

# Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка перспектив терапии в течение 1 года

**А.А. Визель, И.Ю. Визель**

Относительно недавно **хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)** – экологически опосредованное заболевание, характеризующееся хроническим прогрессирующим ограничением проходимости дыхательных путей, признана международными экспертами курительным и предотвратимым состоянием [1]. Тем не менее в последней редакции руководства GOLD говорится, что ни один из имеющихся методов лечения ХОБЛ не способен существенно повлиять на снижение **функции внешнего дыхания (ФВД)** со временем (уровень доказательности А), и потому фармакотерапия ХОБЛ направлена на уменьшение выраженности симптомов и осложнений [2]. В связи с этим представилось актуальным проанализировать публикации, посвященные проблеме ХОБЛ, в которых пациенты находились под долговременным наблюдением (на протяжении 1 года).

## Курение

Основным фактором развития ХОБЛ является курение. В Турции наблюдали 149 больных ХОБЛ – курильщиков либо бывших курильщиков со средним стажем курения 52 пачек-лет [3]. Частота обострений ХОБЛ в течение 1 года не различалась между продолжавшими курить и бывшими курильщиками, т.е. вред, нанесенный длительным курением, сохранялся и после его прекращения, что подчеркивает важность отказа от курения на ранних стадиях заболевания.

Исследователи из Польши в течение 1 года работали с 4494 больными ХОБЛ с меньшим стажем курения ( $\geq 10$  пачек-лет), которым проводилась спирометрия [4]. Было установлено, что выявление бронхиальной обструкции при спирометрии и информирование об этом пациентов увеличивает процент больных, прекративших курение после рекомендаций врача.

## Целевые программы для больных ХОБЛ

Целенаправленные, адаптированные к своей стране лечебно-диагностические программы для больных ХОБЛ были предметом ряда годичных наблюдений.

**Александр Андреевич Визель** – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Росздрава.

**Ирина Юрьевна Визель** – врач-пульмонолог и педиатр консультативно-диагностического центра Казанского медицинского университета Росздрава.

В Норвегии оценивали влияние образовательной программы у 62 больных ХОБЛ, получавших обычное амбулаторное лечение [5]. При 12-месячном наблюдении частота обращений к врачу у прошедших обучение больных была в 3 раза ниже, чем без обучения, а **качество жизни (КЖ)**, связанное с болезнью, по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ) было выше.

В Испании сравнивалась эффективность специальной программы и общепринятой практики ведения больных ХОБЛ, у которых имелись частые обострения ( $\geq 3$  в течение года) [6]. Внедрение данной программы позволило улучшить связанное со здоровьем КЖ и уменьшить потребление ресурсов здравоохранения (за счет уменьшения числа обращений за неотложной помощью и госпитализаций на 20%). Длительность пребывания в стационаре стала в 2 раза меньше, чем в группе сравнения, а снижение **объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)** составило лишь 10 мл/год в сравнении с 46 мл/год при обычной практике.

Австралийские ученые провели рандомизированное контролируемое проспективное исследование в параллельных группах [7], целью которого было сравнение письменного плана самолечения с обычной практикой (131 больной ХОБЛ, ОФВ<sub>1</sub> в начале наблюдения  $45 \pm 16\%$  от должного). Среди пациентов, имевших план лечения, достоверно чаще применялись антибиотики или короткие курсы пероральных **глюкокортикостероидов (ГКС)**. Применение письменного плана лечения у больных ХОБЛ увеличило частоту активной терапии, соответствующей современным требованиям, но это не уменьшило потребления ресурсов здравоохранения (обращений за неотложной помощью или госпитализаций).

