

Оценка длительного применения одного комбинированного ингаляционного препарата в лечении пациента с бронхиальной астмой

С.И. Овчаренко, М.Н. Акулова

ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Хроническое воспаление вызывает сопутствующее повышение гиперреактивности дыхательных путей, приводящее к повторяющимся эпизодам свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [1].

Основными задачами лечения больных БА являются:

- достижение и поддержание контроля над симптомами заболевания;
- предотвращение обострений БА;
- отсутствие обращений за неотложной помощью;
- минимальная потребность в приеме средств скорой помощи;
- отсутствие ограничений в повседневной активности и физических нагрузках;
- поддержание близкой к нормальной функции дыхания;
- суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 20 %;
- минимум или отсутствие побочных эффектов лекарств [1].

С учетом дневных и ночных симптомов БА, значений и вариабельности объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и ПСВ, необходимости дополнительного применения короткодействующих β_2 -агонистов выделяют интермиттирующую БА и три стадии тяжести персистирующей БА (лёгкая, средней тяжести и тяжёлая). В соответствии со степенью тяжести заболевания определяется объём противоастматической терапии.

Как правило, лечение БА включает использование бронхолитических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ведущим в лечении больных БА является использование в терапии ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). Эффективность и надежность иГКС не вызывает сомнений и отражена в национальных и международных рекомендациях по БА [1]. Они превосходят по противовоспали-

тельной активности препараты нестероидной структуры – кромогликат и недокромил натрия. ИГКС уменьшают клинические проявления БА, частоту и тяжесть обострений, повышают качество жизни больных, улучшают функцию внешнего дыхания.

В последние годы одновременное назначение иГКС и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) в одном ингаляторе становится современным методом выбора в терапии БА любой тяжести [2–4]. Это положение поддерживается Глобальной инициативой по терапии и профилактике БА (GINA, 2002) [1].

Наличие комбинированных препаратов, в которых иГКС и ДДБА находятся в одном ингаляторе, делают лечение более оптимальным [5, 6]. Одним из наиболее перспективных комбинированных препаратов, содержащим иГКС и ДДБА, является симбикорт турбухалер, который содержит будесонид (в дозировке 80 или 160 мкг) и ДДБА с быстрым началом действия – формотерол в дозе 4,5 мкг. Быстрое начало действия формотерола позволяет использовать симбикорт не только в качестве препарата для базовой терапии БА в фиксированной дозе, но и увеличивать дозу препарата при усилении симптомов астмы. Возможность гибкого дозирования выгодно отличает симбикорт от комбинированных препаратов, содержащих в качестве ДДБА сальметерол (серетид). Преимущества гибкого дозирования симбикорта заключаются в том, что больной, достигнув стабильного состояния, может, после соответствующего обучения, сам регулировать необходимую дозу иГКС: то увеличивать, то уменьшать количество вдохов препарата в сутки. В этом и заключается преимущество гибкого дозирования. Больной начинает лечение с доз, рекомендуемых врачом, и затем при стабильном состоянии (отсутствии симптомов БА, стабильно высокие показатели ПСВ) может снижать дозу препарата до одного-двух вдохов в сутки однократно. При ухудшении состояния больной может увеличивать количество ингаляций симбикорта, доводя, при необходимости, до максимально возможной дозы – по 4 вдоха дважды в сутки [7, 8].

Симбикорт® ингалируется с использованием турбухалера® – многодозового ингалятора. Лёгкость использования данного вида ингалятора объясняется отсутствием необходимости координировать дыхательный манёвр и нажатие на ингалятор. Пациенту необходимо лишь активизировать препарат и сделать глубокий интенсивный вдох.

Несмотря на значительный арсенал средств, используемых в лечении БА, распространённость этого заболевания во всем мире растёт. Одной из причин является отсутствие успеха от лечения. Это может происходить в силу ряда причин, в т. ч. из-за небрежного отношения к приёму противовоспалительных препаратов, неадекватной оценки тяжести бронхиальной астмы, а также невысокой приверженности к лечению. По данным ряда исследований, отмечается, что уровень недостаточной приверженности к терапии в отношении регулярного приёма профилактической терапии составляет приблизительно 50 % [1]. На приверженность к лечению могут оказывать влияние ряд факторов, в т. ч. и количество используемых ингаляторов.

