

Изучение эффективности комбинированной фармакотерапии у больных бронхиальной астмой

Светлова Г.Н., Жестков А.В.

ГОУ ВПО Клиники Самарский государственный медицинский университет, отделение аллергологии и пульмонологии, г. Самара

Резюме. В работе представлено сопоставление эффективности фармакотерапии фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) - флутиказона с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) - сальметеролом (1-я группа), монотерапии ИГКС (2-я группа) и сочетанного применения ИГКС и ДДБА (3-я группа) у 90 человек с обострением бронхиальной астмы (БА) среднетяжелого и тяжелого течения. У 96,7% пациентов 1-й группы и у 90% больных 3-й группы достигнут полный контроль клинических симптомов БА, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и значительное улучшение качества жизни (КЖ).

Ключевые слова: бронхиальная астма, комбинированная фармакотерапия, качество жизни

Устойчивая тенденция к росту заболеваемости, утяжелению течения БА, нетрудоспособности и инвалидизации больных является важнейшей проблемой здравоохранения в развитых странах [1-7]. Вопросы профилактики, эффективного лечения и повышения КЖ больных БА являются актуальными и для России [8-13].

Несмотря на наличие адекватных и доступных препаратов для лечения заболевания, в клинической практике нередко встречаются случаи "сложной астмы", когда отмечается недостаточная эффективность современных средств и схем медикаментозной терапии [14-24].

Необходимость поиска и разработки высокоэффективных, дифференцированных способов фармакологического лечения и профилактики обострений БА, очевидна [14-15, 20-21, 26]. Кроме того, до настоящего времени широко обсуждается вопрос о продолжительности терапии препаратами, подавляющими воспаление, об эффективности сочетания ИГКС и ДДБА, оптимальном

диапазоне доз, необходимом для исчезновения клинической симптоматики заболевания, восстановления нормальных функциональных показателей и поддержания стабильной ремиссии [19-22, 25].

Одним из вариантов решения проблемы базисной противовоспалительной терапии при среднетяжелом и тяжелом течении БА, позволяющих избежать назначения высоких доз системных ГКС или уменьшить дозу назначаемых топических стероидов, является включение в схемы базисного лечения заболевания комбинированной фармакотерапии [14-15, 20-22, 24, 36-39, 47-48].

Известно, что ИГКС и ДДБА имеют различные механизмы действия, которые достаточно хорошо изучены. ДДБА, действуя на клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей, контролируют бронхоспазм, бронхиальную гиперреактивность, гиперплазию и выброс медиаторов воспаления [15, 20, 38-43].

ИГКС уменьшают проявления всех аспектов воспаления дыхательных путей, подавляя клетки воспалительного процесса, клеточную пролиферацию, предупреждая повреждение эпителия и истончение базальной мембраны [15, 29-30, 34-37, 43-46]. Воздействуя на хроническое воспаление, кортикостероиды уменьшают бронхиальную гиперреактивность и активируют систему β_2 -рецепторов, ответственную за взаимодействие с β_2 -агонистами [43-46, 48].

В свою очередь длительно действующие β_2 -агонисты ингибируют острое воспаление за

Светлова Галина Николаевна - канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии;

Жестков Александр Викторович - докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии

Таблица 1. Распределение больных в изучаемых группах по полу, возрасту и степени тяжести БА

Группы больных	Число больных, n=90 абс./%	Пол		Возраст, годы, X [*] ±s ^{**}	Степень тяжести	
		муж. абс./%	жен. абс./%		средняя абс./%	тяжёлая абс./%
1	30/33,3	12/47,8	18/52,2	39,9±12,7	10/33,3	20/66,7
2	30/33,3	18/40	12/60	41,9±12,7	27/90,0	3/3,0
3	30/33,3	13/38,5	17/61,5	38,9±12,4	30/100	0/0
Всего	90/100	43/47,8	47/52,2	40,2±13,2	67/74,4	23/25,6

Примечание: Здесь и в таблицах 2, 4, 5: X^{*} - среднее арифметическое значение S^{**} - стандартное отклонение