В Нидерландах оценивали эффект от внедрения программы лечения больных ХОБЛ ( $n = 317$ ) в университетской клинике и врачами общей практики [8]. Эта программа не повлияла на динамику ФВД, однако улучшились такие показатели, как качество медицинской помощи, контроль над болезнью, самоконтроль пациентов, статус курения, знания о болезни и удовлетворенность пациентов. Авторы сделали вывод о том, что организация медицинской помощи в соответствии с существующими принципами лечения ХОБЛ приводит к улучшению исходов, тогда как стоимость лечения сохраняется прежней.

Влияние комплекса мероприятий (образование, координация между различными уровнями оказания медицин-

ской помощи, улучшение доступности помощи) на оказание помощи больным ХОБЛ исследовалось в Испании [9]. Интегрированная помощь включала в себя разработку индивидуального плана терапии и контакт со средним медперсоналом через Интернет. Такой подход улучшал знания пациентов о болезни и приверженность к лечению, что позволило снизить частоту тяжелых обострений и госпитализаций по поводу ХОБЛ. При этом не было различий в динамике одышки, показателей ФВД, КЖ и потребности в лекарственной терапии.

Таким образом, целевые программы по ХОБЛ позволяли снизить потребление ресурсов здравоохранения, улучшая качество оказания помощи, однако замедлить снижение параметров ФВД не удавалось.

### Реабилитация

Испанские пульмонологи исследовали взаимоотношения между ФВД, объемом физической активности и КЖ у больных ХОБЛ [10]. В течение 1 года ОФВ<sub>1</sub> достоверно снизился в среднем с 1160 до 1105 мл, а активность по вопроснику SGRQ достоверно увеличилась (с 59,73 до 66,43). Авторы сделали вывод о том, что имеется корреляция между переносимостью физических нагрузок и КЖ.

В России (Карелия) показана эффективность 12-недельной программы тренировки дыхательных мышц и общей тренировки в комплексе реабилитации у 347 больных ХОБЛ [11]. У пациентов повышались КЖ и параметры ФВД, но спустя 12 мес после прекращения тренировок параметры инспираторного усилия и результаты теста с 6-минутной ходьбой вновь снижались. Авторы отметили важность постоянного активного участия больных в реабилитации.

Эту идею осуществили датские исследователи, которые у 132 больных ХОБЛ 7-недельную реабилитационную программу сочетали с последующими тренировками на дому [12]. Программа дала положительный результат у всех больных, причем улучшение КЖ и переносимости физической нагрузки сохранялось и через 1 год. Подобной относительно простой и недорогой программы реабилитации достаточно для поддержания толерантности к физической нагрузке и КЖ при ХОБЛ.

### Медикаментозное влияние на обструкцию

Применение **антихолинергического препарата** (АХП) короткого действия **ипратропия бромид** в суточной дозе 160 мкг уже к концу первого месяца лечения позволило достоверно уменьшить выраженность одышки и кашля при ХОБЛ (Сукманская Е.О., Осипова Д.М.). Наиболее выраженная динамика в состоянии больных была отмечена в течение первых 3 мес терапии, а к 6-му месяцу достоверно увеличился ОФВ<sub>1</sub> [13].

Мы в течение 1 года наблюдали 98 больных ХОБЛ, которые получали **ипратропия бромид** или его комбинацию с **формотеролом** [14]. Больные тяжелой ХОБЛ наряду с бронхолитиками использовали также будесонид (до

1600 мкг/сут). Через 6 мес произошло достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, к 12-му месяцу наблюдения этот показатель снижался, но все же превышал исходные значения. Был сделан вывод о возможности контроля бронхиальной проходимости при ХОБЛ в течение 1 года.

В США было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое годичное исследование эффективности и безопасности АХП длительного действия **тиотропия** у 921 больного ХОБЛ (исходный ОФВ<sub>1</sub> <40% от должного) [15]. Тиотропий в дозе 18 мкг/сут обеспечил достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> (на 12% от исходного,  $p < 0,01$ ) и средний ответ в течение 3 ч после ингаляции (+22% от исходного,  $p < 0,001$ ) в течение 12-месячного периода. У пациентов, получавших тиотропий, была менее выражена одышка ( $p < 0,001$ ), состояние здоровья в целом было лучше и реже случались обострения ХОБЛ и госпитализации ( $p < 0,05$ ).

