

# Современные подходы к лекарственной терапии при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких

**И.В. Лещенко**

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** характеризуется прогрессирующим снижением легочной функции, что сопровождается ухудшением респираторных симптомов, качества жизни и может приводить к терминальной дыхательной недостаточности [1]. По имеющимся прогнозам, ХОБЛ, занимавшая в 1990-м году 6-е место среди причин смертности, к 2020-му году выйдет на 3-е место [2, 3]. Экономическое бремя ХОБЛ затрагивает не только больного и его семью, но также государство и общество. ХОБЛ является тяжелым социально-значимым заболеванием, в связи с чем так актуальны его профилактика, ранняя диагностика и лечение.

ХОБЛ рассматривается экспертами GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ) как заболевание, которое можно предупредить и лечить [1]. Этим подчеркиваются перспективы для больных в отношении успеха проводимой терапии. Согласно современным международным и национальным рекомендациям объем лечения при стабильном течении ХОБЛ определяется стадией заболевания, тяжестью симптомов, выраженностью бронхиальной обструкции, наличием дыхательной и правожелудочковой недостаточности, сопутствующими заболеваниями [1, 4].

Спектр лекарственных средств, рекомендованных для длительного или постоянного лечения больных ХОБЛ, включает ингаляционные и таблетированные бронходилататоры длительного действия (ДД), ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), фиксированные комбинации  $\beta_2$ -агонистов ДД и ИГКС, муколитики (N-ацетилцистеин) и вакцины. Бронходилататоры короткого действия (КД), и прежде всего  $\beta_2$ -агонисты КД, должны рассматриваться как ситуационные препараты, применяемые для купирования симптомов. Было показано, что регулярное применение  $\beta_2$ -агонистов КД больными ХОБЛ сопровождается двукратным повышением респираторной смертности, а использо-

вание **антихолинергических препаратов (АХП) – ипратропия бромида (ИБ) и тиотропия бромида (ТБ)** – сокращает смертность, связанную с острой дыхательной недостаточностью, на 73% по сравнению с плацебо [5]. В табл. 1 представлена общепринятая схема медикаментозного лечения больных со стабильным течением ХОБЛ [4].

Если назначение ингаляционных бронходилататоров ДД у больных ХОБЛ не вызывает сомнений в целесообразности, эффективности и безопасности, то **применение ИГКС** для лечения ХОБЛ не является общепринятым [6]. По мнению ряда авторов, длительное применение ИГКС при ХОБЛ представляется опасным и повышает риск раз-

**Таблица 1.** Варианты медикаментозного лечения больных со стабильным течением ХОБЛ

Стадия ХОБЛ	Рекомендуемые варианты медикаментозного лечения*
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta_2</math>-агонист КД по потребности;</li> <li>• ИБ по потребности;</li> <li>• ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ по потребности</li> </ul>
Средняя	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТБ + по потребности <math>\beta_2</math>-агонист КД;</li> <li>• <math>\beta_2</math>-агонист ДД + по потребности ИБ или ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• теофиллин + по потребности ИБ или ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• ТБ ± <math>\beta_2</math>-агонист ДД + по потребности ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• ТБ ± теофиллин ДД + по потребности <math>\beta_2</math>-агонист КД или ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• <math>\beta_2</math>-агонист ДД ± теофиллин ДД + по потребности ИБ или ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ</li> </ul>
Тяжелая и крайне тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТБ + <math>\beta_2</math>-агонист ДД ± теофиллин ДД + по потребности ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• ТБ + ИГКС ± <math>\beta_2</math>-агонист ДД ± теофиллин ДД + по потребности ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• ТБ + фиксированная комбинация ИГКС и <math>\beta_2</math>-агониста ДД + по потребности ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• <math>\beta_2</math>-агонист ДД + ИГКС + по потребности ИБ или ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ;</li> <li>• фиксированная комбинация ИГКС и <math>\beta_2</math>-агониста ДД ± теофиллин ДД + по потребности ИБ или ФК <math>\beta_2</math>-агонист КД + ИБ</li> </ul>

\* Может использоваться любой из вариантов на соответствующей стадии.

Обозначения: ФК – фиксированная комбинация.

