблему представляют лекарственные реакции, вызванные гормональными контрацептивами, на долю которых приходится до 12% всех проявлений ЛБ у женщин [7].

Курение потенцирует патологические изменения в легких, спровоцированные ЛС. Под воздействием соединений, входящих в состав табачного дыма, усиливается выработка свободных радикалов и активируются интерстициальные макрофаги, являющиеся источниками повреждающих факторов. У курильщиков увеличивается риск поздних осложнений химиотерапии, к которым относятся новообразования легких [8].

Тяжесть ЛИПЛ, как правило, не зависит от длительности лекарственного воздействия [6]. Например, тяжелый ОРДС может возникнуть в течение нескольких минут после введения гидрохлортиазида [1].

Сроки **обратного развития изменений в легких** после отмены пневмотоксичного препарата точно не установлены. В одном из наблюдений у больного с язвенным колитом признаки индуцированного сульфасалазином фиброзирующего альвеолита, выявленные при компьютерной томографии (КТ) практически полностью исчезли уже через 3 нед после отмены препарата. С другой стороны, описан совпавший с назначением сульфасалазина пневмонит, который даже после купирования острых проявлений не разрешился полностью, а в легких сохранялись деформация легочного рисунка и участки ограниченного пневмофиброза [9]. Выраженный остаточный фиброз наблюдает-

ся у больных после терапии противоопухолевыми препаратами, цитостатиками [10]. Таким больным необходимо наблюдение у пульмонолога и фтизиатра в связи с высоким риском вторичных инфекций (пневмонии, туберкулез).

Восприимчивость легких к повреждающему воздействию ЛС определяется тем, что сами ЛС и их метаболиты при прохождении через сосудистое русло легких в условиях высокого парциального давления кислорода подвергаются окислению, превращаясь в реактогенные субстанции со свойствами свободных радикалов [11]. Кроме того, в легких вырабатывается множество медиаторов, часть из которых (например, компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) является мишенью для ЛС.

Общие механизмы ЛИПЛ

Механизмы токсического действия ЛС во многом стереотипны, хотя известны особенности повреждения легких, свойственные для того или иного класса ЛС. Так, нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента чаще становятся причиной гиперэозинофильного синдрома, алкилирующие средства (цитостатики), биодобавки, витамины – фиброза плевры и легочного фиброза.

Избыточное образование свободных радикалов и оксидативный стресс всегда прослеживаются при лекарственно-индуцированном фиброзе легких, пневмонитах, бронхообструктивном синдроме. Повреждение эпителия дыхательных путей при использовании цитостатиков вызвано прямым токсическим влиянием ЛС и его метаболитов, трансформированных в активные формы кислорода. Нитрофураны усиливают генерацию пероксидных радикалов, супероксида, синглетного кислорода, липоперексидов. Повреждающий эффект блеомицина реализуется за счет усиления синтеза цитохрома р450, что определяет интенсивность свободнорадикального окисления; одновременно под действием блеомицина ослабляется антиоксидантная защита вследствие снижения содержания глутатиона [11–13].

Легкие особенно подвержены НЭ **блеомицина**. На модели блеомицинового фиброза легких у мышей подтверждено, что после введения блеомицина нарушается выработка супероксиддисмутазы и каталазы. Прежде всего нарушаются функции эпителиальных клеток (эти клетки исходно характеризуются более низким по сравнению с другими органами уровнем ферментов, нейтрализующих свободные радикалы). Токсическая доза блеомицина, необходимая для развития его НЭ, не зависит от возраста и пола. Наряду с этим важно учитывать, что токсический эффект блеомицина зависит от стадии развития клетки. Эпителий дыхательных путей в стадии G₀ сохраняет устойчивость к препарату, тогда как на стадии роста и пролиферации негативное влияние блеомицина заметно возрастает: нарушается деление клеток, появляются участки метаплазии. Под влиянием блеомицина усиливаются рост и пролиферация фибробластов.

Накопление различных токсичных продуктов метаболизма ЛС происходит у больных, принимающих амиодарон, противоопухолевые препараты. Появление иммунных комплексов одновременно с приемом ЛС, исчезающих после его отмены, может быть обусловлено действием препарата на гистоны [14].

ЛИПЛ при противоопухолевой терапии

К легочным проявлениям ЛБ, вызванным химиотерапевтическими препаратами, относятся неинфекционные неопухолевые заболевания. Среди препаратов с высокой пневмотоксичностью известны блеомицин, бусульфид, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан, митомицин [14–16].