Таблица 2. Особенности течения БА до начала лечения в исследуемых группах больных

Параметры	1-я группа n=30			2-я группа n=30			3-я группа n=30		
	X±s	Min [^]	Max ^{^^}	X±s	Min	Max	X±s	Min	Max
Длительн. заболел/лет	7,6±0,9	1,0	25,0	8,2±1,3	2,0	32,0	11,1±1,3	2,0	25,0
Потребн. в бронхол/нед.	4,4±0,5	1,0	12,0	2,5±0,6	0,0	8,0	0,7±0,8	0,0	2,5
Ночные симптомы	4,5±0,4	0,0	7,0	2,3±0,5	0,0	7,0	0,8±0,3	0,0	4,5
ОФВ1, % #	68,5±1,9	42,2	84,0	63,6±3,4	10,5	88,5	70,7±1,3	49,9	83,3
СЛБ, %##	24,5±1,4	12,0	35,0	16,5±1,4	5,2	25,0	15,2±1,5	6,1	25,0

Примечание: Min[^] - минимальные значения; Max^{^^} - максимальные значения; ОФВ1# - объём форсированного выдоха; СЛБ## - суточная лабильность бронхов

счёт уменьшения отёка слизистой и активируют глюкокортикостероидную рецепторную систему, ответственную за взаимодействие с кортикостероидами [47-49].

Соединение двух компонентов приводит к их взаимодействию и дополнению друг друга, что определяет высокую эффективность лечения, превышающую результаты действия каждого препарата в отдельности [14-15, 20-21, 29, 35-39, 48-49].

Материал и методы исследования

Сбор анамнеза и данных по КЖ осуществлялся на основании специально разработанных международных анкет, (русскоязычные версии, прошедшие полный цикл культурной адаптации в НИИ пульмонологии МЗ РФ) и рекомендованные Всероссийским научным обществом пульмонологов [36, 37].

При изучении поставленной цели учитывались: результаты объективного обследования больных, инструментальные методы исследования (определение ФВД, функциональные тесты с бронхолитиками, проведение стандартной рентгенографии органов грудной клетки).

Обследовано 90 больных БА, имеющих

среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания, распределённых на 3 группы в зависимости от проводимого непрерывно базисного лечения на протяжении 3-х месяцев с контрольным осмотром до начала лечения, через 1 месяц и через 3 месяца (Табл. 1).

В 1-ю группу вошли пациенты, которым назначалась ингаляционная терапия фиксированной комбинацией ИГКС - флутиказоном с ДДБА - сальметеролом. Большинство пациентов из этой группы на момент первичного осмотра имели тяжёлое, нестабильное и не контролируемое течение астмы (66,7%). 2-ю группу составили больные, в основном, имеющие среднетяжёлое нестабильное течение БА (90%) и получавшие в качестве базисной противовоспалительной терапии препарат из группы топических стероидов (беклометазона дипропионат, флутиказон, будесонид, флунизолид) в соответствующих тяжести заболевания дозах. 3-я группа представлена пациентами со среднетяжёлой астмой (100%), которые получали базисную терапию топическими стероидами (флутиказон, будесонид, флунизолид) и препаратами из группы ДДБА (сальметерол).

Во всех 3-х группах преобладали женщины

Таблица 3. Фармакотерапия, применяемая больными БА до госпитализации

Группы больных	ИГКС, абс./%	ИГКС + пролонгированные теофиллины абс./%	ИГКС + β_2 -агонисты, абс./%	Системные стероиды абс./%
1	14/46,7	9/30	5/16,7	2/6,7
2	28/93,3	0	2/6,7	0
3	3/10	0	27/90	0
Итого	45/50	9/10	34/37,8	2/2,2

(более 52%), средний возраст больных составлял 40 лет, межгрупповых возрастных и половых различий нет ($p > 0,05$). В 1-й и 2-й группах статистически значимых отличий средних показателей продолжительности заболевания БА не выявлено ($p > 0,05$), в 3-й группе больных стаж болезни был несколько выше ($p < 0,01$). Результаты представлены в таблице 2.