В другом исследовании, проведенном в США, сопоставили группу из 263 пациентов с ХОБЛ, у которых в течение первого дня лечения **тиотропием** наблюдался прирост ОФВ<sub>1</sub> ( $\geq 12\%$  от исходного и  $\geq 200$  мл), с 255 больными, у которых такого ответа не было [16]. Через 1 год лечения в обеих группах пациентов, получавших тиотропий, произошло достоверное снижение одышки, улучшение КЖ и увеличение ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с группой плацебо. Авторы заключили, что тиотропий эффективен и может быть рекомендован для длительной терапии ХОБЛ вне зависимости от раннего ответа на этот препарат (в течение первого дня).

В Нидерландах оценили экономический эффект замены при лечении больных ХОБЛ ипратропия (по 40 мкг 4 раза в день) **тиотропием** (18 мкг 1 раз в день) [17]. Анализ был сделан на основании данных двух годичных двойных слепых исследований у больных ХОБЛ с ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 65\%$  от должного. Замена АХП короткого действия препаратом длительного действия привела к снижению количества обострений, обращений к врачу и госпитализаций, а также к улучшению КЖ. При повышении затрат на лечение 1 пациента на 180 евро в год экономический эффект составил 1084 евро в год, т.е. была доказана экономическая эффективность такой замены.

В годичном контролируемом исследовании, проведенном во Франции, применение **тиотропия** сопровождалось улучшением показателей ФВД в течение всего периода наблюдения, уменьшением потребления ресурсов здравоохранения и достоверным снижением частоты и продолжительности обострений в сравнении с плацебо [18].

Эффективность тиотропия определяется не только большой продолжительностью его бронхолитического действия. Тиотропий способен подавлять воспалительную реакцию, воздействуя на мускариновые рецепторы клеточных эффекторов и снижая секрецию медиаторов воспаления более чем на 70% [19]. Тиотропий обеспечивает дозозависимое угнетение пролиферации фибробластов и миофибробластов, что объясняет влияние препарата на процессы ремоделирования при ХОБЛ [20].

Исследователи из Рязани оценили эффективность проведения длительной терапии у 388 больных ХОБЛ различными группами **бронхолитиков**, а также комбинации бронхолитиков с системными и **ингаляционными ГКС** (ИГКС) [21]. Динамика ФВД была неоднородной, пациенты, у которых произошло достоверное улучшение ОФВ<sub>1</sub> (в среднем 278,5 мл/год), получали монотерапию ипратропием/фенотеролом, тиотропием, формотеролом или комбинацией бронхолитика с ГКС. Авторы заключили, что ранняя бронхолитическая терапия позволяет стабилизировать, а в определенном проценте случаев и улучшить показатели ФВД у больных ХОБЛ I–IV стадий.

В открытом рандомизированном годичном исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, было показано преимущество **тиотропия** перед формотеролом и сочетанием ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия у 93 больных ХОБЛ II–III стадии по приросту ОФВ<sub>1</sub>, уменьшению одышки и КЖ [22]. Среди больных, получавших тиотропий, число обострений на 1 пациента в год было на 16% меньше, чем у получавших формотерол, и на 26% меньше, чем среди получавших ИГКС с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия.

Британские исследователи изучали влияние **тиотропия** на воспалительные маркеры в мокроте и сыворотке крови, а также на частоту обострений у 142 больных ХОБЛ [23]. В группе тиотропия частота обострений была на 52% ниже по сравнению с плацебо, хотя динамики концентраций интерлейкина-6 и С-реактивного белка не наблюдалось. Был сделан вывод о том, что тиотропий снижает частоту обострений ХОБЛ, причем этот эффект не является следствием влияния на воспаление в дыхательных путях или системное воспаление.

