

# Результаты российского наблюдательного исследования ФРИСТАЙЛ (Форадил Комби: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой)

**А.Г. Чучалин<sup>1</sup>, А.А. Визель<sup>2</sup>, И.В. Лещенко<sup>3</sup>, Г.Р. Алтынбаева<sup>4</sup>, Т.Ш. Бетанели<sup>5</sup>, И.В. Демко<sup>6</sup>, Э.А. Ильина<sup>7</sup>, М.М. Ионова<sup>8</sup>, Е.П. Кашанская<sup>9</sup>, Л.С. Козырева<sup>10</sup>, Т.В. Кондакова<sup>11</sup>, Т.А. Корнилова<sup>12</sup>, Н.Т. Панина<sup>13</sup>, И.Д. Пелевина<sup>14</sup>, А.Ю. Петухова<sup>15</sup>, Е.М. Сагадеева<sup>16</sup>, А.В. Соколова<sup>17</sup>, О.П. Уханова<sup>18</sup>, О.А. Цветкова<sup>19</sup>, Н.Ю. Шварева<sup>20</sup>, Е.Н. Бачинская<sup>21</sup>**

**Бронхиальная астма** (БА) связана со значительным социальным бременем и является одним из приоритетов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в области неинфекционных заболеваний. Начиная с 1995 г. было произведено 4 пересмотра рекомендаций ВОЗ по лечению больных БА, которые касались в первую очередь тактики противовоспалительной терапии. Значительный успех был достигнут с внедрением  $\beta_2$ -агонистов **длительного действия** (ДД), которые используются в сочетании с **ингаляционными глюкокортикостероидами** (ИГКС) [1, 2]. На-

копленный опыт побудил к разработке новых подходов к ингаляционной терапии комбинированными препаратами. Хроническая обструктивная болезнь легких и БА, общей чертой которых служит бронхообструктивный синдром, стали различаться по подходам к назначению  $\beta_2$ -агонистов и ИГКС. Острая дискуссия развернулась после известного письма Управления по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (Food and Drug Administration) о нежелательности применения  $\beta_2$ -агонистов ДД у больных БА [3].

Оценке эффективности и безопасности свободной комбинации будесонида и формотерола (Форадила Комби) в **исследовании ФРИСТАЙЛ** (Форадил комБИ: эффективность, безопасность и комплайнс у пациентов с бронхиальной астмой) предшествовало клиническое исследование, проведенное в 2009 г. А.Г. Чучалиным и соавт. [4]. В этом исследовании при использовании свободной комбинации Форадила и ИГКС у 461 больного удалось достигнуть контроля заболевания у 83% пациентов со среднетяжелой БА и у 54% пациентов с тяжелой БА. Достигнутый контроль БА был устойчивым и сопровождался повышением качества жизни пациентов [4].

**Цель исследования ФРИСТАЙЛ:** изучить эффективность, безопасность и комплайнс при использовании Форадила Комби у пациентов с БА.

**Задачи работы включали оценку следующих параметров:**

- эффективности препарата в качестве базисной терапии (снижение частоты дневных и ночных симптомов, улучшение показателей функции внешнего дыхания, сокращение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия

<sup>1</sup> НИИ пульмонологии ФМБА России, г. Москва.

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет.

<sup>3</sup> МО "Новая больница", г. Екатеринбург.

<sup>4</sup> Поликлиника РКБ им. Г.Г. Куватова, г. Уфа.

<sup>5</sup> Городская больница № 4, г. Самара.

<sup>6</sup> Пульмонолог, г. Красноярск.

<sup>7</sup> Консультативно-диагностическая поликлиника Сургутской окружной клинической больницы.

<sup>8</sup> Городская больница № 6, г. Самара.

<sup>9</sup> Центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, г. Екатеринбург.

<sup>10</sup> РКБ им. Г.Г. Куватова, г. Уфа.

<sup>11</sup> Пульмонолог, г. Железногорск.

<sup>12</sup> Городская клиническая больница № 5, г. Барнаул.

<sup>13</sup> НИИ пульмонологии, г. Санкт-Петербург.

<sup>14</sup> Поликлиника № 54, г. Санкт-Петербург.

<sup>15</sup> Поликлиника № 2 ГКБ № 6, г. Екатеринбург.

<sup>16</sup> Тюменская государственная медицинская академия.