На момент первичного осмотра все больные из 1-й группы (100%), 12 пациентов 2-й группы (40%) и 18 из 3-й группы (60%) находились на госпитализации в пульмонологическом отделении по поводу обострения БА, требующего назначения системных кортикостероидов (СКС). У 18 и 12 человек из 2-й и 3-й групп соответственно симптомы БА контролировались. Эти пациенты наблюдались амбулаторно, препараты базисной терапии на протяжении 3-х месяцев не менялись, дозы ИГКС пересматривались во время очередных визитов к врачу в соответствии с динамикой заболевания.

До включения в исследование все больные регулярно применяли базисную терапию, из них 45 (50%) - только ИГКС, 34 (37,8%) - ИГКС в сочетании с ДДБА, 9 пациентов (10%) получали лечение ИГКС в сочетании с теофиллинами и 2 пациента (2,2%), из 1-й группы, находились на лечении СКС (Табл. 3).

В большинстве случаев суточные дозы ИГКС не соответствовали тяжести БА и были ниже рекомендуемых (GINA, 2005). Так, среди больных с тяжёлым течением дозы ИГКС не превышали 800 мкг/сут.

При оценке клинических симптомов нами учитывались такие параметры, как наличие приступов удушья, кашель, реакция бронхов на неспецифические раздражители, одышка при физической нагрузке, потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Наиболее частые ночные симптомы БА и соответственно максимальная потребность в бронхолитиках короткого действия отмечались у больных, вошедших в 1-ю группу. Снижение среднего значения показателей ОВФ₁ отмечалось у больных во

всех трёх группах. Максимальные показатели суточной лабильности бронхов зарегистрированы в 1-й группе пациентов.

В процессе лечения мы оценивали основные клинические симптомы по 7-бальной системе, при этом чрезвычайно сильные проявления оценивались одним баллом, по мере уменьшения клинических проявлений - количество баллов возрастало, максимальные 7 баллов соответствовали полному отсутствию симптоматики.

Кроме клинических симптомов и показателей функции лёгких, мы проводили анкетирование больных для оценки КЖ. Из предложенного списка, 28 видов повседневной деятельности, больные выбирали 5 наиболее важных для них, в выполнении которых были ограничены в течение последних 2-х недель. В их число вошли:

1. Профессиональные обязанности (или работа в саду),
2. Работа по дому (уборка в квартире, посещение магазинов),
3. Подъём по лестнице,
4. Сон,
5. Забота о детях.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов описательной и сравнительной статистики (критерий Стьюдента) при помощи пакета статистических программы "Statistika v. 6.0". Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами проведен анализ влияния фармакотерапии на динамику клинических симптомов у больных 3-х групп через 1 и 3 месяца лечения. В таблице 4 отражена динамика клинических симптомов в процессе лечения в 3-х группах больных.

У больных БА 1-й группы заметна более быстрая динамика большинства симптомов, значительное улучшение состояния и дости-

