

Место комбинированного препарата будесонида/формотерола в терапии ХОБЛ: что нового?

С.Н. Авдеев

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы [1]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [2].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ направлена на предупреждение и контроль симптомов заболевания, повышение качества жизни больных, уменьшение частоты и тяжести обострений и снижение летальности [1, 3]. Спектр **лекарственных средств (ЛС)**, которые рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относительно невелик: это бронходилататоры короткого и **длительного действия (ДД)**, **ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС)**, комбинированные препараты (ИГКС/ β_2 -агонист ДД), антиоксиданты и вакцины [1, 4].

Особое место среди ЛС, использующихся для терапии стабильной ХОБЛ, занимают **бронходилататоры ДД**, к которым сегодня относят два класса препаратов – β_2 -агонисты ДД (формотерол и салметерол) и антихолинергические препараты ДД (тиотропий) [5, 6]. Многочисленные клинические исследования продемонстрировали, что у больных ХОБЛ бронходилататоры ДД приводят к уменьшению одышки и повышению качества жизни, а также снижают частоту обострений ХОБЛ и летальность [7–12].

Предпосылками для использования **ИГКС** при ХОБЛ служат данные о важной роли воспалительного процесса в прогрессировании заболевания [13]. В ряде клинических исследований было показано, что ИГКС могут значительно улучшать клинические симптомы ХОБЛ, а также уменьшать частоту обострений ХОБЛ [14–16] и снижать риск сердечно-сосудистых событий [17].

Комбинированные препараты (ИГКС/ β_2 -агонист ДД) занимают достойное место среди ЛС для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ [18–20]. Как и ИГКС, комбинированная терапия в настоящее время рекомендуется больным с III и IV стадией ХОБЛ с частыми обострениями

[1]. В одном из самых масштабных исследований последнего времени TORCH (наблюдение за 6000 больными ХОБЛ на протяжении 3 лет) терапия комбинацией **салметерол/флутиказона пропионат (С/ФП)** привела к снижению частоты среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 25%, а также к уменьшению риска смерти больных ХОБЛ от любых причин на 17,5% ($p < 0,052$) [21].

В двух крупных 12-месячных исследованиях, включавших в сумме 1834 больных, была показана высокая эффективность комбинированного препарата **будесонида/формотерола (Б/Ф)** у больных ХОБЛ [22, 23]. В исследовании Szafranski W. et al. у больных при комбинированной терапии Б/Ф было отмечено наибольшее улучшение клинических симптомов, функциональных показателей и качества жизни по сравнению с больными, получавшими монотерапию будесонидом, формотеролом или плацебо [22]. По сравнению с плацебо терапия Б/Ф уменьшила число тяжелых обострений ХОБЛ на 24%, а легких обострений на 62%. Исследование Calverley P.M. et al. также подтвердило превосходство терапии будесонидом/формотеролом над терапией отдельными препаратами и плацебо [23]. При терапии Б/Ф отмечена наибольшая длительность периода до развития следующего обострения – 254 дня (в группах будесонида, формотерола и плацебо она составила 178, 154 и 96 дней соответственно). Метаанализ этих двух исследований показал, что число больных, которых необходимо пролечить Б/Ф для предупреждения одного обострения, по сравнению с плацебо составляет 2,2–2,4 [24].

В течение 2009 г. было опубликовано 4 важных исследования, позволяющих по-новому взглянуть на перспективы применения будесонида/формотерола (Симбикорта) у больных ХОБЛ [25–28].

Сравнительная эффективность комбинированных препаратов

Относительно недавно было установлено, что у больных ХОБЛ функциональные показатели – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), а также симптомы (одышка, слабость) подвержены циркадной вариабельности – небольшим колебаниям в течение суток [29, 30]. При этом наиболее “трудным” временем суток в отношении симптомов и двигательной активности для больных ХОБЛ (особенно с тяжелыми стадиями) является утро [31, 32].

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

Для больных ХОБЛ большое значение имеют возможность сохранять обычный режим активности и быстрота уменьшения симптомов после приема ЛС [33, 34]. Кроме того, быстрый эффект ЛС для больных ХОБЛ является фактором, способным значительно улучшить их приверженность к проводимой терапии [35]. Поэтому при сравнении двух существующих фиксированных комбинаций (Б/Ф и С/ФП) важно учитывать скорость наступления клинического эффекта, которая больше у будесонида/формотерола [36]. В исследовании Szafranski W. et al. было показано, что улучшение функциональных показателей и симптомов ХОБЛ наблюдается уже в первые сутки применения будесонида/формотерола [22]. С учетом приведенных данных было спланировано исследование Partridge M.R. et al., задачей которого явилось сравнение Б/Ф и С/ФП по их влиянию на утренние симптомы, активность и функциональные показатели больных ХОБЛ [25].