Представляем демонстрацию собственного наблюдения за пациенткой с БА инфекционно-зависимой, с атопическими реакциями и аспириновой зависимостью среднетяжёлого течения и динамикой её приверженности к терапии на фоне длительной терапии комбинированным ингаляционным препаратом – симбикортом турбухалером.

Пациентка Г-ва, 59 лет, 08.09.2003 обратилась в ФТК ММА с жалобами:

- ощущение «затруднённого дыхания», возникающее до четырёх раз в день и одного раза ночью, купирующееся ингаляцией вентолина через дискус;
- ощущение «заложенности» в груди;
- кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой;
- чувство «нехватки воздуха» в душном помещении, при эмоциональной нагрузке;
- слизистые выделения из носа.

Пациентка живет в Москве, имеет высшее музыкальное образование. В течение жизни работала музыкантом. В настоящее время на пенсии, инвалид II группы по заболеванию позвоночника.

Вредных привычек нет: не курит, алкоголем не злоупотребляет.

Перенесённые заболевания: в течение жизни подвержена респираторным заболеваниям до двух раз в год.

Лекарственная непереносимость: на приём нестероидных противовоспалительных препаратов возникает удушье. При аллергологическом обследовании выявлены положительные реакции на библиотечную и бытовую пыль.

Из анамнеза заболевания известно, что с детства беспокоят частые ОРВИ, заложенность носа. С 1997 г., после перенесённой ОРВИ, появился насадный кашель с отделением слизистой мокроты. Состояние расценивалось как хронический бронхит с астматическим компонентом. В 1999 г. впервые появилось ощущение затруднённого дыхания при контакте с пылью. Была госпитализирована в стационар, где состояние расценено как бронхиальная астма, проводилось лечение пероральными ИГКС. В 2000 г. в связи с развитием очередного обострения обратилась в ФТК. В клинике, в связи с тяжёлым состоянием, проводилась небулайзерная терапия: раствор беродуала 20 капель и раствор лазолвана 1 мл 3 раза в день, пульмикорт-суспензия 2 мг 2 раза в день с последующим переводом на оксис турбухалер 9 мкг по одному вдоху 2 раза в день, пульмикорт турбухалер 200 мкг по два вдоха 2 раза в день. После улучшения состояния пациентка выписана из стационара с рекомендациями продолжить приём оксиса турбухалера в суточной дозе 18 мкг и пульмикорта турбухалера 800 мкг/сут. В связи со стабильным состоянием самостоятельно прекратила приём пульмикорта турбухалера. С апреля 2001 г., после перенесённой ОРВИ отметила ухудшение состояния: ощущение «затруднённого дыхания» до 4–6 раз в день и одного раза ночью, требующее вдыхания коротко действующих β_2 -агонистов (вентолин); ощущение «заложенности» в груди; кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой и чувство «нехватки воздуха» в душном помещении, при эмоциональной нагрузке.

Таким образом, обращает на себя внимание нерегулярное соблюдение пациенткой терапии, недооценка степени тяжести своего заболевания и частые обострения БА.

Кроме того, с 1985 г. отмечаются эпизоды повышения АД максимально до 180/100 мм рт. ст. на фоне эмоциональной нагрузки. По данному поводу не обследовалась, регулярной антигипертензивной терапии не получала, при повышении АД принимала каптоприл 12,5–25 мг.

В сентябре 2003 г. пациентка обратилась в ФТК ММА и была госпитализирована.

При осмотре: состояние больной средней тяжести. Температура тела 36,4 °С. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Определя-

ется напряжение паравертебральных мышц и болезненность при пальпации паравертебральных точек грудного отдела позвоночника. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос затруднено. При перкуссии звук лёгочный с коробочным оттенком. При аускультации лёгких на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивались сухие свистящие и жужжащие хрипы в нижних отделах лёгких, усиливающиеся при форсированном выдохе. ЧДД 20 в минуту. ПСВ 280 л/сек. Тоны сердца сохранены, ритмичны, ЧСС 86 уд/мин, АД 160 и 100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. Дизурических явлений не выявлено. Неврологический статус – без особенностей.