В группу риска ЛИПЛ при химиотерапии относятся больные лейкозами, лимфомами, опухолями молочной железы, а также пациенты после трансплантации органов и костного мозга. Вовлечение легких вследствие НЭ ЛС неблагоприятно сказывается на прогнозе у онкологических больных [17].

Наиболее часто ЛИПЛ представлены широким спектром изменений и характеризуются сочетанием отека, различных форм интерстициальной пневмонии, эозинофильной пневмонии [18]. Факторами, предрасполагающими к возникновению НЭ противоопухолевой терапии со стороны легких, являются пожилой возраст, курение, высокие дозы применяемых ЛС, сочетание с лучевой терапией, быстрая отмена глюкокортикостероидов (ГКС), реакции отторжения трансплантата, кислородотерапия, введение колониестимулирующего фактора и стволовых клеток.

Первые признаки поражения легких развиваются в течение 3–12 нед от начала лечения противоопухолевыми препаратами. У больных возникает прогрессирующая одышка, сопровождающаяся снижением диффузионной способности легких и гипоксемией. При рентгенографии в легких обнаруживаются множественные двусторонние инфильтраты, при КТ – изменения по типу “матового стекла”, утолщение межальвеолярных перегородок. В жидкости бронхоальвеолярного лаважа наблюдается увеличение содержания нейтрофилов и лимфоцитов, повышение уровней интерлейкинов 6 и 8. При морфологическом исследовании определяется воспалительная реакция в интерстиции легких [19].

Тяжесть поражения легких у больных лейкозами определяется не только токсическим влиянием метаболитов ЛС, но и массивным лизисом атипичных клеток. Последний усиливает повреждение капилляров легочного интерстиция, повышает их проницаемость, вызывая подобные ОРДС расстройства [20].

Для купирования НЭ ЛС со стороны легких у больных лейкозами оказывается эффективной терапия ГКС. Из 65 пациентов с различными формами гемобластозов, получавших терапию кармустином, у 17 (26%) были зарегистрированы легочные НЭ [21]. У 16 больных удалось купировать эти НЭ, и только у 1 пациента наблюдался прогресси-

рующий интерстициальный пневмонит с последующим летальным исходом. Так как прервать прием противоопухолевых препаратов не представляется возможным, больным с ЛИПЛ терапию ГКС необходимо проводить длительно, на протяжении всего курса лечения. Замена противоопухолевых средств не исключает возможности развития новых НЭ со стороны органов дыхания [1, 20, 22].

Одно из наиболее опасных осложнений противоопухолевой терапии с вовлечением легких – **гемолитико-уремический синдром**, возникающий при применении митомицина [22]. Митомицин и его аналоги широко используются в лечении рака желудка и мочевого пузыря; с этими ЛС связан широкий спектр пневмотоксических реакций. Митомициновый пневмонит имеет общие признаки с другими вариантами ЛИПЛ, но отличается первично высокой активностью фибропластических реакций [20]. НЭ митомицина возникают у 5% получающих его (в дозе 40–50 мг/м²) больных. Гемолитико-уремический синдром развивается через 4–8 нед после начала терапии, но возможен и отсроченный дебют – даже через 9 мес после ее окончания. После достижения токсической дозы митомицина (часто в сочетании с виндезином) у больных возникают гемолитическая анемия, тромбоцитопения, ретикулоцитоз, гемодинамические расстройства (системная гипо- или гипертензия), почечная недостаточность, нарушения сознания, судороги, другие неврологические расстройства. В основе этих нарушений лежит микроангиопатия с явлениями тромбоцитопатии и образованием микротромбов в сосудах легких и почек. Предполагают, что индуцированный митомицином гемолитико-уремический синдром связан с образованием антител к гломерулярным базальным мембранам и к фосфолипидам, что в сочетании с другими системными проявлениями делает его сходным с синдромом Гудпасчера или антифосфолипидным синдромом. При развитии легочной гипертензии значительно возрастает риск ОРДС, легочного кровотечения, что становится причиной летального исхода у 95% больных с ЛИПЛ. Таким больным необходимы интенсивная терапия с введением высоких доз ГКС, гемодиализ (при развитии почечной недостаточности). У всех больных, получающих митомицин, даже при отсутствии указаний на ЛБ следует тщательно контролировать функции легких и почек с обязательным использованием КТ легких, ультразвуковых методов исследования легочной и почечной гемодинамики.