В данное многоцентровое двойное слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование было включено 442 пациента с ХОБЛ (возраст >40 лет, $ОФВ_1 < 50\%$ от должного). Больные получали либо будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер) 320/9 мкг 2 раза в сутки, либо салметерол/флутиказон (Серетид Мультидиск) 50/500 мкг 2 раза в сутки в течение 7 дней. После этого терапию прекращали на 7–14 дней (отмывочный период), и затем больные начинали прием другого препарата. Критериями эффективности служили $ОФВ_1$ и пиковая скорость выдоха (ПСВ) вскоре после пробуждения, а также оценка пациентом утренних симптомов (с помощью вопросника Global Chest Symptoms Questionnaire – GCSQ) и возможности выполнять повседневные действия утром (с помощью вопросника Capacity of Daily Living during the Morning – CDLM) [37].

Оба комбинированных препарата привели к сходному увеличению ПСВ уже через 5 мин после ингаляции: средний прирост составил 15,1 и 14,2 л/мин после приема Б/Ф и С/ФП соответственно. Однако утренние показатели $ОФВ_1$ более значительно возрастали после приема будесонида/формотерола: 0,12 vs 0,09 л ($p = 0,09$) через 5 мин; 0,14 vs 0,10 л ($p < 0,05$) через 15 мин (рис. 1). После ингаляции Б/Ф наблюдался более выраженный прирост $ОФВ_1$, причем различия между группами были статистически достоверными как при самостоятельном измерении пациентами с помощью портативного спирометра, так и при тестировании в клинике ($p < 0,001$).

Оба сравниваемых препарата приводили к облегчению утренних симптомов (одышки и заложенности в грудной клетке) при недостоверном превосходстве будесонида/формотерола. Однако по влиянию на возможность пациента выполнять повседневные утренние действия были выявлены достоверные преимущества будесонида/формотерола, который приводил к более значимому улучшению общей оценки утренней активности (0,22 vs 0,12 балла, $p < 0,05$) и в большей степени облегчал бытовые действия (умывание, вытирание, одевание, завтрак, прогулка

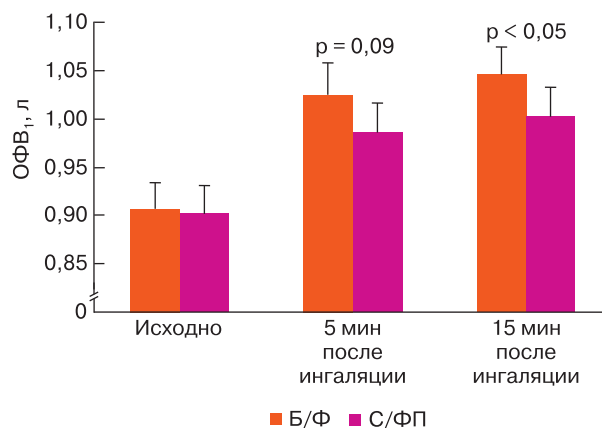


Рис. 1. Изменение $ОФВ_1$ в утреннее время после приема комбинированных препаратов.

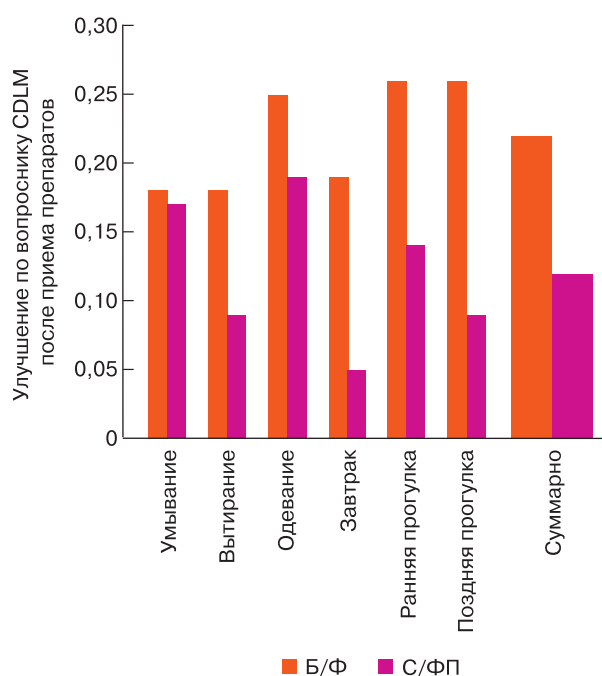


Рис. 2. Улучшение утренней активности пациентов после приема комбинированных препаратов.

вокруг дома – рис. 2). Оба комбинированных препарата хорошо переносились пациентами.