**Игорь Викторович Лещенко** – профессор, зав. курсом пульмонологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Уральской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России.

вития глаукомы, остеопороза и катаракты [7–12]. В программе GOLD 2008 [1] со ссылкой на результаты крупного (6118 больных) проспективного исследования TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) [13] указано, что комбинированная терапия  $\beta_2$ -агонистами ДД и ИГКС увеличивает вероятность развития пневмоний. В 2-летнем проспективном исследовании INSPIRE (Investigator New Standard for Prophylaxis In Reducing Exacerbations, n = 1323) также показано, что применение ИГКС у больных ХОБЛ повышает риск развития пневмонии. Больше число пневмоний отмечено в группе больных, получавших салметерол и флутиказона пропионат (ФП) 500 мкг 2 раза в сутки, в сравнении с группой, получавшей тиотропий ( $p = 0,008$ ) [14]. Повышенный риск развития пневмонии продемонстрирован на примере более чем 175 тыс. пациентов с ХОБЛ [15].

ИГКС оказывают выраженный противовоспалительный эффект при бронхиальной астме. Однако на основании изучения клеточного состава индуцированной мокроты и биопсийного материала бронхов показано, что высокие дозы ИГКС и системные глюкокортикостероиды (ГКС) являются неэффективными или малоэффективными у больных ХОБЛ [16–19]. Одной из причин резистентности больных ХОБЛ к ГКС является снижение активности ядерной гистоновой деацетилазы I класса (HDAC2), которая необходима ГКС для реализации их противовоспалительного действия в бронхах и легких [20, 21]. У больных ХОБЛ концентрация этого фермента чрезвычайно низка и активность его мала, причем снижение активности HDAC коррелирует с тяжестью заболевания [21]. Поэтому применение ГКС для лечения больных ХОБЛ не дает столь очевидных положительных результатов, как у больных бронхиальной астмой.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с параллельными группами, проведенном **Rabe K.F. et al.**, изучалась динамика показателей легочной функции у больных с различными стадиями ХОБЛ [22]. В течение 6 нед пациенты получали тиотропий 18 мкг/сут в сочетании с формотеролом 12 мкг два раза в сутки (ТБ + Ф) или комбинацию салметерола 50 мкг и флутиказона пропионата 500 мкг два раза в сутки (С/ФП). Демографические характеристики и исходные показатели легочной функции больных представлены в табл. 2.

После 6-недельной терапии показатели легочной функции в группе больных, получавших ТБ + формотерол, были достоверно выше, чем в группе больных, получавших салметерол + флутиказон (табл. 3). В течение 12 ч после применения препаратов ОФВ<sub>1</sub> был выше в группе тиотропия и формотерола на 78 мл (95% доверительный интервал 34–122 мл), а ФЖЕЛ – на 173 мл (95% ДИ 104–242 мл), чем у больных, лечившихся салметеролом и флутиказоном. Различия в пользу группы ТБ + Ф по максимальному ответу ОФВ<sub>1</sub> составили 103 мл (95% ДИ 55–150 мл), а по максимальному ответу ФЖЕЛ – 214 мл (95% ДИ 137–291 мл).

Не меньший интерес представляет динамика легочной функции в подгруппах больных с различной выраженностью бронходилатационного ответа и с разными стадиями

**Таблица 2.** Демографические характеристики и показатели легочной функции у пациентов в исследовании [22]

Показатель	Группа		Всего
	ТБ + Ф	С/ФП	
Число больных	304	301	605
Мужчин	213 (70%)	201 (67%)	414 (68%)
Женщин	91 (30%)	100 (33%)	191 (32%)
Средний возраст, годы	62 ± 9	62 ± 9	62 ± 9
Индекс курения, пачек-лет (диапазон значений)	40 (11–196)	40 (11–135)	40 (11–196)
ОФВ <sub>1</sub> пребронходилатационный, л	1,38 ± 0,47	1,38 ± 0,43	1,38 ± 0,45
ОФВ <sub>1</sub> постбронходилатационный, л	1,61 ± 0,51	1,61 ± 0,48	1,61 ± 0,5
ОФВ <sub>1</sub> постбронходилатационный, % от должного	55 ± 14	56 ± 13	55 ± 13
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ постбронходилатационное, % от должного	52 ± 10	52 ± 10	52 ± 10
Число больных с обратимостью* ОФВ <sub>1</sub>	148 (49%)	150 (50%)	298 (49%)
Число больных, выполнивших спирометрию в конце исследования	297	295	592