Показатели клинического анализа крови – в пределах нормы (гемоглобин – 139 г/л; эритроциты – 4,8 млн; цвет. показатель – 0,87; лейкоциты – 6110 тыс.; нейтрофилы – 46 %; палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 44 %, эозинофилы – 3 %; моноциты – 8 %; лимфоциты – 39 %; тромбоциты – 190 тыс.; СОЭ – 5 мм/ч).

В биохимическом анализе крови – общий белок, альбумин, креатинин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, пр. билирубин, мочевиная кислота, азот мочевины, холинэстераза, амилаза, Na^+ , K^+ – без отклонения от нормы.

Иммунологическое исследование крови: иммуноглобулин А – 345 (норма 50–300) мг/дл; иммуноглобулин М – 124 (норма 40–200) мг/дл; иммуноглобулин G – 960 (норма 600–2000) мг/дл; иммуноглобулин E – 110 (норма 0–150) ед./л; СРБ – отриц.; RW – отриц. Маркеры вирусных гепатитов – отриц.

Общий анализ мокроты: консистенция – полужидкая; характер – слизистая.

Микроскопия: лейкоциты – 5–15 в поле зрения; эритроциты – нет; макрофаги – много; эпителий плоский – умеренное количество; эпителий цилиндрический – немного; спирали Куримана – 1 в препарате – не найдены; эозинофилы – 5–10–20 в поле зрения до густо в скоплениях; кристаллы Шарко-Лейдена, клетки сердечных пороков, эластические волокна, атипичные клетки – не найдены. БК – нет.

Газовый состав крови: pCO_2 40,7 мм рт. ст., pO_2 82,2 мм рт. ст., HCO_3^- 21,4 ммоль/л, $\text{O}_{2\text{sat}}$ 95,0 %.

Исследование ФВД (при госпитализации): выявлены умеренные вентилиационные нарушения смешанного типа. Реакция на вентолин – положительная. Исходно: ФЖЕЛ – 78 %, ОФВ1 – 71 %, ОФВ1/ФЖЕЛ – 91 %, МОС25 – 64 %, МОС50 – 38 %, МОС75 – 38 %. После ингаляции вентолина: ОФВ1 – 93 %, МОС25 – 93 %, МОС50 – 55 %, МОС75 – 41 %.

Проба с атровентом слабopоложительная. Исходно: ОФВ1 – 74 %, МОС25 – 67 %, МОС50 – 43 %, МОС75 – 41 %. После ингаляции атровента: ОФВ1 – 80 %, МОС25 – 84 %, МОС50 – 48 %, МОС75 – 40 %.

ЭКГ: ритм синусовый, правильный. ЧСС 67/мин. Признаки гипертрофии левого желудочка.

ЭХО-кардиография: оптимальная визуализация из апикального доступа:

- полости сердца не расширены,
- стенки левого желудочка незначительно утолщены, зон гипокинезии не выявлено.

Характер движения стенок: умеренный гиперкинез свободной стенки правого желудочка.

Общая сократительная функция не нарушена, ФИ – 65,8 % (N до 55 %). Клапаны не изменены. Стенки аорты уплотнены.

При ДКГ: турбулентных потоков нет.

Рентгенография органов грудной клетки: свежих очаговых и инфильтративных изменений в лёгких не выявлено. Лёгочный рисунок усилен за счет уплотнённого интерстиция, в прикорневой зоне справа перестроен по ячеистому типу. Корни лёгких уплотнены. Диафрагма обычно расположена. Плевральные синусы свободны, сердце и аорта – без особенностей.

Пациентка проконсультирована отоларингологом: диагностирована аллергическая риносинусопатия отечной формы.

На основании проведённого в клинике обследования больной был поставлен следующий клинический диагноз: бронхиальная астма, инфекционно-зависимая с атопическими реакциями и аспириновой зависимостью в стадии обострения среднетяжёлого течения. Хронический катаральный бронхит. Диффузный пневмосклероз. Эмфизема лёгких. Дыхательная недостаточность второй степени. Стабильная лёгочная гипертензия. Аллергическая риносинусопатия, отёчная форма. Гипертоническая болезнь II стадии, II степени повышения АД, среднего риска. Атеросклероз аорты. Распространённый остеохондроз позвоночника с преимущественным поражением грудного и пояснично-крестцового отделов.