Таким образом, у больных ХОБЛ терапия будесонидом/формотеролом была ассоциирована с более быстрым развитием эффекта, более выраженным приростом $ОФВ_1$ и более значительным улучшением утренней активности пациентов.

“Тройная” комбинированная терапия

Современные рекомендации допускают, что у больных с III и IV стадией ХОБЛ может быть использована “тройная” комбинированная терапия – ИГКС/ β_2 -агонист ДД в сочетании с тиотропием [5, 6]. Данные препараты являются представителями различных классов ЛС, поэтому можно

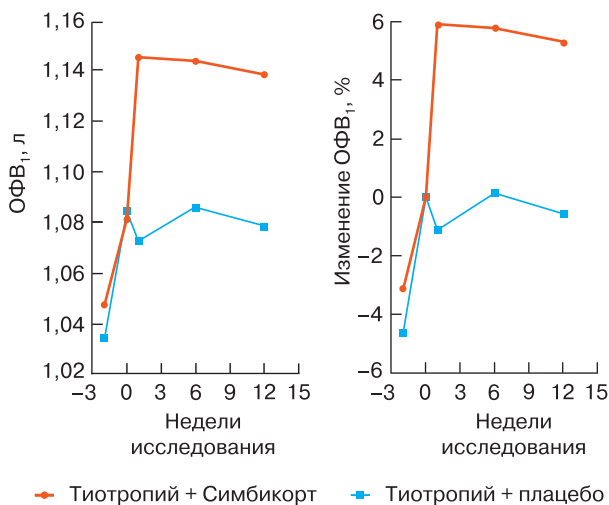


Рис. 3. Динамика пребронходилатационного ОФВ₁ при различной терапии. * – $p < 0,001$.

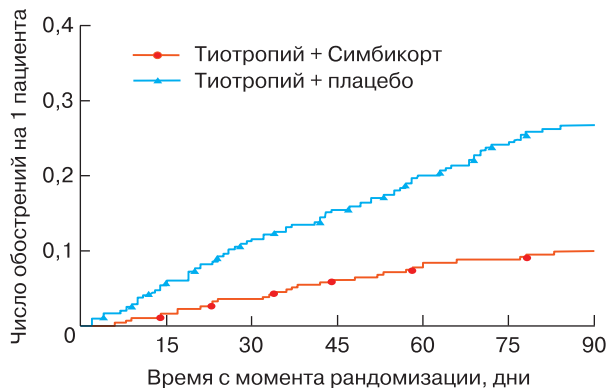


Рис. 4. Среднее число тяжелых обострений при различной терапии.

ожидать, что их совместное использование приведет к дополнительному положительному эффекту. Эффективность у тяжелых больных ХОБЛ “тройной” комбинированной терапии (с использованием С/ФП) была продемонстрирована в нескольких контролируемых исследованиях [38–41].

В недавно опубликованном **исследовании CLIMB** (Evaluation of Efficacy and Safety of Symbicort as an Add-on Treatment to Spiriva in Patients With Severe COPD) изучались эффективность и переносимость будесонида/формотерола, добавленного к терапии тиотропием у больных ХОБЛ [26]. Исследование было многоцентровым двойным слепым рандомизированным в параллельных группах и длилось на протяжении 12 нед. Всего в исследование было включено 660 больных (средний возраст 62 года, 75% мужчин, средний ОФВ₁ 38% от должного). Больные были разделены на две группы: 329 пациентов получали тиотропий (Спирива ХандиХалер) 18 мкг 1 раз в сутки и будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер) 320/9 мкг 2 раза в сутки, а 331 пациент – тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки и плацебо (ингалятор Турбухалер) 2 раза в сутки. Первичной

конечной точкой исследования была динамика пребронходилатационного ОФВ₁ на протяжении периода терапии (оценка через 1, 6 и 12 нед от начала терапии). Кроме того, оценивали пре- и постбронходилатационные функциональные параметры (ОФВ₁, ФЖЕЛ и емкость вдоха), качество жизни по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ), утренние симптомы (с помощью вопросника GCSQ) и возможность выполнять повседневные утренние действия (с помощью вопросника CDLM) [37]. Также анализировали прием бронхолитиков короткого действия по потребности, время до развития первого обострения, число тяжелых обострений (требующих приема системных глюкокортикостероидов или госпитализации) и переносимость терапии.

На протяжении периода исследования “тройная” терапия привела к значительному повышению пребронходилатационного ОФВ₁ на 6% (65 мл) и постбронходилатационного ОФВ₁ на 11% (на 123 мл через 5 мин после ингаляции) по сравнению с монотерапией тиотропием (все изменения достоверны, $p < 0,001$; рис. 3). Также в группе сочетания тиотропия с будесонидом/формотеролом были выявлены более выраженные положительные изменения ФЖЕЛ и емкости вдоха. Стойкое улучшение функциональных параметров в группе “тройной” терапии по сравнению с монотерапией тиотропием сохранялось на протяжении всего периода исследования.