Сравнивалось влияние **тиотропия** (n = 3385) и комбинации ипратропий/сальбутамол (n = 808) на риск обострений ХОБЛ и частоту обращений за медицинской помощью в связи с ХОБЛ [24]. Тиотропий достоверно уменьшал риск обострений (относительный риск 0,74), а также связанных с ХОБЛ обращений за медицинской помощью и госпитализаций (относительный риск 0,57) по сравнению с комбинацией ипратропий/сальбутамол.

В Великобритании изучались эффекты добавления к проводимому лечению **салметерола** или плацебо у 634 больных ХОБЛ [25]. Среди пациентов, получавших салметерол, происходило достоверное уменьшение гиперинфляции легких, что становилось очевидным уже через 4 нед лечения и сохранялось более 12 мес, а также достоверное улучшение КЖ. Введение салметерола в схему терапии оказывало положительное влияние на симптоматику и состояние здоровья больных ХОБЛ, однако частота обострений снижалась только среди пациентов с хорошим комплайансом.

При тяжелой ХОБЛ современными руководствами рекомендуется дополнять бронхолитическую терапию ИГКС. В двух рандомизированных двойных слепых 12-месячных исследованиях (Италия) было установлено, что при тяжелой ХОБЛ комбинация **будесонид/формотерол** более

эффективна, чем каждый из ее компонентов [26]. Такой вывод был сделан на основании оценки ФВД, клинических проявлений, потребности в  $\beta_2$ -агонистах, связанного с состоянием здоровья КЖ и частоты обострений. Аналогичные результаты были получены и в Польше при лечении больных среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ [27]. В 12-месячное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах было включено 812 взрослых больных (средний возраст 64 года, средний ОФВ<sub>1</sub> 36% от должного). Пациенты получали либо будесонид/формотерол 160/4,5 мкг, либо будесонид 200 мкг, либо формотерол 4,5 мкг, либо плацебо (все препараты – по 2 дозы 2 раза в день). Будесонид/формотерол уменьшил количество тяжелых обострений в течение года на 24% в сравнении с плацебо и на 23% в сравнении с формотеролом; ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 15% в сравнении с плацебо и на 9% в сравнении с будесонидом. В группе комбинированного лечения были достоверно меньше выраженность симптомов и частота применения  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по сравнению с группами плацебо и будесонида, а также было выше КЖ по сравнению с группой плацебо.

В исследовании TRISTAN (n = 1465) оценивалась другая фиксированная комбинация – **салметерол/флутиказон** [28]. Больные ХОБЛ в течение 12 мес получали 2 раза в день салметерол (50 мкг), флутиказон (500 мкг), сочетание салметерол/флутиказон (50/500 мкг) или плацебо. Все виды активного лечения привели к улучшению параметров ФВД и симптоматики, уменьшили частоту применения препаратов скорой помощи и обострений. Комбинированное лечение достоверно (p < 0,0001) улучшило исходный ОФВ<sub>1</sub> в сравнении с группами плацебо (различия 133 мл, салметерола (73 мл) и флутиказона (95 мл)). Все виды лечения хорошо переносились. Авторы сделали вывод о том, что комбинация  $\beta_2$ -агониста длительного действия и ИГКС приводит к лучшему контролю над симптомами ХОБЛ без повышения риска нежелательных эффектов.

В рамках исследования TRISTAN сравнили ответ на лечение салметеролом/флутиказоном или плацебо у 539 мужчин и 180 женщин с ХОБЛ [29]. Комбинированная терапия улучшила ОФВ<sub>1</sub> сильнее, чем плацебо, – на 152 мл у женщин и на 127 мл у мужчин; снижение частоты обострений составило 31 и 23% соответственно. Достоверных различий в зависимости от пола не было установлено ни по одному из исходов, как и различий по частоте нежелательных эффектов.