\* Прирост ОФВ<sub>1</sub> ≥12% и ≥200 мл по отношению к исходной величине после ингаляций 400 мкг салбутамола и 80 мкг ИБ. Обозначения: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

**Таблица 3.** Показатели легочной функции на 42-й день лечения [22]

Показатель	Группа		p
	ТБ + Ф	С/ФП	
Первичные конечные точки			
ОФВ <sub>1</sub> , ПФК, л	1,64 ± 0,02	1,56 ± 0,02	0,0006
максимальный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,78 ± 0,02	1,67 ± 0,02	<0,0001
Вторичные конечные точки			
ФЖЕЛ ПФК, л	3,14 ± 0,03	2,97 ± 0,03	<0,0001
максимальная ФЖЕЛ, л	3,38 ± 0,03	3,16 ± 0,03	<0,0001

Обозначения: p – достоверность различий, ПФК – площадь под фармакокинетической кривой от 0 до 12 ч (при измерении ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ в течение 12 ч после ингаляций изучаемых препаратов).

ХОБЛ. Через 6 нед лечения у больных как с выраженным, так и с плохим бронходилатационным ответом, а также независимо от стадии ХОБЛ при лечении ТБ + формотеролом были достигнуты достоверно более высокие показатели легочной функции, чем при терапии салметеролом и флутиказоном (табл. 4 и 5).

В обеих лечебных группах утренние и вечерние значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) увеличивались в течение всего времени наблюдения. Различия в вечерних показателях ПСВ в пользу группы ТБ + Ф составило от 6,6 л/мин (95% ДИ 0,2–13,0 л/мин) на 5-й неделе до 8,1 л/мин (95% ДИ 2,3–13,9 л/мин) на 3-й неделе ( $p < 0,05$ ). Утрен-

**Таблица 4.** Показатели легочной функции на 42-й день лечения в зависимости от выраженности бронходилатационного ответа [22]

Показатель	Бронходилатационный ответ			
	выраженный		плохой	
	ТБ + Ф	С/ФП	ТБ + Ф	С/ФП
ОФВ <sub>1</sub> ПФК, л	1,74 ± 0,03*	1,66 ± 0,03	1,54 ± 0,02*	1,46 ± 0,02
Максимальный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,90 ± 0,03*	1,77 ± 0,03	1,65 ± 0,02*	1,57 ± 0,02
ФЖЕЛ ПФК, л	3,39 ± 0,04*	3,19 ± 0,04	2,89 ± 0,04*	2,75 ± 0,04
Максимальная ФЖЕЛ, л	3,63 ± 0,05*	3,39 ± 0,05	3,12 ± 0,04*	2,93 ± 0,04

\* Различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

**Таблица 5.** Показатели легочной функции на 42-й день лечения при различной тяжести течения ХОБЛ [22]

Показатель	Стадия ХОБЛ			
	среднетяжелая		тяжелая и крайне тяжелая	
	ТБ + Ф	С/ФП	ТБ + Ф	С/ФП
ОФВ <sub>1</sub> ПФК, л	1,84 ± 0,02*	1,77 ± 0,02	1,22 ± 0,03*	1,15 ± 0,03
Максимальный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,98 ± 0,02*	1,89 ± 0,03	1,35 ± 0,03*	1,24 ± 0,03
ФЖЕЛ ПФК, л	3,33 ± 0,03*	3,18 ± 0,04	2,76 ± 0,05*	2,56 ± 0,05
Максимальная ФЖЕЛ, л	3,55 ± 0,04*	3,38 ± 0,04	3,01 ± 0,06*	2,74 ± 0,06

\* Различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

ние значения ПСВ в лечебных группах достоверно не различались. Потребность в дополнительном применении бронхорасширяющих средств КД была одинаково низкой в обеих лечебных группах в дневное и ночное время.