Таблица 4. Динамика клинических симптомов в процессе лечения больных БА, баллы

	Критерии	Группы		
		1-я	2-я	3-я
		X±S	X±S	X±S
Симптоматика до лечения	Затруднен выдоха	2,7±1,3	4,7±1,5	4,3±1,2
	Утрен. симпт БА	2,6±1,5	4,5±1,6	3,6±1,2
	Приступы удушья	2,7±1,1	4,1±1,1	5,0±1,8
	Затрудн. дыхание	2,4±1,3	4,2±1,6	4,7±1,8
	Хрипы в груди	2,6±0,9	4,9±1,5	4,9±1,9
	Необход. приёма лек	2,6±1,3	4,4±1,4	4,3±1,5
	Пробужден. ночью	2,9±1,3	4,4±1,6	5,2±1,8
	Тяжесть в груди	2,6±1,3	4,1±1,5	3,8±1,6
Клинич. симптомы через 3 месяца	Затруднен выдоха	6,6±2,3*	5,2±1,6	5,9±2,5*
	Утрен. симптомы БА	5,6±2,9*	5,2±1,6	5,5±1,6*
	Приступы удушья	6,2±3,1*	5,6±2,1*	5,8±2,1
	Затрудн. дыхание	4,9±2,5*	4,0±1,3	5,8±1,6
	Хрипы в груди	6,1±1,8*	5,6±2,5	5,9±2,5
	Необход. в ЛС ¹	6,1±2,4*	6,0±2,8*	6,0±1,6*
	Пробужден. ночью	6,1±2,4*	5,5±2,1*	5,4±2,7
	Тяжесть в груди	4,9±2,1*	5,2±2,7	5,6±2,4*
Клинич. симптомы через 6 месяцев	Затруднен выдоха	6,9±2,4*	5,5±2,3	6,4±1,9*
	Утрен. симпт БА	6,6±2,9*	5,8±1,9*	6,2±2,2*
	Приступы удушья	6,7±2,7*	5,6±2,1*	6,1±2,1*
	Затрудн. дыхание	6,4±2,2*	5,1±2,9	6,4±1,8*
	Хрипы в груди	6,6±2,9*	6,8±1,9*	6,6±1,5*
	Необход. в лек-вах	6,6±2,8*	5,8±2,5*	6,1±3,0*
	Пробужден. ночью	6,8±3,2*	6,0±2,1*	6,0±2,1
	Тяжесть в груди	6,9±3,1*	6,3±1,7*	6,8±2,1*

Примечание: ¹ЛС - лекарственные средства; * - различия с показателями 1-й группы достоверны (p<0,05)

жение максимального количества баллов уже через 1 месяц лечения. Через 3 месяца контроль симптомов БА достигал 96,7%, несмотря на то, что клинические симптомы в данной группе больных были наиболее выражены (наименьшее количество баллов).

Во 2-й группе пациентов полный контроль клинических симптомов через 1 месяц достигнут лишь у 53,3%. После 3-х месячного курса лечения число больных с контролируемыми симптомами достигал 60%, что в 1,5 и более раз меньше, чем в других группах (p<0,01).

В 3-й группе пациентов прослеживалась более медленная динамика всех симптомов заболевания и качества жизни, в сравнении с 1-й группой (p<0,05). Так, ко второму визиту

(через 1 месяц) только у 66,6% пациентов полностью контролировались симптомы астмы, у 16,7% - приступы удушья не более 1 раза в неделю, у 6,7% - ночные приступы до 2-х раз в неделю, 30% больных отмечали одышку при физической нагрузке. Тем не менее, через 3 месяца лечения показатели в данной группе практически сопоставимы с уровнем контроля астмы при лечении одним комбинированным препаратом: отсутствие симптомов астмы - у 90,0% больных, на сохраняющуюся одышку при физической нагрузке указывали 9,9% пациентов.

Результаты, полученные при проведении функциональных методов исследования показывают выраженное снижение ОФВ₁ и

Таблица 5. Сравнение показателей суточной лабильности бронхов и ОФВ₁ в исследуемых группах в процессе лечения больных БА

Динамика	Параметры	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		X±S	X±S	X±S	X±S	X±S	X±S
До лечения	ОФВ ₁	62,9	10,5	64,6	17,5	68,2	7,7
	СЛБ	25,2	7,0	16,4	6,7	16,6	7,3
Через 1 месяц	ОФВ ₁	75,3	8,6	71,8	12,1	74,3	6,9
	СЛБ	14,0	4,9	14,6	6,8	15,5	4,9
Через 3 месяца	ОФВ ₁	92,4	15,3	78,3	9,9	88,9	13,0
	СЛБ	11,1	2,3	13,1	4,7	12,8	3,7

Таблица 6. Степень выраженности нарушений основных видов деятельности КЖ у больных БА, (n/%)