<sup>17</sup> Поликлиника № 94, г. Санкт-Петербург.

<sup>18</sup> Краевая консультативная поликлиника, г. Ставрополь.

<sup>19</sup> Кафедра госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

<sup>20</sup> Поликлиника МУ ЕКДЦ, г. Екатеринбург.

<sup>21</sup> Новартис Фарма, г. Москва.

(КД), снижение частоты обострений, достижение контроля над БА);

- комплайенса в течение 6 мес терапии, а также удобства применения пациентами данной комбинации и ингаляционного устройства (Аэролайзера);
- безопасности терапии;
- динамики показателей качества жизни.

### Материал и методы

#### Пациенты

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте  $\geq 18$  лет, подписавшие согласие на сбор медицинских данных. У всех пациентов диагноз БА был установлен в соответствии с критериями “Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы” (GINA). Все пациенты имели показания для назначения Форадила Комби (Новартис Фарма, Швейцария) согласно инструкции по применению: БА, недостаточно контролируемая приемом ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов КД (по требованию) или недостаточно контролируемая приемом любой другой комбинации ИГКС и  $\beta_2$ -агониста ДД (фиксированной или свободной). Пациенты должны были принимать ИГКС в постоянной дозе, эквивалентной 500 мкг/сут беклометазона дипропионата (БДП), в течение 1 мес перед включением в исследование.

В исследование не включались пациенты с обострением БА или респираторной инфекцией, с гиперчувствительностью к формотеролу, будесониду или любому другому компоненту Форадила Комби, с хронической обструктивной болезнью легких или нестабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, а также местными этическими комитетами центров.

#### Дизайн исследования

Пациенты, включенные в исследование, получали Форадил Комби в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению и согласно принятой в РФ клинической практике. Решение о назначении препарата основывалось только на медицинских показаниях. Протокол исследования предусматривал все необходимые меры для того, чтобы исключить возможность назначения препарата исходя из предполагаемого в дальнейшем включения больного в исследование. Исследование не предполагало проведения дополнительных диагностических процедур, кроме предусмотренных стандартами клинической практики.

Продолжительность наблюдения составляла примерно 6 мес (интервалы между визитами пациента к врачу не были строго фиксированными, но были выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов). За это время пациенты были осмотрены врачами-исследователями не менее 5 раз: при включении в исследование, а также спустя 1, 2, 3 и 6 мес (заключительный ви-

зит). На каждом визите врач оценивал уровень контроля БА по критериям GINA [1] и тесту ACQ (Asthma Control Questionnaire, который позволяет оценить текущий контроль БА и риск обострений в будущем [14]), частоту симптомов БА и потребность в ингаляциях  $\beta_2$ -агонистов КД для купирования симптомов за последнюю неделю, а также собирал информацию об обострениях БА и **нежелательных явлениях** (НЯ). На первом визите у всех больных выяснялось количество обострений, госпитализаций, вызовов скорой помощи в течение 1 года до включения в исследование. Спирометрия проводилась согласно принятым стандартам. Также больным предлагалось заполнить вопросник по качеству жизни (EQ-5D), в котором использовалась визуальная шкала: наилучшее состояние здоровья, которое пациент может представить, соответствовало числу 100, а наихудшее – 0 [13].

Врачи регистрировали сопутствующую терапию и при необходимости могли ее изменить. На визитах 2, 3, 4 и 5 исследователи оценивали комплайнс к применению Форадила Комби (процент количества капсул, которое пациент ингалировал, к должному их числу).

В соответствии с рекомендациями GINA на каждом визите проводился контроль техники ингаляций. На протяжении исследования пациентам предлагалось оценить удобство последовательного применения бронхолитика и ИГКС и самого ингаляционного устройства – Аэролайзера, а также систем доставки ингаляционных препаратов, которые использовались ранее. Для этого пациенты отмечали одно из утверждений, с которыми они были согласны в наибольшей степени:

- очень удобно (полностью соответствует моему образу жизни);
- удобно (быстро привык/обучился);
- неудобно (требует определенных усилий);
- совсем неудобно (вносит существенные ограничения в мой привычный образ жизни).