Качество жизни по SGRQ сильнее улучшилось у пациентов, получавших “тройную” терапию: на 3,8 против 1,5 балла в группе тиотропия ($p = 0,023$). Клинически значимое улучшение качества жизни (>4 баллов) было отмечено у 49,5% больных группы “тройной” терапии и у 40% больных группы тиотропия ($p = 0,016$).

Утренние функциональные показатели, которые больные измеряли в домашних условиях при помощи портативного спирометра, также были существенно и достоверно выше при приеме комбинации Б/Ф и тиотропия: различия по ОФВ₁ между группами составили 128 мл до ингаляции препаратов и 185 мл через 5 мин после ингаляции. Симптомы ХОБЛ (одышка, ночные пробуждения, заложенность в грудной клетке, кашель) претерпели более выраженную положительную динамику у больных группы “тройной” терапии по сравнению с группой тиотропия ($p < 0,001$). При приеме комбинации будесонида/формотерола и тиотропия наблюдалось более выраженное улучшение утренних симптомов и активности. Различия между группами по улучшению утренней активности стало достоверным через 1 нед от начала терапии ($p = 0,027$) и продолжало увеличиваться в течение всего времени исследования. Достоверные различия между группами в пользу “тройной” терапии были получены и при оценке потребности в бронхолитиках короткого действия ($p < 0,001$), причем на 80% – за счет снижения потребности в дополнительных утренних ингаляциях.

Добавление будесонида/формотерола к терапии тиотропием привело к снижению частоты тяжелых обострений на 62% (отношение частот 0,38; 95% доверительный

интервал (ДИ) 0,25–0,57; $p < 0,001$; рис. 4), уменьшению числа госпитализаций на 65% (отношение частот 0,35; 95% ДИ 0,16–0,78; $p = 0,011$) и удлинению времени до первой госпитализации (отношение риска 0,39; 95% ДИ 0,24–0,62; $p = 0,026$). Кроме того, в группе “тройной” терапии частота назначений антибиотиков по поводу обострений ХОБЛ снизилась в 2 раза (6 против 12%). Оба режима терапии хорошо переносились больными, число и тяжесть нежелательных эффектов были сравнимыми между группами; частота пневмоний была относительно невысокой (менее 1% в каждой группе).

Таким образом, исследование CLIMB подтвердило эффективность “тройной” комбинированной терапии (ИГКС/ β_2 -агонист ДД плюс тиотропий) у наиболее тяжелых больных ХОБЛ. Добавление будесонида/формотерола к терапии тиотропием приводит к быстрому и стойкому улучшению функциональных показателей, качества жизни, симптомов заболевания (в том числе утренних симптомов и утренней активности пациентов), а также значительно уменьшает риск тяжелых обострений ХОБЛ.

Терапия ИГКС и риск развития пневмонии

ХОБЛ является доказанным фактором риска развития **внебольничной пневмонии** (ВП), причем ХОБЛ упоминается как сопутствующая патология у 19–62% пациентов с ВП [42–46]. Заболеваемость ВП у больных с обострением ХОБЛ в 2 раза выше, чем у пациентов в общей популяции [47]. ХОБЛ как фоновое заболевание увеличивает летальность больных при ВП, что объясняется более выраженными нарушениями газообмена и большим числом коморбидных заболеваний у таких больных [48, 49].

Повышение интереса к проблеме пневмонии у больных ХОБЛ связано с появлением данных о том, что поддерживающая терапия ИГКС может служить фактором риска ВП [50, 51]. Как минимум в четырех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях получена информация об увеличении риска развития пневмоний на фоне приема ИГКС [52–55]. В масштабном исследовании типа случай–контроль (более 175 тыс. пациентов с ХОБЛ, среднее время наблюдения 7,1 года) риск госпитализации по поводу пневмонии на фоне приема ИГКС составил 70% (отношение шансов 1,7; 95% ДИ 1,63–1,77), причем максимальный риск (отношение шансов 2,25) наблюдался при использовании высоких доз ИГКС (>1000 мкг/сут в пересчете на ФП) [56].

Предпосылкой к развитию пневмоний при приеме ИГКС у больных ХОБЛ может служить способность ИГКС угнетать факторы местной иммунной защиты – как клеточные (фагоцитоз альвеолярными макрофагами), так и гуморальные (синтез секреторного иммуноглобулина А) [57].