До сих пор отсутствуют единые критерии, позволяющие прогнозировать риск пневмотоксического действия химиотерапевтических препаратов [24]. Наиболее информативным считается быстрое снижение диффузионной способности легких на начальных этапах химиотерапии даже в отсутствие значимых изменений при КТ легких [25]. Легочные НЭ противоопухолевых препаратов обычно развиваются у больных с поливалентной аллергией, наследственной предрасположенностью. Нарушение функции почек также усиливает негативное влияние ЛС на органы дыхания.

ЛИПЛ при ревматоидном артрите

Изменения в легких у больных системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммуносупрессивную терапию, определяются сочетанием иммунопатологических реакций в рамках основного заболевания и ятрогенных нарушений. В отличие от “старых” антиревматических препаратов “новые” ЛС для лечения ревматоидного артрита (к которым относятся, например, ингибиторы ФНО- α – так называемые ЛС, модифицирующие течение болезни) реже вызывают НЭ со стороны легких. При гистологическом исследовании ткани легких у больных ревматоидным артритом, получавших ингибитор ФНО- α , пневмонит диагностировался в 18% случаев – значительно реже, чем при иммуносупрессивной терапии (42%) [1].

ЛИПЛ, вызываемые метотрексатом

Метотрексат становится причиной интерстициального пневмонита примерно у 3% больных, получающих терапию по поводу неопластических и неопухолевых заболеваний. ЛИПЛ совпадает с началом приема метотрексата и характеризуется острым течением с сильным кашлем, одышкой, лихорадкой. Тяжелая дыхательная недостаточность развивается редко. Терапия ГКС в высоких дозах позволяет купировать эти НЭ. Повторное применение метотрексата может привести к летальному исходу вследствие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности [26, 27].

Впервые острое поражение легких, вызванное метотрексатом, было описано Clarysse et al. в 1969 г. у 7 детей с лейкозом. При биопсии в ткани легкого обнаружился интерстициальный пневмонит с образованием гранулем. Отмена препарата и назначение ГКС обеспечили обратное развитие ЛИПЛ у 6 детей, но 1 ребенок погиб от нарастающей дыхательной недостаточности.

Ежегодно в литературе появляется около 100–200 сообщений о токсичности метотрексата у больных с различными опухолями, лейкозами, ревматоидным артритом [1]. Среди больных преобладают женщины (до 62%). Интерстициальный пневмонит (и как результат необратимых изменений в легких – легочный фиброз) развивается при длительном лечении метотрексатом в суммарной дозе 2,5–1400 мг в неделю. Имеются сообщения о возникновении НЭ метотрексата как через несколько недель, так и через 5 лет от начала терапии; тяжесть их проявления не зависит от длительности приема и недельной дозы препарата. В генезе поражения легких, вызванного метотрексатом, играют роль также иммунопатологические процессы, связанные с естественным течением основного заболевания (ревматоидный артрит, опухоли, воспалительные заболевания кишечника).

Рентгенологические изменения в легких у больных, получавших лечение метотрексатом, представлены типичными для интерстициального пневмонита диффузными инфильтратами, усилением легочного рисунка; при КТ высокого разрешения определяется деформация сосудистого

русла, периваскулярная инфильтрация. Признаки васкулита обнаруживаются и при морфологическом исследовании ткани легкого. У 20% больных регистрируются явления эозинофильного васкулита, гранулематоз [27]. При тяжелом течении болезни появляются интерстициальный отек, диффузное альвеолярное повреждение, гиалиновые мембраны. Особенностью морфологических изменений, индуцированных в легких метотрексатом, является дисплазия эпителия с гиперплазией альвеолоцитов II типа, что указывает на риск злокачественной трансформации. В эксперименте у животных с индуцированным метотрексатом легочным фиброзом увеличивается активность фактора роста фибробластов при снижении экспрессии факторов, угнетающих апоптоз, что также указывает на высокий риск появления атипичных клеток.

Дифференциальная диагностика интерстициального пневмонита, вызванного метотрексатом, особенно трудна у гематологических больных из-за частого присоединения к интерстициальным изменениям в легких инфекционных поражений, во многом не отличающихся от ЛИПЛ по клинико-рентгенологическим и лабораторным проявлениям (сам метотрексат за счет иммуносупрессии стимулирует рост оппортунистической флоры). Важным критерием диагностики вызванного метотрексатом поражения легких служит эозинофильная пневмония, совпадающая с периодом лечения метотрексатом и спонтанно исчезающая после его прекращения (она возникает более чем у половины больных, получающих метотрексат) [4].