В связи с наличием у пациентки обострения БА в течение 5 дней проводилась небулайзерная терапия: пульмикорт суспензия 2 мг 2 раза в день и раствор беродуала 20 капель 3 раза в день с последующим переходом на пульмикорт турбухалер 500 мкг 2 раза в день с предшествующей ингаляцией вентолина через дискус 400 мкг один вдох 4 раза в день. Учитывая наличие кашля с трудноотделяемой вязкой мокротой, назначен халиксол 90 мг/сут. В связи с лёгочной гипертензией и артериальной гипертензией назначен верапамил 240 мг/сут, престариум 4 мг 0,5 таблетки 2 раза в день и арифон 2,5 мг утром. На протяжении всего срока госпитализации проводилась лечебная гимнастика дыхательного типа. По поводу распространённого остеохондроза позвоночника проводилось физиотерапевтическое лечение.

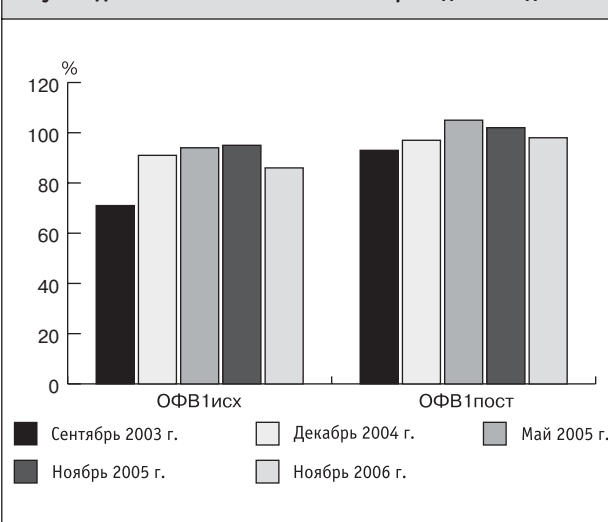
На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось: ощущение «затруднённого дыхания» не возникало, кашель практически не беспокоит, слизистые выделения из носа уменьшились; АД стабилизировалось на цифрах 130–120/80 мм рт. ст. ПСВ утром 360 л/мин, вечером 400 л/мин, при аускультации в лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет.

По данным повторного исследования ФВД через две недели после начала терапии выявлена положительная динамика. Постбронходилатационные значения ОФВ1 – с 93 до 101 %, МОС25 – с 93 до 124 %, МОС50 – с 55 до 68 %, МОС75 – с 41 до 50 %.

В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана домой с рекомендациями приёма:

- пульмикорт турбухалер 500 мкг 2 раза в день с предшествующей за 30 минут ингаляцией вентолина через дискус 400 мкг один вдох 4 раза в день под контролем ПСВ и при стабильном состоянии с возможным снижением дозы пульмикорта турбухалера до 800 мкг в день и вентолина до 400 мкг один вдох 2 раза в день, при необходимости дополнительные ингаляции данного препарата;
- халиксол 30 мг одна таблетка 3 раза в день при кашле;
- престариум 4 мг 0,5 таблетки 2 раза в день;
- верапамил 80 мг одна таблетка 3 раза в день;
- арифон 2,5 мг одна таблетка утром;

Рисунок. Динамика показателей ОФВ1 за три года наблюдения



- назонекс 50 мкг в день по 2 пуфа в каждую половину носа один раз в день.

После выписки из стационара больная взята под амбулаторное наблюдение. Через три месяца стабильного состояния пациентка была переведена на терапию одним комбинированным препаратом – симбикортом турбухалером 160/4,5 мкг/доза по два вдоха два раза в день при стабильном состоянии с постепенным снижением дозы до одного вдоха два раза в день.