В исследовании OPTIMAL у 449 пациентов со среднетяжелой/тяжелой ХОБЛ оценивали результаты лечения в трех группах: тиотропий + плацебо, **тиотропий + салметерол**, **тиотропий + салметерол/флутиказон** [30]. Обострения ХОБЛ в течение 1 года лечения перенесли 62,8; 64,8 и 60% пациентов соответственно. В группе тиотропий + салметерол/флутиказон было отмечено улучшение параметров ФВД (p = 0,049), связанного с заболеванием КЖ (p = 0,01) и снижение частоты госпитализаций (по поводу обострений ХОБЛ и от всех причин) в сравнении с группой тиотро-

пий + плацебо. Был сделан вывод о том, что сочетание салметерола/флутиказона с тиотропином не потенцирует влияние тиотропия на частоту обострений ХОБЛ, но улучшает ФВД, КЖ и снижает частоту госпитализаций у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ.

При тщательном анализе дизайна и методологических аспектов длительных рандомизированных исследований TORCH и OPTIMAL было обнаружено, что эффективность ИГКС в лечении ХОБЛ остается сомнительной, а полученные преимущества комбинированной терапии зависели прежде всего от длительнодействующего бронхолитика [31]. В исследовании INSPIRE, в котором приняли участие 1323 больных ХОБЛ, не было достоверных различий по частоте обострений у больных, получавших салметерол/флутиказон или тиотропий [32].

К новаторским исследованиям последних лет можно отнести изучение влияния **статинов** на среднегодовое снижение ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также потребность в неотложной медицинской помощи у 418 больных ХОБЛ [33]. В сравнении с контрольной группой у пациентов, получавших статины, снижение ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ происходило медленнее. Это различие оставалось достоверным независимо от преобладания обструктивных или рестриктивных нарушений и не было связано с тем, продолжает ли пациент курить. У больных с преимущественно обструктивными нарушениями ФВД исследователи отметили меньшую частоту обращений за неотложной помощью при терапии статинами. Был сделан вывод о том, что у курильщиков и бывших курильщиков статины замедляют снижение ФВД, хотя авторы указали на необходимость проведения исследований с более строгим дизайном.

В годичном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании было изучено влияние **рофлумиласта** – ингибитора фосфодиэстеразы IV – на частоту обострений и стоимость лечения у 1514 больных ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> ≤50% от должного) [34]. Рофлумиласт в целом увеличивал стоимость терапии ХОБЛ, хотя это увеличение было частично возмещено за счет сокращения других затрат здравоохранения. Рофлумиласт может быть рентабелен при крайне тяжелой ХОБЛ благодаря способности достоверно снижать количество обострений.

### Обострения и антибактериальная терапия

Значимость частоты и тяжести **обострений для прогноза течения ХОБЛ и летальности** доказана многими исследованиями. Системное воспаление и воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ нарастают со временем, а высокий уровень маркеров воспаления ассоциирован с более быстрым снижением ФВД [35]. В эпидемиологическом исследовании было доказано прямое влияние частоты тяжелых обострений ХОБЛ на прогноз выживания: наихудшим прогнозом был у пациентов с 3 и более обострениями в течение года [6].

В Испании проводилось изучение факторов, позволяющих прогнозировать требующее госпитализации обострение ХОБЛ; для этого больных стабильной ХОБЛ наблюдали в течение 1 года [36]. В течение периода наблюдения у 48,2% пациентов не было тяжелых обострений, 20% имели >3 обострений. Риск обострений ХОБЛ позволяли прогнозировать частота обострений в прошлые годы, низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, высокая степень одышки, пребывание на длительной кислородотерапии и оценка по общей шкале вросника SGRQ.

