

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А.В. Лисица¹, С.К. Соодаева², И.А. Климанов³, С.Е. Михайлов⁴, А.В. Аверьянов¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-практический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва (ФГБУ ФНКЦ)

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва (Первый МГМУ)

³ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва (ФГУ НИИП)

⁴НУЗ «Центральная клиническая больница №1 ОАО «Российские железные дороги», Москва (НУЗ «ЦКБ №1 ОАО «РЖД»)

Проведено проспективное, простое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных наночастиц пациентам с бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии предложенного метода терапии на клинический статус и показатели функции внешнего дыхания. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фосфолипиды, оксидативный стресс, рандомизированное контролируемое исследование.

THE PHOSPHOLIPIDS INHALATION IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

A.V. Lisitsa¹, S.K. Soodaeva², I.A. Klimanov³, S.E. Mikhaylov⁴, A.V. Averyanov¹

¹Federal Science&Clinic Center under Federal Medico-Biological Agency (FSCC FMBA), Moscow

²1th Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov under Ministry of Healthcare and Social Development of Russia, Moscow

³Pulmonology Research Institute under Federal Medico-Biological Agency, Moscow

⁴Central Clinical Hospital №1 Under OJSC «Russian Railways», Moscow

The prospective single-blind randomized placebo-controlled study was performed. The aim of the study was to investigate the effectiveness and safety of phospholipid nanoparticles inhalation in patients with bronchial asthma. The results obtained demonstrate the statistically significant improvements both in clinical status and lung function tests. None of any clinically significant adverse events were registered.

Keywords: bronchial asthma, phospholipid inhalation, oxidative stress, randomized controlled study.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, которое характеризуется их гиперчувствительностью. Заболевание проявляется повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышкой, чувством стеснения в груди и кашлем, в частности, ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно полностью или частично связаны с обратимой обструкцией дыхательных путей, купирующейся как самопроизвольно, так и на фоне лечения [9].

Основной целью терапии БА является достижение и поддержание полного контроля над клиниче-

ским течением болезни. Традиционным и высокоэффективным подходом в достижении этой цели является применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия (БАДД). Именно эти препараты являются «золотым стандартом» терапии, который позволяет достичь контроля над клиническими проявлениями заболевания [9]. Эффективная польза от такого сочетания препаратов очевидна, поскольку каждый из них обладает хорошо изученной конкретной точкой приложения, а их совместное действие

вызывает синергизм в отношении подавления симптомов БА.

Было показано [7, 8, 16, 17], что применение ИГКС для лечения БА приводит к следующим клиническим эффектам:

- уменьшению симптомов астмы;
- снижению частоты, количества и степени тяжести её обострений;
- улучшению показателей функции внешнего дыхания;
- снижению гиперчувствительности дыхательных путей и улучшению контроля воспаления;
- улучшению качества жизни пациентов;
- снижению смертности от БА.

В свою очередь, БАДД представляют собой высокоэффективное средство достижения контроля БА при совместном применении с ИГКС, хотя и не влияют на выраженность воспаления и потому не являются средствами монотерапии. Такая комбинированная терапия имеет преимущества в лечении, в то время как применение средней дозы одних ИГКС не способствует достижению контроля БА [13]. Добавление БАДД к ежедневному режиму приема ИГКС снижает проявления БА в ночное время, улучшает функцию внешнего дыхания, уменьшает использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия «по потребности», сокращает количество обострений и помогает достижению клинического контроля у большего числа пациентов быстрее и при более низкой дозе ИГКС, чем при приеме одних ингаляционных кортикостероидов [4]. В проведенных контролируемых исследованиях было показано, что применение этой терапии с помощью комбинированного ингалятора так же эффективно, как и прием каждого препарата по отдельности. Предполагается, что ингаляторы с фиксированной комбинацией более удобны для пациентов с БА вследствие увеличения комплайенса и для гарантии того, что БАДД всегда сопровождаются приемом ИГКС [11, 12]. Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время комбинированная терапия ИГКС+БАДД является общепризнанным эталонным способом достижения контроля над клиническими проявлениями БА.

В то же время следует признать, что эффективность такого лечения не является стопроцентной. Существуют определенные категории пациентов, у которых проведение терапии комбинацией ИГКС+БАДД ограничено в силу малой эффективности или развития нежелательных явлений [10]. Этот факт свидетельствует о необходимости поиска новых патогенетически обусловленных подходов к медикаментозному лечению БА. Одним из таких подходов может стать терапия препаратами, способными восстанавливать биологическую мембрану клеток, поврежденных в ходе процессов воспаления.

Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними мембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [18]. Наиболее универсальным механизмом повреждения клеточных мембран является гиперпродукция активных форм кислорода и азота (свободных радикалов), часто именуемая «оксидативным стрессом». Дисбаланс в системе «оксиданты–антиоксиданты» приводит к окислительному ингибированию активности мембранных ферментов, что усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя [5].

Такие патофизиологические изменения являются одним из важных звеньев патогенетического порочного круга при развитии многих хронических воспалительных заболеваний, в том числе и БА. Следовательно, при восстановлении целостности биомембран морфофункциональная целостность клетки также восстанавливается, что, в свою очередь, приводит к обрыву каскада воспалительных реакций и обеспечивает реализацию функционального ответа ткани и органа в целом [2]. При этом наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом являются фосфолипиды, которые представляют собой естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран [1, 6, 14]. Именно эти предположения и послужили «нулевой гипотезой» данного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Положительное влияние ингаляционного введения фосфолипидов на биохимические маркеры оксидативного стресса при обострении БА уже было показано ранее, однако статистически значимой разницы по клиническим показателям выявлено не было [3].

Чтобы подтвердить или опровергнуть возможность получения клинического эффекта при добавлении ингаляционного введения фосфолипидов в комплексную терапию пациентов с БА было проведено клиническое исследование, в которое включены 58 пациентов – 37 мужчин (63,8%) и 21 женщина (36,2%). Средний возраст больных составил $67,5 \pm 12,3$ лет.

По дизайну это было проспективное, простое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. Пациенты, соответствующие всем критериям включения/исключения, были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Рандомизация осуществлялась с помощью случайной выборки. Всем пациентам были присвоены порядковые номера от 1 до 60. Листки с кодом лечения (соответственно 1- или 2-я группы) в произвольном порядке были помещены в непрозрачные запечатанные конверты, затем случайным образом

перемешаны, и на них проставлен порядковый номер пациента от 1 до 60. По мере проведения скрининга вскрывался конверт, соответствующий номеру пациента в порядке возрастания, и назначалось соответствующее лечение.

Всего завершили участие в исследовании 58 пациентов, двое из второй группы досрочно прекратили участие: один – в связи с отзывом информированного согласия вследствие неэффективности терапии, другой – по причинам немедицинского характера. Общая характеристика групп приведена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

Признаки	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=28)
Пол, муж/жен	17/13	13/15
Возраст, лет	64,2±13,2	65,9±7,4
Длительность заболевания, лет	16,4±7,5	15,3±4,4
Частота дыхания, мин ⁻¹	20,5±1,6	21,7±2,4
ЧСС, мин ⁻¹	90,1±6,7	90,6±7,4
SpO ₂ , %	96,71±0,86	95,44±2,03

Как видно из табл. 1, статистически значимых различий между группами по основным показателям выявлено не было.

Первая группа состояла из 30 пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата через компрессорный небулайзер один раз в сутки в дозе 1250 мг (300 мг фосфолипида) на фоне стандартной базисной терапии БА (ИГКС+БАДД). Во вторую (контрольную) группу вошли 28 пациентов, которым лечение БА проводилось только по традиционной схеме. В качестве плацебо использовался 5% раствор мальтозы, в качестве фосфолипидного нанолипосомального препарата – композиция фосфатидилхолина и тринатриевой соли глицерризиновой кислоты (ФХ+ГК) производства НИИ БМХ РАМН¹. Лечение продолжалось 24 недели, количество визитов в клинику – 8. Общая продолжительность исследования составила 3 года (2008-2011).

Ниже приведены критерии включения в исследование и исключения из него.

Критерии включения

1. Взрослые дееспособные мужчины и женщины старше 18 лет.

2. Наличие письменного информированного согласия, полученного от пациента до проведения процедур, связанных с исследованием.

3. Диагноз частично контролируемой либо неконтролируемой БА, установленный согласно руководству GINA-версии 2007 г., за 6 месяцев до включения в исследование.

4. Пациенты с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) от 50 до 80% от должного; отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) более 0,7 (70%).

5. Документально подтвержденный положительный тест на обратимость (в течение последних 6 месяцев до включения в исследование), определяемый как ΔОФВ₁ ≥ 12% и ≥ 200 мл относительно исходного уровня.