Схему лечения и дозы Форадила Комби выбирал врач с учетом степени тяжести и уровня контроля заболевания. Доза формотерола для регулярной поддерживающей терапии составляла 12–24 мкг (1–2 капсулы) 2 раза в сутки. Поддерживающая доза будесонида составляла 200–400 мкг 2 раза в сутки. Через 3 мес применения Форадила Комби в соответствии с рекомендациями GINA врач мог увеличить дозу будесонида в том случае, если у больного не был достигнут контроль БА, или уменьшить дозу на 25% у больных с полным контролем БА.

Безопасность терапии Форадилом Комби оценивалась по числу всех нежелательных явлений и серьезных НЯ, зарегистрированных в ходе наблюдения. В оценку безопасности лечения включали всех пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

#### Статистическая обработка

Методы описательной статистики применялись для демографических показателей, исходных значений показа-

телей и показателей эффективности и безопасности. Выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заключением о наличии или отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от нормального), а также графическими методами.

Статистическое сравнение динамики средних значений количественных показателей эффективности в ходе терапии проводилось с помощью параметрических методов: дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями и парного критерия Стьюдента или непараметрических аналогов: критерия Фридмана и критерия знаковых рангов Вилкоксона. Статистическая значимость изменений во времени распределений качественных показателей проверялась с помощью критерия Мак-Немара для дихотомических переменных и теста маргинальной гомогенности для качественных переменных с числом градаций больше двух.

Статистическое сравнение средних значений (распределений) количественных непрерывных переменных между двумя параллельными группами проводилось с помощью критерия Стьюдента или его непараметрического аналога – критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистическое сравнение распределений для качественных показателей с числом градаций больше двух между двумя параллельными группами проводилось на основе критерия  $\chi^2$ , для дихотомических показателей – на основе критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера.

Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливалась на уровне 5% для всех сравнений. В статистическом анализе данных использовались только имеющиеся наблюдения, отсутствующие значения не восстанавливались.

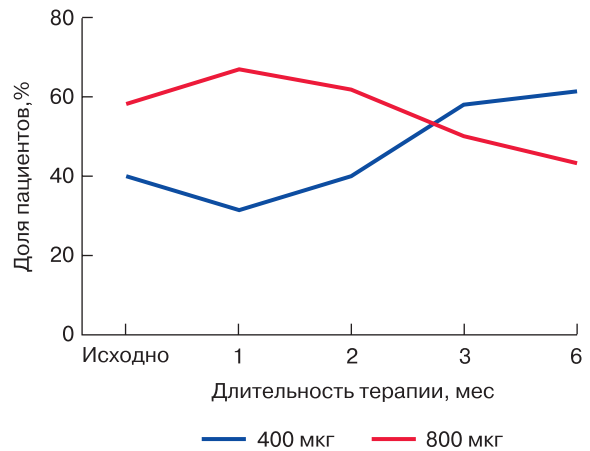
### Результаты исследования

В исследовании принял участие 251 врач из 51 города России, наблюдение проводилось над 1278 пациентами с БА. В анализ эффективности было включено 1227 пациентов: со среднетяжелой БА – 88,1%, с тяжелой БА – 11,9%. Средний возраст пациентов составлял 48,1 года, преобладали женщины (64,7%). Длительность заболевания в среднем составляла  $8,6 \pm 7,3$  года, исходный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) –  $66,5 \pm 8,3\%$  от должного.

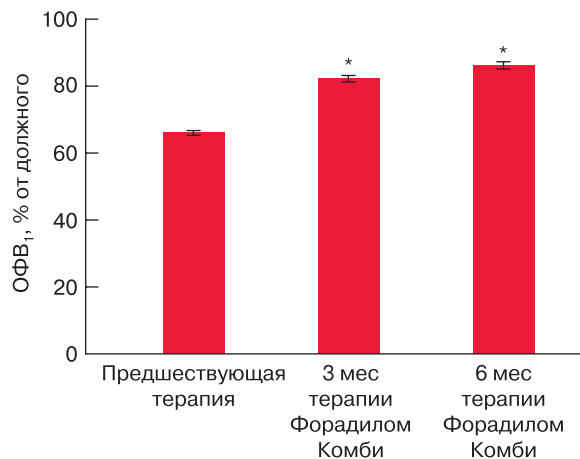
### Лечение

В соответствии с критериями включения все пациенты исходно в качестве базисной терапии получали ИГКС, а также различные бронхолитические препараты.