Различий по частоте нежелательных явлений в изучаемых группах больных не обнаружено. Нежелательные явления отмечались у 87 больных (28,6%) в группе ТБ + Ф и у 84 (27,9%) – в группе С/ФП. Наиболее часто встречались обострение ХОБЛ (3,9 и 4,6%) и фарингит (4,3 и 5,0%). Сухость во рту отмечали 4 пациента в каждой из групп. Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 6 больных из каждой группы, умерло по одному пациенту в группе (от инфаркта миокарда и рака легкого).

Итак, в исследовании Rabe K.F. et al. установлено, что применение в течение 6 нед комбинации ТБ (18 мг/сут) и формотерола (24 мг/сут) в большей степени улучшает показатели легочной функции у больных ХОБЛ, чем комбинация салметерола и флутиказона. Авторы считают применение двух бронходилататоров различных классов более предпочтительным для лечения больных со среднетяжелой стадией ХОБЛ (постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> ≥50% от должного) по сравнению с использованием ИГКС и β<sub>2</sub>-агонистов ДД [22]. Таким образом, результаты этой работы вступают в противоречие с рекомендациями назначать ИГКС больным ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub> <60% от должного. Сведения о частоте нежелательных явлений при применении

ИГКС у больных ХОБЛ [7–14], а также установленные причины резистентности к ГКС у данных пациентов [20, 21] позволяют еще раз подчеркнуть, что в настоящее время препаратами выбора независимо от тяжести ХОБЛ являются ингаляционные бронходилататоры ДД.

Одним из препаратов выбора для лечения ХОБЛ служит **тиотропий (Спирива)** – АХП длительного действия, который обладает рядом преимуществ по сравнению с β<sub>2</sub>-агонистами ДД. При постоянном применении ТБ воздействует на основные патофизиологические механизмы ХОБЛ: обладает длительным бронхорасширяющим и противовоспалительным действием, уменьшает легочную гиперинфляцию. Работы последних лет позволили установить ряд свойств ТБ, обеспечивающих его преимущества перед другими лекарственными средствами для лечения больных ХОБЛ. В многочисленных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалась эффективность и безопасность ТБ в сравнении с ипратропия бромидом, β<sub>2</sub>-агонистами ДД, комбинацией β<sub>2</sub>-агонистов ДД и ИГКС, а также сочетаниями ТБ с β<sub>2</sub>-агонистами ДД и ИГКС. Результаты этих исследований свидетельствуют, что ТБ принадлежит ведущая роль в лечении больных ХОБЛ независимо от тяжести заболевания. Важным обстоятельством, определяющим уникальный статус АХП, является сохранение чувствительности М-холинорецепторов независимо от возраста, что дает возможность применять АХП в течение всей жизни больного. Единственным обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОБЛ является холинергический тонус, который играет важную роль для проходимости суженных бронхов. У больных ХОБЛ холинергический тонус увеличивает обструкцию изначально суженных бронхов, поэтому применение ТБ оказывает более выраженное воздействие на измененные бронхи, чем на интактные.

Длительная бронходилатация (24 ч), регистрируемая после однократной ингаляции ТБ, сохраняется и при длительном его приеме на протяжении 12 мес [23, 24]. Долговременное лечение ТБ (в течение 12 мес) сопровождается улучшением показателей бронхиальной проходимости, регрессом респираторной симптоматики, улучшением качества жизни больного [25]. Помимо бронхолитического действия длительное лечение ТБ уменьшает легочную гиперинфляцию у больных ХОБЛ, способствуя ослаблению одышки и повышению физической работоспособности [26, 27].