6. Пациенты с БА, которые уже получали как средство базисной терапии фиксированную комбинацию ИГКС+БАДД (в виде одного комбинированного или нескольких разных ингаляторов), эквивалентную по дозировке сальметеролу/флутиказону 100/500 мкг/день, в неизменной дозе за 3 месяца до включения в исследование, а также способные продолжать указанную терапию в течение всего периода исследования.

7. Некурящие или бывшие курильщики со стажем курения до 20 сигарет в день в течение 5 лет (с индексом курения менее 5 пачек/лет) и бросившие курить в течение как минимум 1 года до включения в исследование.

8. Желание сотрудничать и достаточный комплаенс при выполнении процедур исследования.

Критерии исключения

1. Беременные и кормящие женщины.

2. Наличие в анамнезе неблагоприятных исходов БА (например, госпитализации из-за её обострения в отделение интенсивной терапии, проведение ИВЛ, жизнеугрожающие состояния).

3. Диагноз хронической обструктивной болезни легких, установленный согласно текущей версии руководства GOLD.

4. Госпитализация из-за обострения БА в течение 1 месяца перед началом скрининга.

5. Инфекция нижних дыхательных путей в течение 1 месяца перед началом скрининга.

6. Наличие в анамнезе муковисцидоза, бронхоэктазов, дефицита альфа-1-антитрипсина и рестриктивного легочного процесса.

7. Пациенты, получавшие оральные или парентеральные кортикостероиды в предыдущие 3 месяца перед скрининговым визитом.

8. Установленная или доказанная гиперчувствительность к исследуемому препарату (ФХ+ГК) или его компонентам.

9. Участие в других клинических исследованиях в течение 1 месяца перед скрининговым визитом.

10. Наличие значимого медицинского анамнеза и (или) лечение кардиологических, почечных, неврологических, печеночных, эндокринных, онкологиче-

¹ Патент РФ на изобретение № 2133122 от 14.10.1998.

ских заболеваний или наличие любых отклонений от нормы лабораторных данных, которые, согласно мнению исследователя, могут служить показателем клинически значимого заболевания.

Для оценки влияния ингаляционного введения фосфолипидов на клинический статус пациента оценивались нижеперечисленные показатели.

Спирометрия. Исследование функции внешнего дыхания проводилось согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [15] с использованием переносного спирографа Erich Jaeger SpiroPro. На каждом визите измерялся показатель ОФВ₁ и ФЖЕЛ, оценивалась разница в группах до и после начала терапии.

Пикфлоуметрия. Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) проводилось пациентом самостоятельно на протяжении всего периода исследования дважды в день (утром и вечером). Процедура выполнялась трехкратно, и на бумажном носителе регистрировался наилучший показатель. Для оценки использовалось среднее значение ПСВ за день (сумма наилучшего утреннего + наилучшего вечернего показателей, разделенная на 2). Использовался механический пикфлоуметр фирмы Clement Clarke Ltd.

Использование β_2 -агонистов короткого действия «по потребности» регистрировалось на каждом визите в специальном дневнике пациента на бумажном носителе.

Балльная оценка симптомов БА проводилась по трехбалльной шкале, где за «0» принималось отсутствие симптомов в течение дня и (или) ночи, за «3» – крайняя степень выраженности признака (кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания).

Количество обострений БА. В течение 24-недельного периода терапии регистрировалось количество обострений БА в исследуемой популяции, тяжелое обострение (согласно определению GINA-2007) считалось серьезным нежелательным явлением, и пациент с таким состоянием подлежал исключению из исследования.

Помимо этого, всем пациентам при каждом визите проводилось полное физикальное обследование, оценивались показатели жизнедеятельности (АД, ЧСС), а также ЭКГ в 12 отведениях, общий и биохимический анализ крови (до начала и после завершения курса терапии). При развитии обострения БА разрешалась любая сопутствующая терапия, согласно рекомендациям GINA-2007.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем оценки значимости различий между исходным и последующими измерениями при помощи парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок (для показателей с нормальным распределением) или при помощи непараме-

трического критерия Уилкоксона для связанных выборок с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., USA). Анализ связи признаков выполнялся с помощью метода регрессионного анализа с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Доверительная вероятность полагалась равной 95% ($p=0,05$), т.е. различия значений показателей при $p<0,05$ рассматривали как статистически значимые. Все регистрируемые характеристики пациентов представлены в виде MEAN $\pm$ SD.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До включения в исследование статистически значимых различий между группами не было выявлено ни по одному показателю. Одним из важнейших показателей эффективности в данном исследовании было значение ОФВ₁ у пациентов обеих групп до и после курса терапии. К концу лечения отмечалось достоверное повышение ОФВ₁ в группе пациентов, получавших ингаляции фосфолипидного препарата ($p=0,01$) по сравнению с плацебо (рис. 1).