Монотерапию ИГКС (без  $\beta_2$ -агонистов ДД) получали 60,4% пациентов (из них БДП – 82,8%, будесонид – 9,8%, флутиказона пропионат – 7,1%). Свободные комбинации  $\beta_2$ -агонистов ДД и ИГКС получали 16,2% больных (из них 83,6% – формотерол и БДП, 8,2% – формотерол и флутиказона пропионат, 6,7% – формотерол и будесонид и



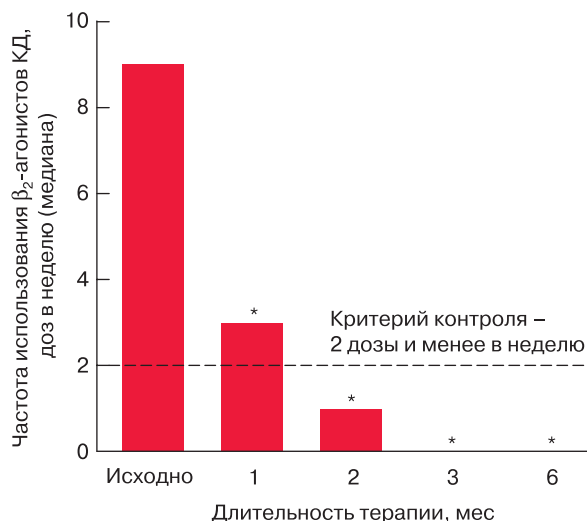
**Рис. 1.** Динамика доли пациентов, принимающих будесонид в суточных дозах 400 или 800 мг, в течение 6 мес терапии Форадиллом Комби.



**Рис. 2.** ОФВ<sub>1</sub> на фоне терапии Форадиллом Комби и при использовании исходной терапии. \* – различия по сравнению с исходной терапией достоверны,  $p < 0,0001$ .

0,5% – салметерол и будесонид). Фиксированные комбинации получал каждый пятый включенный в исследование пациент (20,4%), из них Симбикорт – 53,3%, Серетид – 44,3%, Фостер – 2%. Таким образом, у включенных в исследование пациентов преобладала монотерапия ИГКС, что, вероятно, не позволяло обеспечить достижение контроля БА.

Применение Форадилла Комби в течение 6 мес привело к уменьшению доли пациентов, применяющих будесонид в дозе 800 мг/сут, с 58,6 до 44,7%, тогда как доля пациентов, использующих будесонид в дозе 400 мг/сут, увеличилась с 40,7 до 54,6% (рис. 1). Высокие дозы будесонида применялись редко, тем не менее частота применения суточной дозы 1600 мг уменьшилась более чем в 2 раза – с 0,7 до 0,3%. Следует подчеркнуть, что суточная доза формотерола в абсолютном большинстве случаев составляла 24 мг в течение всего исследования (98,8% пациентов исходно, 99,2% – через 6 мес терапии).



**Рис. 3.** Частота использования β<sub>2</sub>-агонистов КД на фоне терапии Форадиллом Комби (медиана). \* – различия по сравнению с исходной терапией достоверны,  $p < 0,0001$ .

### Показатели спирометрии

Терапия Форадиллом Комби в течение 6 мес привела к достоверному увеличению ОФВ<sub>1</sub> в среднем с 66,5 до 86,6% от должного (рис. 2).

### Потребность в β<sub>2</sub>-агонистах КД

Важным индикатором контроля БА является потребность в применении ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов КД. Исходно (на фоне предшествующей терапии) медиана потребности в β<sub>2</sub>-агонистах КД составляла 9 ингаляций в течение недели, через 2 мес она уменьшилась до 1 ингаляции в неделю, достигнув критерия контроля БА ( $\leq 2$  ингаляций в неделю), а через 3 мес терапии медиана снизилась до 0 и сохранялась на этом уровне до конца исследования (рис. 3).