В течение 2004 г. пациентка регулярно принимала рекомендованную терапию, вела дневник самоконтроля, в котором дважды в день фиксировались:

- показатели ПСВ;
- потребность в коротко действующих β₂-агонистах;
- количество симптомов БА днём;
- количество симптомов БА вечером.

За это время один раз было отмечено ухудшение состояния в течение 7–10 дней, возникшее на фоне простудного заболевания, для купирования которого было достаточно увеличения дозы препарата до 6 ингаляций в сутки на протяжении 4 дней. Затем пациентка продолжила принимать симбикорт турбухалер 160/4,5 мкг/доза в дозе 5 вдохов в сутки в течение 14 дней, следующие три недели – 4 ингаляции в сутки, после стабилизации состояния доза препарата была постепенно снижена до прежних значений (один вдох два раза в день). Однако на протяжении всего периода обострения заболевания сохранялась трудоспособность и не требовалась госпитализация. Показатели ПСВ отмечались в пределах 350–370 л/сек.

На протяжении 2005 г. больная продолжала наблюдаться в клинике и вести дневник самоконтроля. Так же как и в предыдущий год, на фоне постоянного приёма рекомендованной терапии лишь однократно развилось ухудшение состояния на фоне простудного заболевания на протяжении 7 дней, купированное повышенной дозой препарата (4 вдоха в сутки) в течение 4 дней, и на протяжении последующих 14 дней – три ингаляции в сутки. ПСВ также оставалась на прежних значениях.

За 10 месяцев 2006 г. на фоне регулярного лечения ни разу не было существенно значимого ухудшения состояния. Показатели ПСВ сохранялись на уровне 360–380 л/сек.

За весь период наблюдения зарегистрированы показатели ОФВ1 на достаточно высоких значениях (см. рисунок).

Восемнадцатого октября 2006 г. пациентка госпитализирована в клинику в плановом порядке для проведения обследования. По данным лабораторных показателей общего анализа крови признаков обострения отмечено не было.

В иммунологическом исследовании крови: иммуноглобулины А – 710 мг/дл (50–300), М – 142 мг/дл (40–200), G – 1000 мг/дл (600–2000), E – 89,6 МЕ/мл (0–100).

При исследовании кортизола крови (287,8 нмоль/л/131–642/) и мочи (76,7 нмоль/сутки/120–400/) – показатели в пределах нормы.

ФВД: ЖЕЛ 90 %, ОФВ1 83 %, МОС25 – 90 %, МОС50 – 48 %, МОС75 – 40 %, ОФВ1/ЖЕЛ – 72. После ингаляции вентолина: ОФВ1 – 91 %, МОС25 – 112 %, МОС50 – 58 %, МОС75 – 42 %, ОФВ1/ЖЕЛ – 71. ЖЕЛ в пределах нормы. Бронхиальная обструкция умеренно выражена. Реакция на вентолин – положительная.

ЭХО-КГ: ЛЖ 4,6 (до 5,5) см, ЛП 3,4 (до 4,0) см, ПЖ 1,9 (до 2,6) см. Толщина стенок: МЖП 0,9 (до 1,0) см, ЗС 0,9 (до 1,1) см, ПЖ 0,39 (до 0,4) см. ФИ – 73 %. Характер движения стенок не изменен. Митральный клапан, аортальный клапан, клапан лёгочной артерии, трикуспидальный клапан не изменены. Стенки аорты умеренно уплотнены, просвет корня аорты – 3,6 см. ДКГ-функция диастолического расслабления миокарда не нарушена, систолический поток в лёгочной артерии не изменен.

ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение ЭОС, ЧСС 61, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Таким образом, по данным ЭХО-КГ и ЭКГ признаков лёгочной гипертензии не обнаружено.

У больной на фоне регулярного приёма симбиоркта отмечен регресс признаков лёгочной гипертензии, достаточно высокий уровень контроля БА (уменьшение количества и тяжести обострений заболевания), отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью и необходимости в приёме коротко действующих β_2 -агонистов, стабильность показателей ПСВ и ОФВ1. На протяжении всего периода наблюдения не отмечено развития побочных эффектов при использовании данного препарата. Данная динамика течения заболевания объясняется соблюдением рекомендованного лечения и ростом приверженности к терапии на фоне терапии комбинированным ингалятором, т. е. при использовании в лечении только одного препарата.