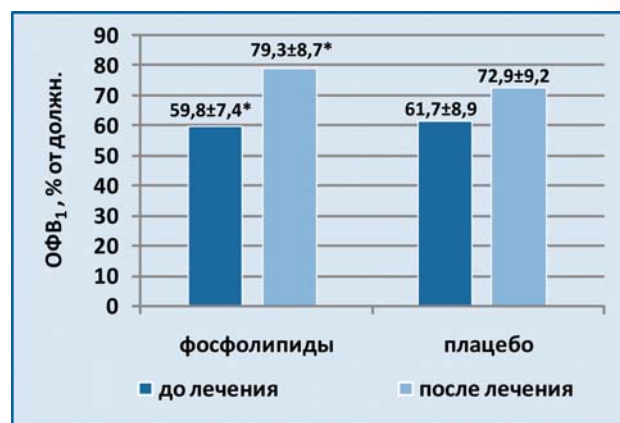


Рис. 1. Динамика ОФВ₁ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания периода лечения (* $p=0,001$)

Прирост данного показателя в основной группе составил 19,5%, в группе контроля – 11,2%. Общий рост ОФВ₁ в обеих группах, продемонстрированный к концу периода лечения, связан, по-видимому, с повышением комплаенса и приверженности лечению у пациентов, включенных в исследование.

Исследование динамики ПСВ зарегистрировало статистически значимое ($p=0,03$) увеличение этого показателя в основной группе на момент завершения терапии (рис. 2). Очевидно, что полученные данные по динамике ПСВ находятся в тесной взаимосвязи с аналогичными результатами по ОФВ₁, что подтверждается путем оценки линейной корреляции признаков. В данном случае коэффициент корреляции составил $r=0,94$ ($p=0,0052$).

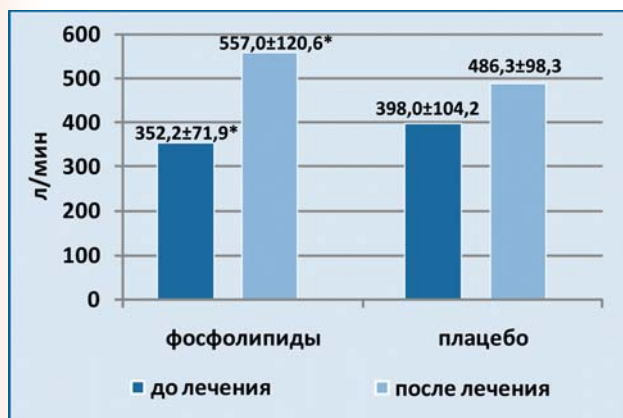


Рис. 2. Динамика ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания периода лечения (* $p=0,03$)

Такая положительная динамика в значениях двух независимо полученных переменных (один параметр определялся врачом-исследователем при визитах больного в клинику, другой – самостоятельно пациентом) может свидетельствовать о более эффективном подавлении воспалительного процесса в стенке бронха вследствие ингаляции фосфолипидного препарата. Такие биохимические изменения приводят к снижению степени бронхиальной обструкции, что отражается в приросте показателей функции внешнего дыхания.

Интересные данные были получены при анализе суточной вариабельности ПСВ. Общеизвестно, что значение этого показателя у пациентов с БА является наиболее информативным из доступных признаков контроля бронхиальной гиперреактивности. До начала лечения в обеих группах этот показатель не превышал 13,5%, что не характерно для клинического течения БА. Более того, после курса терапии не было обнаружено не только статистически достоверной разницы между группами, но даже снижения указанного показателя внутри каждой группы (рис. 3).



Рис. 3. Вариабельность ПСВ в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания периода лечения (* $p>0,05$)

Полученные результаты могут быть обусловлены в первую очередь тем, что все пациенты исходно получали хорошую базисную терапию и имели определенную степень контроля над симптомами заболевания. Это подтверждается тем фактом, что пациенты с частично контролируемой БА составили 82% и лишь 18% пришлось на неконтролируемую БА. Помимо этого, в ходе клинических наблюдений было отмечено возрастание вариабельности ПСВ у отдельных больных на фоне развития бронхообструктивного синдрома вследствие контакта с аллерген-специфичными аэрополлютантами, вирусными и бактериальными агентами и др. Это свидетельствует о высокой чувствительности этого признака как интегрального показателя развития обострения, т.е. о потере контроля над симптомами астмы. В то же время его значимость в плане оценки долгосрочного подавления воспаления на фоне ингаляционной терапии фосфолипидами требует дальнейшего изучения.