Очень часто больные ХОБЛ пожилого возраста имеют сопутствующую патологию, в частности сердечно-сосудистые заболевания. Установлено, что у больных с сочетанием ХОБЛ I–II стадии и ишемической болезни сердца снижение ОФВ<sub>1</sub> на каждые 10% приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности на 28% и увеличению частоты коронарной патологии на 20% [28]. В силу своих фармакологических свойств АХП считаются препаратами выбора для лечения больных ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. При мониторинговании

ЭКГ по Холтеру у 196 больных ХОБЛ в возрасте от 65 лет не было получено различий в показателях после однократного применения 18 мкг ТБ или плацебо: ТБ не влиял на частоту сердечных сокращений, сердечный ритм, длительность интервала QT и проводимость [29, 30]. При этом в систематическом обзоре 33 рандомизированных клинических исследований, в которых у больных ХОБЛ ( $n = 6855$ ) применялись  $\beta_2$ -агонисты КД, было показано, что одна доза  $\beta_2$ -агониста КД увеличивает частоту сердечных сокращений в среднем на 9 ударов в 1 мин [31]. Продемонстрировано также увеличение риска развития острого коронарного синдрома на 70% при частом использовании  $\beta_2$ -агонистов КД во время обострения ХОБЛ у пациентов старше 65 лет [32].

Важным положительным свойством ингаляционных АХП является минимальная частота и выраженность нежелательных реакций. Самая частая из них – сухость во рту, которая, как правило, не приводит к прекращению приема АХП [24, 29, 33].

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ. В 2006–2007 годах опубликованы рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, в которых оценивалась эффективность ТБ по предупреждению развития обострений у больных ХОБЛ различной тяжести [34, 35]. В группе больных, принимавших ТБ ( $n = 494$ ), по сравнению с группой плацебо ( $n = 506$ ) первое обострение болезни оказалось отсрочено почти на 100 дней ( $p < 0,001$ ). У больных тяжелой и среднетяжелой ХОБЛ при лечении ТБ частота обострений снизилась на 43% ( $p < 0,05$ ) и 19% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой плацебо [34]. Аналогичные результаты получены в другой работе, где показано, что применение ТБ у больных ХОБЛ приводит к урежению обострений заболевания в течение года на 52% [35]. Число дней в году с обострением ХОБЛ у больных, получавших ТБ, составило 17,3, тогда как при приеме плацебо – 34,5.

В широкомасштабном 4-летнем рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом **исследовании UPLIFT** (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) оценивалась эффективность ТБ в дозе 18 мкг/сут у 5992 больных с различной тяжестью ХОБЛ [36]. В предыдущих работах было показано положительное влияние ТБ на прогноз при ХОБЛ, что вызвало необходимость проспективного исследования длительных эффектов препарата. Всем больным разрешался прием других респираторных препаратов за исключением АХП ДД. На фоне лечения  $\beta_2$ -агонистами ДД, ИГКС, системными ГКС, теофиллинами,  $\beta_2$ -агонистами КД, муколитиками или их сочетаниями больным основной группы назначался ТБ ( $n = 2986$ ), больным контрольной группы – плацебо ( $n = 3006$ ). В результате исследования UPLIFT установлено, что ТБ при лечении больных ХОБЛ в течение 4 лет:

- уменьшает риск развития обострений на 14%;
- удлиняет время до развития первого обострения на 4,1 мес;

- снижает риск требующих госпитализации обострений ХОБЛ на 14%, в том числе риск развития респираторных и кардиологических осложнений;
- уменьшает риск смертности в период лечения на 16%;
- достоверно снижает риск серьезных нежелательных явлений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что подтверждает его благоприятный профиль безопасности;
- улучшает качество жизни на протяжении всего исследования.

Первые результаты исследования UPLIFT не установили достоверного замедления падения ОФВ<sub>1</sub> в результате 4-летней терапии ТБ по сравнению с группой плацебо [36]. Однако в данном исследовании, в отличие от всех ранее проведенных исследований у больных ХОБЛ, пациентам обеих групп разрешалось использовать другие респираторные препараты ( $\beta_2$ -агонисты ДД, теофиллины ДД, ИГКС и фиксированные комбинации  $\beta_2$ -агонист ДД + ИГКС), что могло замаскировать эффект ТБ. Повторный анализ данных исследования UPLIFT был представлен на конференции Американского торакального общества в г. Сан-Диего в 2009 г. [37]. Авторы оценили эффект ТБ у 13,5% больных, которые не пользовались никакими другими лекарственными препаратами для поддерживающей терапии. Группу пациентов, лечившихся ТБ, составили 403 человека (средний возраст 63 года, постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub>  $53 \pm 12\%$  от должного), группу плацебо – 407 человек (средний возраст 64 года, ОФВ<sub>1</sub>  $51 \pm 12\%$  от должного). В группе ТБ постбронходилатационный ОФВ<sub>1</sub> снижался в течение 4 лет на  $42 \pm 4$  мл/год, в группе плацебо – на  $53 \pm 4$  мл/год ( $p = 0,026$ ). Через 4 года терапии утренняя величина ОФВ<sub>1</sub> в группе ТБ была выше по сравнению с группой плацебо на 134 мл ( $p < 0,001$ ), замедлилось падение показателей качества жизни (различия между группами составили  $1,08 \pm 0,37$  ед/год,  $p = 0,004$ ). Отношение частоты обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, между группами ТБ и плацебо составило 0,77 ( $p = 0,012$ ).