В последние годы в России при изучении приверженности к лечению предлагается использовать понятие кооперативности (КП), которое учитывает не только выполнение пациентом врачебных рекомендаций, но и его мнение относительно заболевания, характера терапии, её доступности (НИИ пульмонологии, Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский, 1997 г.).

Для оценки КП больных бронхиальной астмой применяется специализированный опросник «Индекс кооперации при бронхиальной астме» (ИкБА-50, НИИ пульмонологии, Н.Ю. Сенкевич, А.С. Белевский), содержащий 50 пунктов, что позволяет количественно оценить КП больных по 9 критериям [9].

Мы воспользовались данным опросником для количественной оценки уровня приверженности нашей пациентки к проводимой терапии и её динамики на фоне динамического контроля.

На фоне проводимой терапии у данной пациентки отмечено улучшение показателей кооперативности по данным опросника ИкБА-50. Так, возросли такие критерии, как исходная кооперативность (ИхК); осознание опасности (ОО); ин-

Таблица. Динамика показателей Кооперативности на фоне применения симбиоркта турбухалера

Критерии вопросника ИкБА-50	Значения показателей	
	Октябрь 2004 г.	Май 2005 г.
ИхК	67,5	69,2
ОО	48,1	57,7
ПБ	69,7	63,6
ИнФ	38,3	50
ДС	83,3	83,3
ТК	86,5	88,1
УК	95,1	95,1
ИС	50	66,7
ОИК	69,1	70,3

формированность (ИнФ); текущая кооперативность (ТК); общий индекс кооперации (ОИК) и дополнительный критерий «искренность» (ИС), снизился критерий «потребность в безопасности» (ПБ). При этом доступность средств реанимации (ДС) и удовлетворение от кооперации (УК) остались на прежнем достаточно высоком уровне (см. таблицу).

Данный клинический пример, представленный с результатами трёхлетнего наблюдения за пациенткой с учетом динамики симптомов заболевания, значений ПСВ и ФВД, изменений в течении БА, подтверждает высокую эффективность и безопасность применения будесонида/формотерола (препарат симбиоркт турбухалер) в комплексном лечении пациентки с БА средней степени тяжести. Представленные результаты были достигнуты благодаря её явной приверженности к лечению одним комбинированным ингалятором, содержащим иГКС и длительно действующий β_2 -агонист, который обладает и быстрым началом действия. Эти свойства препарата и возможность регулирования количества ингаляций будесонида/формотерола (симбиоркт турбухалер) в зависимости от уровня контроля над БА позволяет купировать симптомы астмы при первых проявлениях ухудшения состояния, не допуская развернутой картины обострения. Таким образом, создаются условия для повышения уровня приверженности больных к противовоспалительной терапии БА и контроля.

Литература

1. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication № 02-3659. 2002. 1–177.
2. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MASMA) // Br. Med. J. 2000; 320; 1368–1379.
3. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1481–1488.
4. Цой А.Н., Демидова Г.В., Архипов В.В. Многоцентровое, сравнительное исследование эффективности и безопасности симбиоркта турбухалер по сравнению с рутинной противоастматической терапией у больных со стабильным течением бронхиальной астмы // Пульмонология. 2004. № 1. С. 83–88.
5. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Stenmetz K.O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mug) in combination in a Disk inhaler (Seretid) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma // Resp. Med. J. 1999; 93: 876–884.
6. Ericsson K., Bantje T.A., Huber R. et al. Cost-effectiveness of budesonide and formoterol in a single inhaler compared to fluticasone in the treatment of asthma // Eur. Respir. J. 2001; 18 (suppl. 33): 153s.
7. Kips J. Managing a variable disease // Pulm Pharmacol Ther 2002, 15(6), 485–90.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препарата // Consilium Medicum. 2004. Т. 6. № 10.
9. Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Сравнительная характеристика изменений кооперативности и качества жизни больных бронхиальной астмой при использовании различных способов доставки дозированных аэрозолей // Пульмонология. 2003. № 2. С. 42–48.