Важным показателем общего контроля над течением БА является среднесуточная потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Распространенность применения этих препаратов (сальбутамол, фенотерол) чрезвычайно велика, и даже на фоне базисной терапии ИГКС+БАДД почти все пациенты прибегают к использованию дополнительного ингалятора «по потребности». Необходимость такого использования не всегда коррелирует с реальной потребностью в короткодействующих бронхолитиках. Тем не менее, изначально уровень использования β_2 -агонистов короткого действия был довольно высок: около четырех ингаляций в сутки. На фоне проводимой терапии было отмечено значительное снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия, при этом разница между группами была статистически достоверна (рис. 4). Указанная динамика хорошо согласуется с данными, полученными при анализе показателей ОФВ₁ и ПСВ, что свидетельствует о наличии клинко-функциональных параллелей.



Рис. 4. Частота использования β_2 -агонистов короткого действия «по потребности» в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания периода лечения (* $p=0,027$)

Для регистрации симптомов БА использовалась интегральная трехбалльная шкала, в которой общая оценка симптоматики складывалась из суммы отдельных симптомов. Так, общий балл симптомов астмы мог складываться из только одного наличествующего или из нескольких симптомов разной степени выраженности. Учитывались четыре основных показателя: кашель, свистящие хрипы, стеснение в груди и затруднение дыхания. Таким образом, максимальная степень тяжести симптомов БА равнялась 12 баллам (все четыре симптома в максимальной степени выраженности), минимальная – 0 баллов.

В настоящем исследовании на фоне проводимой терапии было отмечено статистически значимое снижение показателя балльной оценки симптомов БА у пациентов основной группы (рис. 5). Анализируя результаты, полученные в ходе оценки клинических показателей симптоматики, можно сделать вывод, что ингаляционное введение фосфолипидов оказывает выраженное положительное влияние на клиническую картину в целом, несмотря на то, что механизм их действия напрямую не затрагивает конечные патогенетические звенья развития симптомов БА.

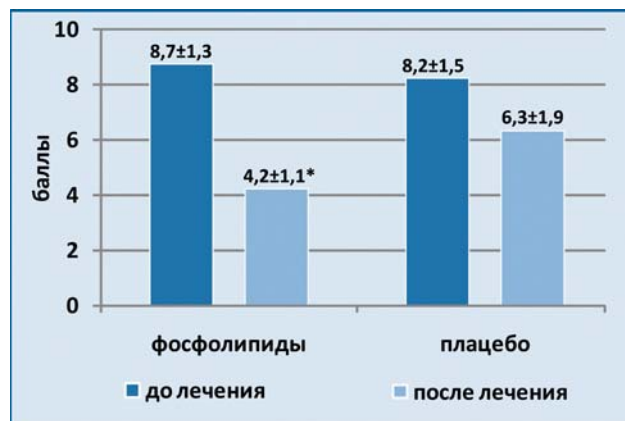


Рис. 5. Динамика тяжести симптомов БА (в баллах) в группах больных, получавших ингаляции фосфолипидов и плацебо, до начала и после окончания периода лечения (* $p=0,01$)

Существенным показателем, неразрывно связанным с описанными выше результатами, является время до развития первого обострения БА. В основной группе пациентов это значение составило $72,4 \pm 15,8$ дней, в группе контроля – $38,9 \pm 16,7$ ($p < 0,01$). Полученная статистически достоверная разница свидетельствует о том, что ингаляционное введение фосфолипидов имеет выраженное преимущество по сравнению с традиционной схемой терапии. Кроме того, через 6 месяцев частота развития обострений была ниже в группе больных, получавших ингаляции фосфолипидных препаратов (32,3 и 57,6% соответственно; $p=0,45$), а развитие тяжелых и среднетяжелых обострений на-

блюдалось реже, чем в контрольной группе (63,2 и 87,7%; $p < 0,001$). Данные, полученные в ходе настоящего исследования, убедительно свидетельствуют о наличии протективного эффекта при ингаляционном введении фосфолипидов, хотя конкретный механизм такого действия еще не до конца понятен.