Между тем во всех упомянутых исследованиях в роли ИГКС, “виновного” в развитии ВП, фигурировали препараты ФП (в виде монотерапии или в комбинации с салметеролом). Можно ли экстраполировать данный неблагопри-

ятный эффект терапии на другие ИГКС, например будесонид? Флутиказон и будесонид имеют определенные отличия по механизмам действия и метаболизму препаратов, что может приводить к различному действию на локальные факторы иммунной защиты и, следовательно, к разному влиянию на риск развития пневмонии [57].

Для ответа на этот вопрос был проведен метаанализ Sin D.D. et al. [27], основанный на данных семи рандомизированных контролируемых исследований, в которых больные ХОБЛ принимали будесонид в виде монотерапии или в комбинации с формотеролом на протяжении как минимум 12 мес (а пациенты в группе сравнения принимали плацебо или формотерол). Первичный анализ был выполнен с целью сравнить риск развития пневмонии в группе будесонида в сроки от 15-го дня терапии до завершения исследования. В отличие от предыдущих метаанализов, оценивавших влияние ИГКС на риск развития пневмонии [50, 51], авторы этой работы имели доступ к индивидуальным данным пациентов, и поэтому могли сделать адекватные поправки с учетом возраста, клинических и функциональных показателей.

Были проанализированы данные 7042 больных ХОБЛ, из которых 3801 пациент принимал будесонид или будесонид/формотерол (доза будесонида 320–1280 мкг/сут), а 3241 больной – плацебо или формотерол. В общей сложности длительность терапии будесонидом составила 5212 человеко-лет. По стадиям ХОБЛ (от I до IV) больные распределились следующим образом: 10, 16, 52 и 22%. Пневмония как побочный эффект (развитие нежелательного явления или ухудшение существующего заболевания) была отмечена у 3% больных и как серьезный побочный эффект (потребовавший госпитализации или приведший к смерти) – у 1% пациентов. Пневмония одинаково часто развивалась в двух группах сравнения. Скорректированное (с учетом данных о возрасте, поле, статусе курения, индексе массы тела и ОФВ₁) отношение риска развития пневмонии как побочного эффекта терапии будесонидом составило 1,05 и как серьезного побочного эффекта – 0,92 (различия не достоверны, рис. 5).

Тяжесть ХОБЛ не влияла на частоту развития ВП в целом, но пневмонии, расцененные как серьезный побочный эффект, достоверно чаще встречались у больных с III и IV стадией ХОБЛ ($p = 0,017$). В целом пневмонии чаще отмечались у более пожилых больных ($p = 0,014$) и у больных с более низкими значениями постбронходилатационного ОФВ₁ ($p = 0,043$).

Метаанализ Sin D.D. et al. позволяет сделать вывод о том, что в отличие от ФП и С/ФП терапия будесонидом (или Б/Ф) у больных ХОБЛ не сопровождается повышенным риском развития пневмонии. Возможным объяснением этого различия являются фармакокинетические особенности препаратов. Так, клиренс будесонида из дыхательных путей происходит быстрее, чем ФП [58]. Данное различие еще более увеличивается у больных с выраженной обструкцией дыхательных путей, которая приводит к повышенной аккумуляции ИГКС в центральных бронхах и

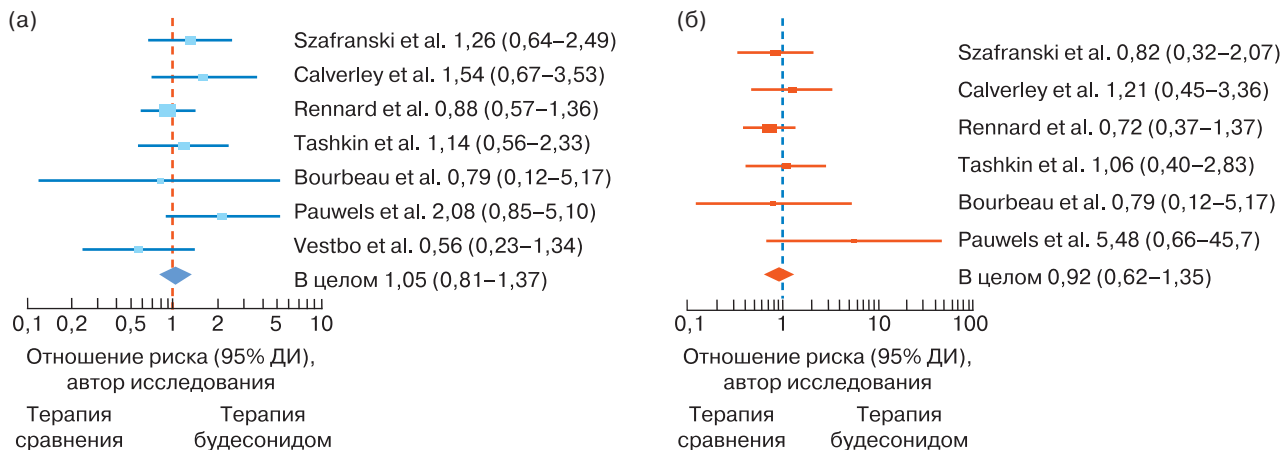


Рис. 5. Риск развития пневмонии при терапии будесонидом: а – как побочного эффекта; б – как серьезного побочного эффекта.