Вид деятельности	Группа	Полное ограничение	Чрезвычайно ограничено	Очень ограничено	Умеренно ограничено	Немного ограничено	Почти неограничено
1	1	8	8	7	7	0	0
	2	4	0	12	8	6	0
	3	1	2	16	8	0	3
	всего	13/14,4	10/11,1	35/38,9	23/25,6	6/6,7	3/3,3
2	1	3	11	10	4	2	6
	2	1	2	9	10	8	0
	3	0	10	1	6	13	0
	всего	4/4,4	23/25,6	20/22,2	20/22,2	23/25,6	6/6,7
3	1	3	7	13	7	3	0
	2	1	2	4	18	4	2
	3	0	5	2	18	4	2
	всего	4/4,4	14/15,5	19/21,1	43/47,7	11/12,2	4/4,4
4	1	2	6	8	11	0	3
	2	0	5	5	6	8	6
	3	2	5	3	12	8	0
	всего	4/4,4	16/17,7	16	29/32,2	16/17,7	9/10,0
5	1	3	5	12	6	4	0
	2	0	3	8	15	0	4
	3	0	6	8	9	5	2
	всего	3/3,3	14/15,5	28/31,1	30/33,3	9/10,0	6/6,7

увеличение показателей суточной лабильности бронхов (СЛБ) до начала соответствующего лечения в 1-й группе пациентов. 2-я и 3-я группы при первичном проведении ОФВ₁ и статистически значимых различий не имели. Максимально положительная динамика показателей ОФВ₁ и СЛБ отмечена на третьем визите (через 3 месяца) в 1-й группе больных. Несколько меньшие показатели ОФВ₁ через 3 месяца лечения отмечены у больных 3-й группы.

Минимальные значения зафиксированы у пациентов 2-й группы через 3 месяца лечения, получавших монотерапию ИГКС. Влияние фармакотерапии на показатели функциональных методов исследования в изучаемых группах больных БА представлено в табл. 5. Через 1 месяц назначенной фармакотерапии показатели ОФВ₁ у больных 1-й группы стали сопоставимы с показателями 3-й группы и превышали значения во 2-й группе пациентов. Более выра-

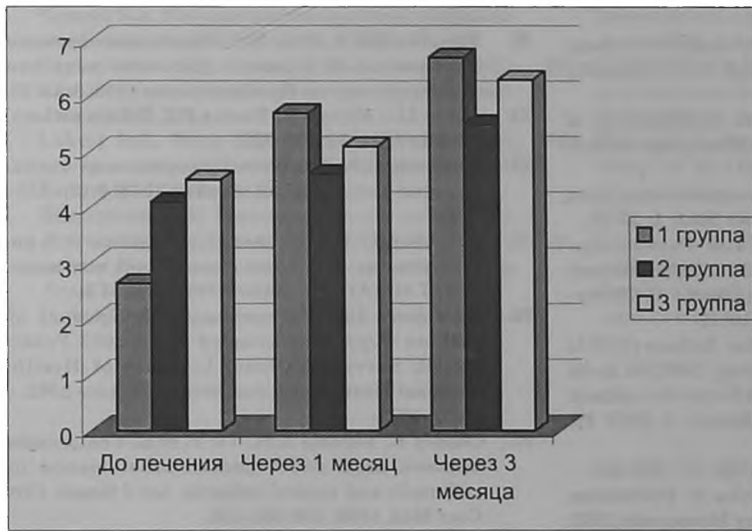


Рисунок 1. Влияние фармакотерапии в исследуемых группах больных БА на показатели КЖ (баллы)

женная динамика по показателям СЛБ также отмечена в 1-й группе больных. Выраженность нарушений критериев КЖ по 5 видам повседневной деятельности приведена в табл. 6.

Полученные данные свидетельствуют о выраженных нарушениях во всех сферах жизнедеятельности человека: профессиональной, физической, эмоциональной и снижение общего КЖ. Далее мы оценивали динамику показателей КЖ при помощи анкетирования и применения бальной системы (Рис. 1).

Наиболее выраженные повышения средних показателей КЖ зарегистрированы в 1-й группе пациентов, получающих лечение комбинированным препаратом. Во время 2-го визита к врачу (через 1 месяц), повышение всех критериев КЖ отмечалось у 42% больных, отсутствие изменений по первому и второму критериям у 40% пациентов и более 2-х критериев у 18% больных. Через 3 месяца фармакотерапии в данной группе у 80% больных, показатели КЖ не снизились по всем показателям. Нарушения показателей только физической сферы (невозможность профессионально заниматься спортом) указаны 1 пациентом, что составляет 3,3%; нарушения эмоциональной сферы (связанные с необходимостью постоянно принимать препараты) отмечены двумя больными (6,7%). У 3-х пациентов (10,0%) сохранялась кашлевая реакция на аэрополлютанты (неспецифические раздражители). Снижения показателей КЖ по 2-м и более критериям через 3 месяцев лечения в данной группе больными не отмечались.