ЛИПЛ, вызванное метотрексатом, хорошо отвечает на лечение средними дозами ГКС, и даже если прием препарата продолжается, ГКС позволяют сдерживать пневмотоксические реакции. Обратное развитие легочных изменений происходит у большинства больных, в 85% случаев без остаточного фиброза. Быстро прогрессирующий фиброз легких с фатальной дыхательной недостаточностью наблюдается редко.

Повторное применение метотрексата у большинства (60–70%) больных приводит к рецидиву ЛИПЛ, которое отличается более тяжелым течением, чем первоначальная реакция.

“Амиодароновое легкое”

Амиодарон является йодсодержащим дериватом бензофурана, близким по строению к тирозину. Препарат используется для лечения желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца. Токсические эффекты оказывает производное амиодарона – дезэтиламиодарон, обладающий свойствами положительно заряженного амфифильного соединения. Амиодарон и его метаболиты накапливаются в легких, печени, коже, достаточно часто вызывая НЭ (темное окрашивание кожи, дисфункцию щитовидной железы, помутнение роговицы, нарушение функции печени, угнетение костномозгового кроветворения).

Пневмотоксичность служит наиболее серьезным НЭ амиодарона, который по-прежнему остается одним из

главных этиологических факторов тяжелого интерстициального пневмонита и ОРДС [28]. Кроме того, возможны организуемая пневмония, инфильтраты в легких. Морфологическим субстратом “амиодароновое легкое” является фосфолипидоз. При гистологическом исследовании обнаруживаются макрофаги, нагруженные каплями жира, в лизосомах накапливается электронноплотный материал, состоящий из липид-амиодароновых комплексов. Обсуждается участие в патогенезе амиодаронового ЛИПЛ иммунных реакций, прямого токсического воздействия на легкие, свободнорадикальных процессов.

Хотя прямой зависимости тяжести НЭ амиодарона от концентрации в крови его метаболитов не обнаружено, развитие амиодаронового пневмонита сопровождается достоверно более высоким содержанием дезэтиламиодарона в крови по сравнению с пациентами, переносящими прием амиодарона без НЭ. Как правило, негативное влияние амиодарона на легкие развивается при поддерживающей дозе препарата более 400 мг/сут. При снижении дозы до 200 мг/сут уменьшается и тяжесть легочных поражений. Ни общая введенная доза, ни продолжительность терапии не коррелируют с риском развития поражения легких. Легочные осложнения терапии амиодароном регистрируются у 7% больных и включают интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит, новообразование легких.

Клинически амиодароновое ЛИПЛ характеризуется одышкой, непродуктивным кашлем, реже наблюдаются лихорадка, слабость, снижение массы тела, плевральные боли [29]. При рентгенографии и КТ в легких выявляется диффузная инфильтрация, в том числе асимметричная, с преобладанием в верхних долях. Показатели функции внешнего дыхания демонстрируют рестриктивный тип нарушений [30].

У больных, принимающих амиодарон, повышается риск развития ОРДС при проведении торакальных хирургических операций, легочной ангиографии (полагают, что токсический эффект амиодарона усиливается при использовании повышенных концентраций кислорода во вдыхаемой смеси). Ведение больных, принимающих амиодарон, предусматривает регулярное исследование функции легких, диффузионной способности легких, проведение КТ [31, 32].

Амиодарон достаточно быстро накапливается в легочной ткани, но при этом обладает длительным периодом полувыведения – около 45–60 дней. Этим объясняется длительное сохранение клинико-рентгенологических и функциональных проявлений НЭ амиодарона. Достичь полной элиминации препарата не всегда удается, что повышает риск рецидивов ЛИПЛ и после перерыва в его приеме [33].

До настоящего времени отсутствует однозначное мнение о необходимости назначения ГКС при ЛБ, вызванной амиодароном. При тяжелом течении токсической реакции рекомендуют применять преднизолон в дозе 40–60 мг/сут в течение 2–6 мес с постепенным снижением дозы до пол-

ной отмены. В литературе имеются данные о рецидиве амиодаронового ЛИПЛ после отмены преднизолона.

Нитрофурановая пневмопатия

В 1967 г. De Masi С.Ж. выделил острую форму лекарственной болезни легких, индуцированную нитрофуранами. В дальнейшем другие авторы отмечали, что острая нитрофурановая пневмопатия более характерна для женщин среднего и пожилого возраста (соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 3) из-за более частого приема нитрофуранов по поводу урогенитальных инфекций.