В связи с изложенным представлялась интересной оценка корреляционной связи между вторичными показателями эффективности: выявлен высокий коэффициент корреляции между количеством баллов симптомов БА и частотой развития обострений в основной группе после окончания периода терапии. Он составил $r=0,78$ ($p=0,00034$), что говорит о высокой степени взаимосвязи между этими двумя признаками. Была также выявлена достоверная положительная корреляционная связь между показателем ОФВ₁ и количеством баллов симптомов БА в той же группе ($r=0,78$; $p=0,0076$), что подтверждает неслучайный характер изменения признаков и их прямую взаимосвязь.

Следует остановиться на определении безопасности и переносимости изучаемого метода терапии. В настоящем исследовании оценка безопасности проводилась путем регистрации нежелательных явлений, касающихся клинического состояния пациентов, а также отклонений показателей лабораторных и инструментальных методов обследования. Контроль безопасности и переносимости осуществлялся на протяжении всего периода наблюдений. Ни у одного из пациентов, полностью выполнивших протокол исследования, не отмечалось значимых нежелательных явлений, потребовавших отмены препарата или специального лечения. Это вполне объяснимо, т.к. исследуемый препарат не несет в себе искусственно синтезированных агентов, а состоит только из природных компонентов. У 15% пациентов отмечалось увеличение объема мокроты при отхаркивании, однако к концу периода наблюдения этот симптом купировался самостоятельно. Клинически значимых изменений в данных объективного обследования пациента, лабораторных анализах и ЭКГ в 12 отведениях зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном простом, слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании впервые получены доказательные данные об эффективности и безопасности нового метода базисной терапии БА. Показана эффективность ингаляционного введения фосфолипидных препаратов в комплексной терапии БА. Указанный метод лечения приводит к статистически значимому улучшению как клинических (симптоматика, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, развитие обострений БА), так и функциональных (ОФВ₁ и ПСВ) показателей. Отсутствие клинически значимых нежелательных явлений, изменений

в лабораторных анализах и ЭКГ, хорошая переносимость препарата свидетельствует о безопасности разработанного метода терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972.
2. *Ипатова О.М.* Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике. М., 2005.
3. *Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Чучалин А.Г.* Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами // Пульмонология. 2010. №1. С.74-80.
4. *Bateman E.D., Bousquet J., Busse W.W.* et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2004. V.170, No.8. P.836-844.
5. *Bergamini C.M., Hunte C.* Lipids in membrane protein structures // Biochem. Biophys. Acta. 2004. 1666. 2-18.
6. *Buckland A.G., Wilton D.C.* Anionic phospholipids, interfacial binding and the regulation of cell functions // Biochem. Biophys. Acta. 2000. V.1483. P.199-216.
7. *Fardon T.C., Burns P., Barnes M.L.* et al. A comparison of 2 extrafine hydrofluoroalkane-134a-beclomethasone formulations on methacholine hyperresponsiveness // Ann. Allerg. Asthma Immunol. 2006. V.96, No.3. P.422-430.
8. *Fireman P., Prenner B., Vincken W.* et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol // Ann. Allerg. Asthma Immunol. 2001. V.86, No.5. P.557-565.
9. Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop report. Global strategy for asthma management and prevention // NHLBI/WHO workshop report No. 02-3659. January 1995, revised 2010.
10. *Godard P., Greillier P., Pigeas B.* et al. Maintaining asthma control in persistent asthma: Comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study // Respiratory Medicine. 2008. V.102. P.1124-1131.
11. *Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D.* et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V.161. P.996-1001.
12. *Laloo U.G., Malolepszy J., Kozma D.* et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma // Chest. 2003. V.123, No.5. P.1480-1487.
13. *Lazarus S.C., Boushey H.A., Fahy J.V.* et al. Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial // JAMA. 2001. V.285, No.20. P.2583-2593.
14. *Lee A.G.* How lipids affect the activities of integral membrane proteins // Biochem. Biophys. Acta. 2004. V. 1666. P.62-87.
15. *Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V.* et al. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. V.26. P.319-338.
16. *Pauwels R.A., Löfdahl C.G., Postma D.S.* et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group // N. Engl. J. Med. 1997. V.337, No.20. P.1405-1411.
17. *Suissa S., Ernst P., Benayoun S.* et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma // N. Engl. J. Med. 2000. V.343, No.5. P.332-336.
18. *Tampo Y.* Studies on membrane factors in iron supported lipid peroxidation // Yakugaki Zasshi. 2000. V.120. P.387-396.