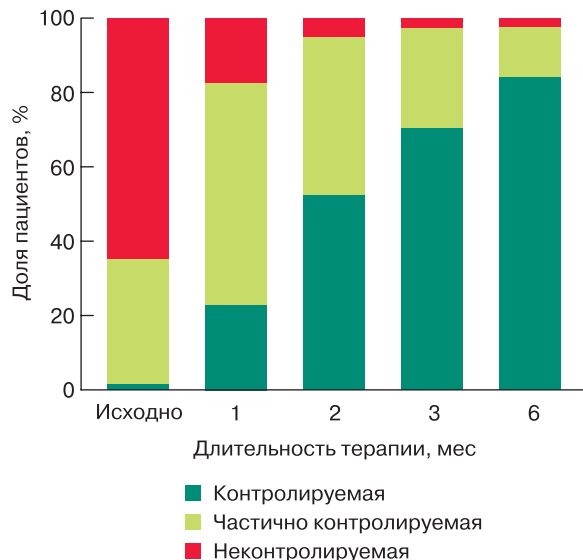
### Качество жизни

Показатель качества жизни по визуально-аналоговой шкале вопросника EQ-5D достоверно увеличился на фоне терапии Форадиллом Комби: с  $52,4 \pm 16,9$  балла исходно до  $84,2 \pm 11,8$  балла через 3 мес и до  $90,1 \pm 9,7$  балла через 6 мес терапии ( $p < 0,0001$  по сравнению с исходными значениями).

### Контроль БА и риск обострений в будущем

Согласно критериям GINA полный контроль БА в начале исследования имелся у 1,2% пациентов (что обусловлено критериями включения в исследование), частичный – еще у 34%. По завершении 6-месячного курса Форадилла Комби полный контроль БА имел место у 83,8%, а частичный – у 13,9% пациентов (рис. 4).

В исследовании P.M. O'Byrne et al. [5] результаты теста ACQ-5 у больных БА с полным контролем, частичным контролем и отсутствием контроля равнялись 0,39; 0,78 и 1,63 балла соответственно, а также служили предикторами риска обострений БА в будущем (низкий, умеренный,

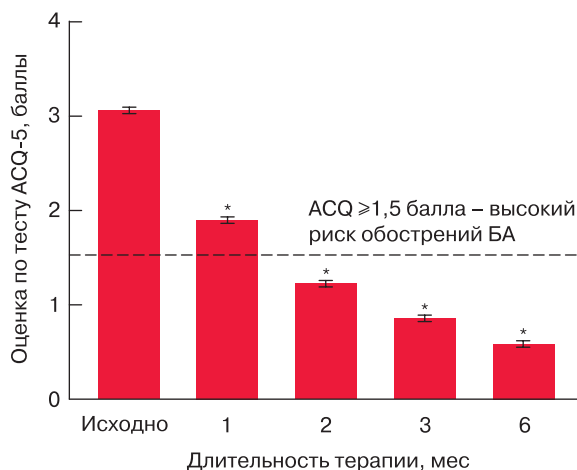


**Рис. 4.** Динамика контроля БА на фоне терапии Форадиллом Комби (по критериям GINA).

высокий). Полученные в нашем исследовании результаты теста ACQ-5 также свидетельствовали о существенном повышении уровня контроля БА – достоверное снижение средних значений с 3,06 до 0,59 балла к 6 мес терапии. При этом уже через 2 мес терапии пациентов удалось вывести из категории высокого риска обострений (оценка по ACQ-5  $\geq 1,5$  балла; рис. 5).

### Обострения БА

В течение 6 мес лечения Форадиллом Комби по сравнению с аналогичным периодом до начала исследования произошло значительное (в 10–15 раз) и достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение частоты обострений БА, потребовавших госпитализации, вызова скорой медицинской помощи или применения системных (пероральных) глюкокортикостероидов (ГКС) (рис. 6). Эти факты позволяют предполагать существенное снижение затрат на лечение



**Рис. 5.** Динамика результатов теста ACQ-5 на фоне терапии Форадиллом Комби. \* – различия по сравнению с исходной терапией достоверны,  $p < 0,0001$ .

больных, поскольку терапия обострений БА, связанных с госпитализацией, составляет значительную часть экономического бремени для общественного здравоохранения.

**Комплаинс и удобство использования терапии**

Комплаинс больных является залогом потенциального контроля БА. Эксперты GINA (2009) отмечают, что больные с низким комплаинсом чаще всего имели БА, трудно поддающуюся лечению.