снижению абсорбции препаратов в периферических дыхательных путях [59]. Таким образом, будесонид быстрее выводится из легких, что снижает риск местного угнетения иммунных факторов и пролиферации микроорганизмов в условиях хронической колонизации дыхательных путей у больных ХОБЛ.

Терапия будесонидом/формотеролом при обострении ХОБЛ

Развитие обострений является характерной чертой течения ХОБЛ, причем частота обострений прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания [1, 60]. Частые обострения приводят к более быстрому прогрессированию заболевания, снижают качество жизни больных, сопряжены с существенными расходами на лечение и являются основной причиной смерти больных ХОБЛ [61–63].

Традиционная терапия обострений ХОБЛ включает бронхорасширяющие препараты, системные глюкокортикостероиды (ГКС), кислород и антибиотики [1]. В настоящее время в качестве альтернативы системным ГКС при терапии обострений ХОБЛ рассматриваются ИГКС, их преимуществами являются гораздо меньший риск развития нежелательных эффектов и более быстрое начало действия [64–66]. В рандомизированных исследованиях показана высокая эффективность ингаляционного будесонида у больных с обострением ХОБЛ [67–69].

При обострении ХОБЛ также обсуждается возможность применения β_2 -агониста ДД формотерола. По скорости начала действия формотерол не отличается от салбутамола [70], а также сравним с ним по переносимости. Следовательно, формотерол можно рассматривать как альтернативу салбутамолу у больных с обострением ХОБЛ. Возможность успешного применения формотерола у больных с легкими/среднетяжелыми обострениями ХОБЛ также была показана в ряде рандомизированных исследований [71–74].

Перспективным направлением терапии обострения ХОБЛ служит применение комбинированного препарата

будесонида/формотерола [75–77]. В недавно опубликованном исследовании Ställberg B. et al. сравнивалась эффективность комбинации будесонида/формотерола со стандартной терапией (пероральным преднизолоном) у больных со среднетяжелыми обострениями ХОБЛ, не требующими госпитализации в стационар [28]. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах было включено 109 больных (средний возраст 67 лет, средний ОФВ₁ 45% от должного). Исходно всем больным были назначены ипратропий и/или салбутамола и однократная доза перорального ГКС (30–50 мг преднизолона). После этого пациенты, у которых ОФВ₁ в результате терапии составлял 30–60% от должных величин, были рандомизированы на две группы терапии: будесонид/формотерол (Симбикорт Турбухалер) 320/9 мкг 4 раза в сутки (n = 55) либо преднизолон 30 мг/сут перорально и формотерол (Оксис Турбухалер) 9 мкг 2 раза в сутки (n = 54). При необходимости назначались антибиотики. После 2 нед слепого лечебного периода все пациенты переводились на 12-недельное открытое лечение будесонидом/формотеролом в дозе 320/9 мкг 2 раза в сутки.

Оба сравниваемых режима терапии оказались сопоставимыми по влиянию на ОФВ₁, хотя его прирост стал статистически достоверным через 1 нед терапии только в группе будесонида/формотерола (p = 0,03), но не в группе преднизолона (p = 0,17). В течение слепого периода потребность в бронхолитиках короткого действия и динамика симптомов (по шкале Clinical COPD Questionnaire) достоверно не различались между группами, как и время до первого обострения в течение открытого периода (рис. 6). Сывороточные уровни С-реактивного белка (СРБ) исходно были выше в группе Б/Ф (19,8 vs 12,2 мг/л), но в результате терапии уровни СРБ значительно снизились в обеих группах и стали сопоставимыми (рис. 7). По числу нежелательных эффектов различий между группами не было выявлено.