В Великобритании в течение 12 мес наблюдали 30 больных ХОБЛ со средними значениями ОФВ<sub>1</sub> 0,95 л (34,8% от должного) [37]. Снижение ОФВ<sub>1</sub> коррелировало с увеличением бактериальной обсемененности дыхательных путей ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,001$ ). При этом снижение ОФВ<sub>1</sub> было выражено сильнее у тех больных, у которых менялся тип бактериальной колонизации, в сравнении с теми, у кого высевались одни и те же виды бактерий в течение всего периода наблюдения ( $p = 0,017$ ). Авторы заключают, что **бактериальная колонизация** при ХОБЛ является важным фактором прогрессирования болезни.

Согласно последней редакции GOLD и совместным рекомендациям Американского торакального и Европейского респираторного обществ, именно обострение ХОБЛ служит показанием к назначению антибактериальных препаратов. Выбор препаратов также определен этими документами. Однако **отдаленные эффекты антибактериальной терапии** при ХОБЛ оценивались нечасто. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании сравнивалась эффективность обычной терапии (амоксциллин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол) и применения ципрофлоксацина у 250 больных хроническим бронхитом, у которых в течение последнего года наблюдалось не менее 3 обострений типа 1 и 2 по Anthonisen [38]. Достоверных преимуществ какого-либо режима терапии отмечено не было, длительность периодов без обострений в течение 1 года также достоверно не различалась. Следует заметить, что применение ципрофлоксацина при обострении ХОБЛ рекомендовано только при наличии риска синегнойной инфекции [2].

При обострении ХОБЛ рекомендуется применение **“респираторных” фторхинолонов**. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивались эффективность и безопасность 5-дневного курса **гемифлоксацина** (320 мг/сут) и 7-дневного курса кларитромицина (500 мг 2 раза в день) при обострении хронического бронхита [39]. Гемифлоксацин имел достоверные преимущества по эрадикации возбудителя, тогда как клинический эффект антибиотиков не различался. В течение последующих 26 нед обострений не было у 71% больных после лечения гемифлоксацином и у 58,5% – после приема кларитромицина.

В многоцентровом международном рандомизированном двойном слепом исследовании у 340 больных с обострением ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> <85% от должного, стаж курения

≥20 пачек-лет, ≥2 обострений в предыдущие годы) изучалась эффективность **моксифлоксацина** (400 мг/сут в течение 5 дней) и стандартной терапии (в течение 7 дней амоксициллин 500 мг 3 раза в день, кларитромицин 500 мг 2 раза в день или цефуроксима аксетил 250 мг 2 раза в день) [40]. Моксифлоксацин обладал преимуществом как в отношении клинического улучшения и эрадикации возбудителя, так и отсроченного эффекта – на 1 мес увеличивалось время до следующего обострения, требующего назначения антибиотиков.

В крупном многоцентровом исследовании MOSAIC, в котором **моксифлоксацин** применялся при обострениях ХОБЛ типа 1 по Anthonisen, была проведена оценка факторов ближайшего и отдаленного прогноза [41]. При многофакторном анализе было установлено, что терапия моксифлоксацином благоприятно сказывалась на клиническом течении ХОБЛ, тогда как сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, ОФВ<sub>1</sub> <50% от должного и ≥4 обострений в течение предшествующего года служили плохими прогностическими признаками.

### Вакцинация

Исследователи из Челябинска проанализировали результаты применения вакцины “Пневмо-23” в течение 1,5–2 лет [42]. Частота обострений ХОБЛ в результате вакцинации снизилась через 1 год в 2,4 раза, через 1,5 года – в 2,2 раза, а длительность обострений – в 1,8 и 1,2 раза соответственно. За время наблюдения не имели обострений 39,4% вакцинированных пациентов с ХОБЛ, тогда как в контрольной группе таких больных не было. Кроме того, у привитых пациентов улучшилось КЖ по данным вопросника SGRQ.

### Заключение

В настоящее время накоплен клинический опыт, свидетельствующий о реальной возможности контроля обострений ХОБЛ и снижения параметров ФВД в течение 1 года наблюдения. Лекарственными препаратами, способными улучшать течение ХОБЛ, являются бронхолитики длительно-го действия (прежде всего тиотропий), а также некоторые другие средства, требующие дополнительного изучения.