Оценка комплаинса включала в себя контроль использования капсул формотерола и будесонида. Терапевтическое сотрудничество было высоким в течение всех 6 мес наблюдения (97% и выше). Следует заметить, что оппоненты свободного комбинирования препаратов высказывают опасения, что пациенты скорее будут использовать бронхолитик и пропускать дозы ИГКС как по причине стероидофобии, так и из-за очевидного облегчения дыхания после приема формотерола. В исследовании ФРИСТАЙЛ не обнаружено достоверных различий между приверженностью к приему будесонида и формотерола, а также по случаям пропуска очередной плановой дозы.

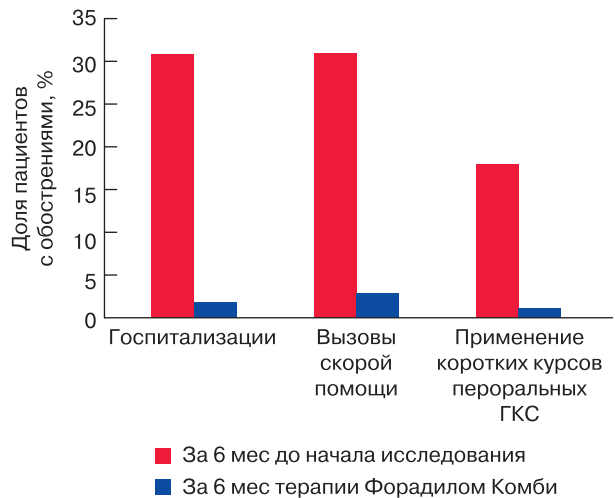
Совершенствование ингаляционной терапии БА идет тремя путями: создание новых молекул, оптимизация размера аэрозольных частиц для достижения высокой респираторной фракции и совершенствование самого устройства для ингаляции. Удобство использования ингалятора является одним из ключевых факторов достижения терапевтического сотрудничества. В исследовании ФРИСТАЙЛ был проведен опрос всех пациентов относительно удобства использования средств доставки при предшествующей терапии и Аэролайзера (средства доставки компонентов Форадил Комби). При расчете критериев Фридмана и знаковых рангов Вилкоксона была доказана достоверность более позитивного отношения пациентов к устройству Аэролайзер на 3-м и 6-м месяцах лечения Форадил Комби. К моменту завершения исследования 99,4% пациентов оценивали Аэролайзер как очень удобное и удобное ингаляционное устройство (и только 60,6% пациентов так оценивали средства доставки препаратов предшествующей терапии).

**Безопасность**

В течение 6 мес наблюдения у больных было зарегистрировано 108 случаев НЯ у 59 пациентов (от 1 до 10 НЯ у одного пациента) среди всех включенных в исследование больных (n = 1278). Чаще всего отмечались: першение в горле (0,7%), осиплость голоса (0,6%), сердцебиение (0,6%), одышка (0,5%) и острая респираторная вирусная инфекция (0,5%).

**Обсуждение**

Полученные данные подтвердили показанную ранее высокую эффективность и безопасность ингаляций формотерола через Аэролайзер (Форадил) [6, 7] и согласовывались с оценками эффективности и безопасности комбинаций ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД у пациентов с БА [8–12].



**Рис. 6.** Частота обострений БА в течение 6 мес до начала исследования и в течение 6 мес применения Форадил Комби.

Хотелось бы обсудить полученные результаты в тех аспектах, которые поднимались относительно исследования ФРИСТАЙЛ на научно-практических конференциях в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Москве, Казани, Челябинске.

Было высказано мнение о том, что применение формотерола и будесонида в фиксированной комбинации обладает большим синергическим эффектом, чем их последовательная ингаляция. Синергизм ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД доказан достаточно давно для всех существующих представителей этих двух групп препаратов [15], но каких-либо данных по особенностям эффекта каждой из молекул при последовательном или одновременном применении нам не встретилось. В руководстве GINA [1] говорится, что “добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия к ежедневному применению ИГКС улучшает симптоматику, снижает ночные проявления БА, улучшает функцию легких, снижает частоту применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия... чем при использовании только ИГКС”. В том же документе отмечено: “контролируемые исследования показали, что доставка этих препаратов в одном ингаляторе столь же эффективна, как при применении каждого из препаратов по отдельности”. Это позволяет снять сомнения относительно синергизма раздельного применения формотерола и будесонида при лечении Форадил Комби.