Во 2-й группе пациентов, получавших монотерапию ИГКС, улучшение КЖ по всем критериям зарегистрировано у 26,7% больных, отсутствие положительной динамики по 1-му

и 2-му критериям отмечали 43,3% больных. У 30% пациентов установлена незначительная динамика более 2-х важных критериев. В данной группе даже через 3 месяца лечения 66,7% пациентов отмечали высокий уровень влияния БА на эмоциональную сферу, связанную с озабоченностью по поводу необходимости несколько раз в день применять ингаляционные препараты. 9,9% наблюдаемых больных из 2-й группы отмечали недостаточное повышение двух и более критериев КЖ и лишь 23,4% пациентов не ощущали влияния БА на КЖ.

В 3-й группе больных регистрировалось снижение 1-го или 2-х критериев КЖ (физическая, эмоциональная, профессиональная сферы, влияние окружающей среды) через 1 месяц фармакотерапии двумя препаратами у 54,7% пациентов.

20% больных отмечали снижение более 2-х параметров и только у 34,7% установлено повышение всех показателей КЖ. Через 3 месяца наблюдения положительная динамика достигла более высокого уровня. Снижение КЖ по двум критериям (профессиональному и физическому) выявлено лишь у 1 пациента (3,3%) и по одному из критериев у 23,2% больных. Достаточный контроль всех показателей КЖ в этой группе достигнут у 73,5% исследуемых.

Таким образом, при лечении БА двумя препаратами различных классов (ДДБА и ИГКС) установлена более выраженная эффективность терапии, чем при монотерапии ИГКС. Соединение двух препаратов в одном ингаляторе упрощает выполнение пациентом назначений врача, улучшает комплаенс, индивидуальный прогноз и КЖ больного.