### Список литературы

1. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS/ERS, пересмотр 2004 г.) / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2005.

2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Updated 2007. Bethesda, MD, 2007.
3. Halis N.A. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. Ref. P. 1076.
4. Bednarek M. et al. // Thorax. 2006. V. 61. № 10. P. 869.
5. Gallefoss F., Bakke P.S. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 3. P. 279.
6. Soler-Cataluca J.J. et al. // Thorax. 2005. V. 60. № 11. P. 925.
7. Wood-Baker R. et al. // Respirology. 2006. V. 11. № 5. P. 619.
8. Steuten L. et al. // Int. J. Qual. Health Care. 2006. V. 18. № 6. P. 429.
9. Garcia-Aymerich J. et al. // Respir Med. 2007. V. 101. № 7. P. 1462.
10. Vilarico C., Baloira A. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. Ref. P. 1315.
11. Зильбер Э.К. // Пульмонология. 2006. № 2. С. 27.
12. Ringbaek T.J. et al. // Ugeskr. Laeger. 2007. V. 169. № 17. P. 1572.
13. Сукманская Е.О., Осипова Д.М. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003. № 3. С. 30.
14. Визель А.А. и др. // Казанский мед. журн. 2003. № 5. С. 349.
15. Casaburi R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. № 2. P. 217.
16. Tashkin D., Kesten S. // Chest. 2003. V. 123. № 5. P. 1441.
17. Oostenbrink J.B. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. № 2. P. 241.
18. Dusser D. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. № 3. P. 547.
19. Bühling F. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. № 11. P. 2386.
20. Pieper M.P. et al. // Life Sci. 2007. V. 80. № 24–25. P. 2270.
21. Ракица Д.Р., Заикина Е.В. // Пульмонология. 2005. Сб. тез. 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Реф. № 863. С. 233.
22. Игнатьев В.А. и др. // Пульмонология. 2007. № 2. С. 74.
23. Powrie D.J. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. № 3. P. 472.
24. Griffin J. et al. // Prim. Care Respir. J. 2008. V. 17. № 2. P. 104.
25. Stockley R.A. et al. // Thorax. 2006. V. 61. № 2. P. 122.
26. Centanni S., Di Marco F. // Expert Opin. Pharmacother. 2005. V. 6. № 14. P. 2525.
27. Szafranski W. et al. // Eur. Respir. J. 2003. V. 21. № 1. P. 74.
28. Calverley P. et al. // Lancet. 2003. V. 361. № 9356. P. 449.
29. Vestbo J. et al. // Respir. Med. 2004. V. 98. № 11. P. 1045.
30. Aaron S.D. et al. // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. № 8. P. 545.
31. Suissa S. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. № 5. P. 927.
32. Wedzicha J.A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 177. № 1. P. 19.
33. Keddissi J.I. et al. // Chest. 2007. V. 132. № 6. P. 1764.
34. Rutten-van Mölken M.P. et al. // Pharmacoeconomics. 2007. V. 25. № 8. P. 695.
35. Donaldson G.C. et al. // Chest. 2005. V. 128. № 4. P. 1995.
36. Santiveri C. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 28. Suppl. 50. Ref. P. 1085.
37. Wilkinson T.M. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V. 167. № 8. P. 1090.
38. Grossman R. et al. // Chest. 1998. V. 113. № 1. P. 131.
39. Wilson R. et al. // Clin. Ther. 2002. V. 24. № 4. P. 639.
40. Wilson R. et al. // Chest. 2004. V. 125. № 3. P. 953.
41. Wilson R. et al. // Thorax. 2006. V. 61. № 4. P. 337.
42. Игнатова Г.В. и др. // Пульмонология. 2007. № 3. С. 81. ●



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

**Подписной индекс 81166.**