Повторный анализ данных исследования UPLIFT позволил авторам сделать вывод о высокой эффективности ТБ как препарата первого ряда для поддерживающей терапии больных ХОБЛ. ТБ замедляет падение показателей легочной функции и снижение качества жизни, а также уменьшает риск обострений заболевания, требующих госпитализации. Новые результаты исследования UPLIFT подтвердили положение о необходимости раннего и своевременного назначения ТБ больным ХОБЛ. Перед практикующим врачом не должен стоять вопрос: “Какой препарат назначить больному ХОБЛ или с какого лекарственного средства начать лечение при впервые установленном диагнозе ХОБЛ?”. Ответ очевиден и основан на высокодоказательных сведениях о тиотропии. Тиотропий высокоэффективен и безопасен при ХОБЛ в качестве монотерапии и в сочетании с бронходилататорами ДД (формотерол), а также при тяжелой и крайне тяжелой стадиях ХОБЛ – в сочетании с ИГКС или с

фиксированной комбинацией  $\beta_2$ -агонист ДД + ИГКС (салметерол + флутиказон или формотерол + будесонид).

### Список литературы

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2008. www.goldcopd.com
- Lopez A.D. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 188.
- Murray C.J., Lopez A.D. // Lancet. 1997. V. 349. P. 1498.
- Хроническая обструктивная болезнь легких / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2008.
- Salpeter S.R. et al. // J. Gen. Intern. Med. 2006. V. 21. P. 1011.
- Suissa S., Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2009. V. 34. P. 13.
- Garbe E. et al. // JAMA. 1997. V. 277. P. 72.
- Hubbard R.B. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 563.
- Suissa S. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 169. P. 83.
- Cumming R.G. et al. // N. Engl. J. Med. 1997. V. 337. P. 8.
- Garbe E. et al. // JAMA. 1998. V. 280. P. 539.
- Ernst P. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 1168.
- Calverley P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 775.
- Wedzicha J.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 177. P. 19.
- Ernst P. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. P. 162.
- Loppow D. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. P. 115.
- Gan W.Q. et al. // BMC Pulm. Med. 2005. V. 5. P. 3.
- Hattotuwa K.L. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 1592.
- Bourbeau J. et al. // Thorax. 2007. V. 62. P. 938.
- Ito K. et al. // N. Engl. J. Med. 2005. V. 352. P. 1967.
- Barnes P.J. // Annu. Rev. Physiol. 2009. V. 71. P. 451.
- Rabe K.F. et al. // Chest. 2008. V. 134. P. 255.
- Littner M.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1136.
- Casaburi R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 217.
- Vincken W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 209.
- Celli B. et al. // Chest. 2003. V. 124. P. 1743.
- O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 832.
- Anthonisen N.R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 333.
- Kesten S. et al. // Chest. 2004. V. 126. Suppl. P. 837S.
- Covelli H. et al. // Pharmacotherapy. 2005. V. 25. P. 1708.
- Salpeter S. R. et al. // Chest. 2004. V. 125. P. 2309.
- Rodriguez-Roisin R. // Chest. 2000. V. 117. P. 398.
- Donohue J.F. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 47.
- Dusser D. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 547.
- Powrie D.J. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. P. 472.
- Tashkin D.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1543.
- Troosters T. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. V. 179. P. A2467. ●



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

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

**Подписной индекс 20832**

## 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”.**