Данное исследование продемонстрировало, что терапия будесонидом/формотеролом может служить более

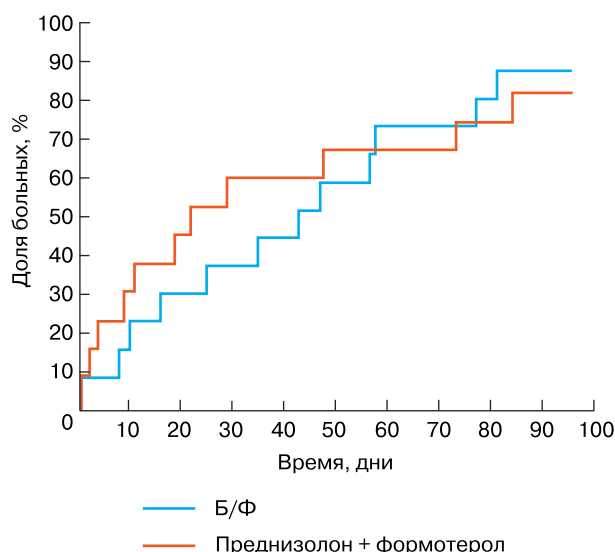


Рис. 6. Время до первого обострения при различной терапии.

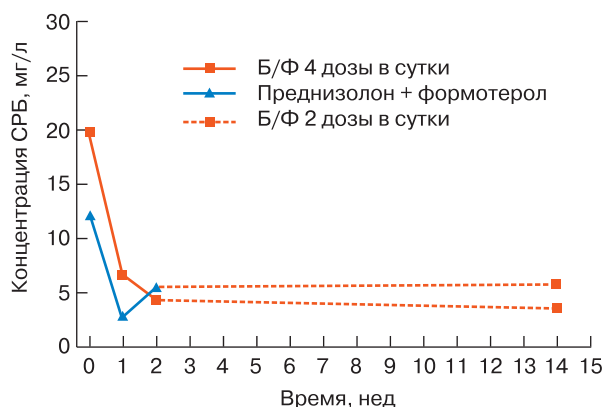


Рис. 7. Динамика концентрации СРБ в сыворотке при различной терапии.

безопасной альтернативой пероральным ГКС у больных со среднетяжелыми обострениями ХОБЛ. Сравнимое снижение сывороточного уровня СРБ в группах свидетельствует об одинаковой эффективности лечебных режимов. Однако с учетом риска системных нежелательных эффектов перорального преднизолона при частых обострениях ХОБЛ лечение ингаляционным будесонидом/формотеролом имеет явное преимущество.

Заключение

Опубликованные в последнее время работы позволяют сделать следующие выводы о применении будесонида/формотерола (Симбикорта) у больных ХОБЛ:

- терапия Б/Ф приводит к более быстрому развитию клинического эффекта и более выраженному улучшению ОФВ₁ и утренней активности пациентов по сравнению с С/ФП;
- у тяжелых больных ХОБЛ (ОФВ₁ < 50% от должного) добавление Б/Ф к терапии тиотропием приводит к быстро-

му и стойкому улучшению функциональных показателей, качества жизни, симптомов заболевания (в том числе утренних симптомов и утренней активности пациентов), а также значительно уменьшает число тяжелых обострений ХОБЛ;

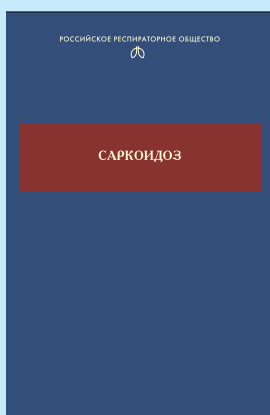
- терапия будесонидом и будесонидом/формотеролом не сопровождается повышенным риском развития пневмоний у больных ХОБЛ в отличие от ФП или салметерола/ФП;
- у больных со среднетяжелыми обострениями ХОБЛ, не требующими госпитализации, терапия Б/Ф сравнима со стандартной терапией преднизолоном по влиянию на функциональные показатели, потребность в бронхолитиках короткого действия, симптомы обострения и маркеры воспаления, т.е. терапия будесонидом/формотеролом может служить более безопасной альтернативой пероральным ГКС.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bethesda, MD, 2001 (revised 2008) // <http://www.goldcopd.org>
2. Buist A.S. et al. // *Lancet*. 2007. V. 370. P. 741.
3. Cazzola M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2008. V. 31. P. 416.
4. Celli B.R., MacNee W. // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932.
5. Wise R.A., Tashkin D.P. // *Am. J. Med.* 2007. V. 120. P. S4.
6. Celli B.R. // *Chest*. 2008. V. 133. P. 1451.
7. Rennard S.I. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 1087.
8. Dahl R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 778.
9. Rossi A. et al. // *Chest*. 2002. V. 121. P. 1058.
10. Tashkin D.P. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 1543.
11. Decramer M. et al. // *Lancet*. 2009. V. 374. P. 1171.
12. Celli B. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 180. P. 948.
13. Hogg J.C. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 2645.
14. Pauwels R.A. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 340. P. 1948.
15. The Lung Health Study Research Group // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 1902.
16. Burge P.S. et al. // *BMJ*. 2000. V. 320. P. 1297.
17. Löfdahl C.G. et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 29. P. 1115.
18. Cazzola M., Dahl R. // *Chest*. 2004. V. 126. P. 220.
19. Hanania N.A. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. V. 21. P. 540.
20. Welte T. // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. V. 63. P. 1136.
21. Calverley P. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2007. V. 356. P. 775.
22. Szafranski W. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 21. P. 74.
23. Calverley P.M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. P. 912.
24. Halpin D.M.G. // *Int. J. Clin. Pract.* 2005. V. 59. P. 1187.
25. Partridge M.R. et al. // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009. V. 3. P. 1.
26. Welte T. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 180. P. 741.
27. Sin D.D. et al. // *Lancet*. 2009. V. 374. P. 712.
28. Ställberg B. et al. // *Respir. Research*. 2009. V. 10. P. 11.
29. McCarley C. et al. // *Biol. Res. Nurs.* 2007. V. 9. P. 8.
30. van Noord J.A. et al. // *Chest*. 2006. V. 129. P. 509.
31. Partridge M.R. et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. V. 25. P. 2043.
32. Partridge M.R., Karlsson N. Patient insights on the impact of morning symptoms of COPD. P11. Presented at the Sixth International Multidisciplinary Conference on COPD (COPD6), 11–13 June 2008, Birmingham, UK.
33. Miravittles M. et al. // *Respir. Med.* 2007. V. 101. P. 453.
34. Williams V. et al. // *Chron. Respir. Dis.* 2007. V. 4. P. 77.
35. Bourbeau J., Bartlett S.J. // *Thorax*. 2008. V. 63. P. 831.
36. Lindberg A. et al. // *Respirology*. 2007. V. 12. P. 732.