Высказывалось опасение относительно того, что пациент, получив бронхолитический ответ (субъективное улучшение) после ингаляции капсулы с формотеролом, не станет вдыхать будесонид. Отказ от ингаляции второй капсулы может быть связан также с высокой степенью стероидофобии. Ответ на эти опасения дает реальная практика и данные, полученные в исследовании ФРИСТАЙЛ о предшествующей терапии: более 60% пациентов исходно получали ИГКС и бронхолитики КД раздельно. То есть большинство больных получают терапию именно в режиме двух раздельных компонентов и разных устройств. При перехо-



де на Форадил Комби пациент продолжает получать облегчение после первой ингаляции и дополняет ее второй, при этом используя одно и то же средство доставки. Проведенное исследование показало, что к концу 6-го месяца число пропусков капсул ИГКС и  $\beta_2$ -агониста ДД не различалось. Следует заметить, что в последней редакции GINA [1] допускается ингаляция формотерола для облегчения симптомов БА только у больных, которые находятся на постоянной поддерживающей терапии ИГКС.

Уместно привести еще одну цитату из GINA [1]: “Если контроль БА достигнут на фоне терапии комбинацией ИГКС и  $\beta_2$ -агониста ДД, предпочтительно начинать уменьшение объема терапии со снижения дозы ИГКС примерно на 50% при продолжении терапии  $\beta_2$ -агонистами ДД (уровень доказательности В). Если контроль БА сохранится, следует продолжить снижение дозы ИГКС до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии  $\beta_2$ -агонистами ДД (уровень доказательности D)”. Реализация таких рекомендаций оптимальна при раздельном применении этих двух компонентов.

Обсуждался вопрос о “высокой” дозе формотерола, заложенной в капсуле Форадилла и Форадилла Комби, – 12 мкг, которая теоретически может быть кардиотоксичной и ограничивать применение препарата у пожилых людей и у лиц с сердечно-сосудистой патологией. В исследовании ФРИСТАЙЛ не было отмечено случаев серьезных НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. Максимальная разовая доза препарата составляет 24 мкг, а суточная – 48 мкг. В 2010 г. было опубликовано исследование применения формотерола в дозе 20 мкг 2 раза в сутки через небулайзер у больных хронической обструктивной болезнью легких, которые заметно старше пациентов с БА, при этом увеличения частоты НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы обнаружено не было [16].

### Заключение

Исследование ФРИСТАЙЛ, в котором приняло участие более 1200 пациентов с БА из 51 города России, по-

казало высокую эффективность и безопасность Форадилла Комби – свободной комбинации формотерола и будесонида. На фоне лечения Форадиллом Комби полного контроля БА достигли 83,8% пациентов. Применение свободной комбинации формотерола и будесонида позволило значительно:

- улучшить функцию легких;
- сократить потребность в  $\beta_2$ -агонистах КД;
- улучшить качество жизни;
- уменьшить число обострений, требующих госпитализации, вызова скорой медицинской помощи или применения системных глюкокортикостероидов.

Применение Форадилла Комби сопровождалось высоким уровнем комплайенса в отношении как будесонида, так и формотерола. Практически все пациенты (99,4%) отметили удобство использования Аэролайзера при последовательном применении бронхолитика и ИГКС.

### Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA): Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda (MD), 2009.
2. Barnes P.J. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 1. P. 182.
3. Chowdhury B.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 362. № 13. P. 1169.
4. Чучалин А.Г. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. № 4. С. 26.
5. O'Byrne P.M. et al. // Eur. Respir. J. 2010. V. 36. № 2. P. 269.
6. Княжеская Н.П. // Эффективная фармакотерапия (пульмонология и оториноларингология). 2010. № 10. С. 24.
7. Meyer T. et al. // Pneumologie. 2004. V. 58. P. S16.
8. Kaik G. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 20. Suppl. 38. P. 388s.
9. Gessner C. et al. // Pneumologie. 2003. V. 57. P. 137.
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Форадил Комби.
11. Ненашева Н.М. // Consilium Medicum. 2010. № 12 (11). С. 40.
12. Рудакова А.В. // Фармакоэкономика. 2010. № 1 (3). С. 47.
13. <http://www.euroqol.org>
14. Bateman E.D. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. V. 125. P. 600.
15. Sin D.D., Man S.F. // Eur. J. Pharmacol. 2006. V. 533. № 1–3. P. 28.
16. Gross N.J., Donohue J.F. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2010. V. 5. P. 223. ●

## 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”.