Литература

1. Prise J.F., Payne D.N.R. Problematic asthma. *European Respiratory Monograph* 2002; 7 (Mon.19): 156-174.
2. Viegi G., Annesi I., Matteelli G. Epidemiology of asthma. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 1-18.
3. Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Эпидемия аллергии, астмы - в чём причина? *Астма* 2001; 1: 35-38.
4. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б. Распространённость бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения С.-Петербурга. *Аллергология* 2002; 2: 10-15.
5. Bousquet J. Global Initiative for Asthma (GINA) and its objectives. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 2s-5s.
6. Dorinsky P., Yansey S. et al. Risk factors for asthma: is severity a predictor? *Eur. Respir. J.* 2003; 15: 238-42.
7. Janson S., Becker G. *Asthma* 1998; 35: 427-435.
8. Custovic A., Woodcock A., Wahn U. Prevention of asthma. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 429-449.
9. Burney P., Chinn S., Jarvis D. et al. Variation in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur. Respir. J.* 1999; 9: 687-695.
10. Frew A.J., Salvi S., Holgate S.T. et al. The effect of diesel particulates on normal and asthmatic airways. *Eur. Respir. Monograph* 2002: 193-199.
11. Gaga M., Siafakas N.M. Special considerations in asthma. *Ibid.* 2003; 8: 293-312.
12. Gaga M., Vignola A.M., Chanez P. Upper and lower airways: similarities and differences. *Ibid.* 2001; 6: 2-16.
13. Mapp C.E., Boschetto P. Occupational asthma. *Ibid.* 2003; 8: 249-260.
14. Огородова Л.М., Кобякова О.С. и соавт. Безопасность использования различных режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой. *Актуальные проблемы мед биологии. Томск* 2002: 117-119.
15. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2005. М., Атмосфера: 160 с.
16. Humbert M., Kay A.B. Chronic inflammation in asthma. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 126-138.
17. Fabbri L.M., Romagnoli M. et al. Asthma versus chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 2003; 8: 180-195.
18. Chinn S., Sunyer J. Bronchial hyperresponsiveness. *Ibid.* 2000; 15: 199-215.
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. - Washington: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, revised 2002.
20. Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Маирко С.П. "Фармакоэкономические аспекты современной противоастматической терапии". *Пульмонология и аллергология. Атмосфера* 2002; 2: 21-24.
21. Blaiss M.S. Pharmacoeconomics of Asthma. *Allergy and Clinical Immunology International* 2003: 240-244.
22. Thweites R.M.A., Price M.S. Уменьшение бремени бронхиальной астмы: улучшение качества жизни пациентов. *Пульмонология* 1998; 3: 19-23.
23. Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma. *Thorax* 1998; 53: 315-321.
24. Чучалин А.Г. Тяжёлая бронхиальная астма. *Русский медицинский журнал* 2002; 8 (2): 482-486.
25. Greenberger P.A. Бронхиальная астма. / В кн. *Аллергические болезни. Диагностика и лечение.* - М.: ГАОТАР, Медицина 2000: 486-573.
26. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma - Update on Selected Topics 2002. Public Health Service National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute 2002. - № 02-5075.
27. Chanez P., Vignola A.M., Vic P. et al. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 588-595.
28. Jeffery P.K., Turato G., Saetta M. Pathology of asthma. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 114-126.
29. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma. *Ibid.*; 8: 84-114.
30. Humbert M., Menz G., Uing S. et al. The Immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20: 28-33.
31. Трофимов В.И. Руководство. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы, одышки/Под ред. Чучалина А.Г. М., 2005: 51 с.
32. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. *Аллергические болезни* 2001. Т.2: 64-139.
33. Chung K.F., O'Byrne. Pharmacological agents used to treat asthma. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 339-376.
34. Chung K.F., Stirling R.G. Severe therapy resistant asthma. *Ibid.* 2003; 8: 314-315.
35. Bateman E.D., Bousquet J. et al. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur Respir J.* 2001; 17: 589-595.
36. Barnes P.J., Chang K.F., Page C.P. Inflammatory mediators in asthma: an update. *Pharm Rev.* 1998; 50 (4): 515-196.
37. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma. *European Respiratory Monograph* 2003; 8: 84-114.
38. Condemni J.J., Goldstein S., Kalberg C. et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patient with persistent asthma. *Salmeterol Study Group. Ann. Allergy Asthma Immunol* 1999; (4): 383-389.
39. Kavuru M., Melamed J., et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new controlled trial. *J. Allergi Clin. Immunol.* 2000; 23: 79-85.
40. Boulet L.P., Chakir J., Milot J. et al. Effect of salmeterol on allergen-induced airway inflammation in mild allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31 (3): 430-437.
41. Byrnes C., Shrewsbury S., Bush A. et al. Salmeterol in paediatric asthma. *Thorax* 2000; 55: 780-784.

42. Черняк Б.А. Небронходилатационные эффекты сальметерола. Аллергология 1999; 1: 37-42.
43. Страчунский Л.С. Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. Пособие для врачей. Смоленск, 1997: 2-18.
44. Lukert B.R., Raisz L.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann. Intern. Med. 1990; 12: 352.
45. Шмушкевич Б.И. Глюкокортикоидные гормоны в лечении бронхиальной астмы. Бронхиальная астма/ Под редакцией А.Г. Чучалина - Москва. Агар, 1997; Т. 2: 213-223.
46. Цой А.Н. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортико-стероидов. Пульмонология 1996; 2: 85-90.
47. Трофимов В.И. Глюкокортикоидная зависимость и резистентность./ В кн.: Бронхиальная астма. Мед. информ. агенство, 1996: 161-165.
48. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol and triamcinolone acetonide in asthma. Chest 1999; 116: 625.
49. Геппе Н.А., Колосова Н.А. Исследование эффективности серетиды у детей, больных бронхиальной астмой среднетяжёлого и тяжёлого течения. // Аллергология 2002: 17-19.