Острые НЭ со стороны легких могут сопровождать даже однократный прием нитрофуранов, хотя они обычно спонтанно регрессируют после отмены препарата [34]. Хронические формы нитрофурановой пневмопатии протекают более неблагоприятно, не сопровождаясь при этом в течение длительного времени яркими клиническими и рентгенологическими проявлениями, на далеко зашедшей стадии возможно развитие фиброзной трансформации легких. Витамин С ослабляет токсический эффект нитрофуранов за счет повышения кислотности мочи.

Токсические влияния нитрофуранов на легкие имитируют бронхолегочную инфекцию, тяжелую бронхиальную обструкцию, отек легких; они протекают с лихорадкой, ознобом, одышкой, кашлем, миалгиями, болями в грудной клетке, кожной сыпью. Лечение предусматривает отмену препарата и назначение ГКС в средних дозах до купирования симптомов заболевания.

Отметим в заключение, что для предупреждения лекарственно-индуцированных поражений легких приоритетное значение имеет информированность врачей о НЭ ЛС, причем образовательная работа с пациентом становится основным инструментом в лечении лекарственной болезни.

Список литературы

1. Camus P. et al. // Eur. Respir. J. 2001. Suppl. P. 93.
2. Tomioka H., King T.E.J. // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 1997. V. 155. P. 1011.
3. Vasoo S. // Lupus. 2006. V. 15. P. 757.
4. Imokawa S. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 373.
5. Suzuki T. et al. // Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000. V. 48. P. 817.
6. Sossai P. et al. // Mt. Sinai J. Med. 2001. V. 68. P. 389.
7. Demedts M. et al. // Eur. Respir. J. 2001. Suppl. P. 2.
8. MacNee W. // Program and abstracts of the 12th European Respiratory Society Annual Congress. Stockholm, 2002.
9. Parry S.D. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 756.
10. Taghian A.G. et al. // J. Natl. Cancer Inst. 2001. V. 93. P. 1806.
11. Chuang C.L. et al. // Amer. J. Med. Sci. 2000. V. 320. P. 64.
12. Parish J.M. et al. // Mayo Clin. Proc. 2003. V. 78. P. 630.
13. Epler G.R. // Clin. Chest Med. 2004. V. 25. P. 89.
14. Linette D.C. et al. // Ann. Pharmacother. 1992. V. 26. P. 481.
15. Kudrik F.J. et al. // Clin. Lung Cancer. 2002. V. 4. P. 52.
16. Rossi S.E. et al. // Radiographics. 2000. V. 5. P. 1245.
17. Rubin R.L. // Toxicology. 2005. V. 209. P. 135.
18. Rudd R.M. // Hosp. Med. 2004. V. 65. P. 462.
19. Tanaka N. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. 2004. V. 28. P. 351.
20. Clark G. et al. // Rev. Med. Suisse. 2005. V. 23. P. 1549.
21. Alessandrino E.P. et al. // Bone Marrow Transplant. 2000. V. 25. P. 309.
22. Barbagelata L.C. et al. // Med. Clin. Barc. 2007. V. 128. P. 79.
23. Bonaci-Nikolic B. et al. // Arthritis Res. Ther. 2005. V. 7. P. 5.
24. Gaetani P. et al. // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1987. V. 23. P. 267.
25. Erasmus J.J. et al. // Radiol. Clin. North Amer. 2002. V. 40. P. 61.
26. Lasky J.A. // www.UpToDate.com. 2005.
27. Le Guillou F. et al. // Rev. Mal. Respir. 2003. V. 2. Pt. 1. P. 273.
28. Imamura H. et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. 2001. V. 24. P. 1563.
29. Kanji Z. et al. // Pharmacotherapy. 1999. V. 19. P. 1463.
30. Cox G. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. P. 1130.
31. Kaushik S. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2001. V. 72. P. 1760.
32. Pulmonary and Critical Care Pharmacology and Therapeutics / Ed. by Leff A.R. N.Y., 1996.
33. Muller K.M., Einsfelder B.M. // Pathology. 2006. V. 27. P. 19.
34. Taylor M.D. // Toxicological Sciences. 2002. V. 67. P. 295. ●

Журнал "АСТМА и АЛЛЕРГИЯ" – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии



Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

Подписной индекс 45967 в каталоге "Роспечати" в разделе "Журналы России".