37. Partridge M. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 32. P. 814s.
38. Cazzola M. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2007. V. 20. P. 556.
39. Aaron S.D. et al. // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. P. 545.
40. Singh D. et al. // Thorax. 2008. V. 63. P. 592.
41. Perng D.W. et al. // Respirology. 2006. V. 11. P. 598.
42. Almirall J. et al. // Eur. Respir. J. 1999. V. 13. P. 349.
43. Garcia-Ordonez M.A. et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. V. 20. P. 14.
44. Afessa B. et al. // Crit. Care Med. 2002. V. 30. P. 1610.
45. Lim W.S. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 377.
46. Баймаканова Г.Е. и др. // Пульмонология. 2009. № 2. С. 33.
47. Merino-Sánchez M. et al. // Arch. Bronconeumol. 2005. V. 41. P. 607.
48. Restrepo M.I. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. P. 346.
49. Ruiz de Oña J.M. et al. // Arch. Bronconeumol. 2003. V. 39. P. 101.
50. Drummond M.B. et al. // JAMA. 2008. V. 300. P. 2407.
51. Singh S. et al. // Arch. Intern. Med. 2009. V. 169. P. 219.
52. Crim C. et al. // Eur. Respir. J. 2009. V. 34. P. 641.
53. Kardos P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 175. P. 144.
54. Wedzicha J.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 177. P. 19.
55. Ferguson G.T. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. P. 1099.
56. Ernst P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. P. 162.
57. Welte T. // Lancet. 2009. V. 374. P. 668.
58. Esmailpour N. et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 2000. V. 122. P. 151.
59. Mortimer K.J. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. V. 64. P. 439.
60. Burge S., Wedzicha J.A. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. Suppl. 41. P. 46s.
61. Donaldson G.C. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 847.
62. Zielinski J. et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. 1997. V. 52. P. 43.
63. Celli B.R., Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 1224.
64. Авдеев С.Н. // Пульмонология. 2007. № 6. С. 110.
65. Pedersen S., O'Byrne P. // Allergy. 1997. V. 52. Suppl. 39. P. 1.
66. Rodrigo G.J. // Chest. 2006. V. 130. P. 1301.
67. Maltais F. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 698.
68. Авдеев С.Н. и др. // Пульмонология. 2003. № 5. С. 81.
69. Gunen H. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. P. 399.
70. Ullman A. et al. // Allergy. 1996. V. 51. P. 745.
71. Cazzola M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. P. 917.
72. Cazzola M. et al. // Clin. Ther. 2002. V. 24. P. 595.
73. Cazzola M. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. P. 458.
74. van den Broek K.M. et al. // Respir. Med. 2008. V. 102. P. 579.
75. Cazzola M. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 45. P. 395s.
76. Cazzola M. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. Suppl. 48. P. 252s.
77. Cazzola M. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2006. V. 19. P. 79. ●

Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганный гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы ка-

чества жизни, прогноза, правовые аспекты. Объем монографии превышает 400 с. **Выход в свет – 3-й квартал 2010 г.**

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru