

Р.С.Фассахов¹, И.Д.Решетникова¹, Н.И.Ильина², Ф.И.Петровский³, Л.М.Огородова³, В.И.Трофимов⁴,
Б.А.Черняк⁵, А.В.Жестков⁶, Н.А.Смирнов⁷, Н.А.Горшунова¹

Возможности контроля гормонозависимой бронхиальной астмы флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом: по материалам российского многоцентрового исследования ГРОЗА

1 — ФГУН Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Казань;

2 — ГНЦ РФ Институт иммунологии, Москва;

3 — Сибирский государственный медицинский университет, Томск;

4 — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург;

5 — Иркутский институт усовершенствования врачей, Иркутск;

6 — Самарский государственный медицинский университет, Самара;

7 — Лига содействия клиническим исследованиям и защите прав участников фармацевтического рынка, Москва

R.S.Fassakhov, I.D.Reshetnikova, N.I.Ilyina, F.I.Petrovsky, L.M.Ogorodova, V.I.Trofimov, B.A.Chernyak, A.V.Zhestkov, N.A.Smirnov, N.A.Gorshunova

Achieving control of steroid-dependent asthma with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate: result of the Russian multicentre study GROZA

Summary

The aim of the study was to assess efficacy and safety of 24-month treatment with Seretide (salmeterol / fluticasone propionate, 100 / 1 000 mcg daily) or Flixotide (fluticasone propionate, 1 000 mcg daily) in 105 steroid-dependent asthma patients aged 18 to 60 yrs who had received oral steroids for at least 6 months but not longer than 10 years.

Methods. The study was comparative, randomized, multicentre, open in parallel groups (15 visits with 2-week intervals). Reduction of oral steroid doses started at the 3-rd visit.

Results. In spite of the continual treatment with oral steroids patients did not reach asthma control. After 6-month therapy with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate the maintaining dose of prednisolone was 6 times lower in comparison with baseline. Moreover, oral steroids were abolished in each second patient receiving Seretide and each third patient receiving Flixotide. The asthma control and quality of life significantly increased.

Conclusion. The therapy with fluticasone propionate or salmeterol / fluticasone propionate allows to reduce doses of oral steroids and to cease oral steroids in most cases. Moreover, the patients can maintain good asthma control.

Резюме

Цель исследования: изучена эффективность и безопасность 24-недельной терапии Серетидом (сальметерол / флутиказона пропионат, дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ), 100 / 1 000 мкг / сут.) и Фликсотидом (флутиказона пропионат, ДАИ, 1 000 мкг / сут.) в снижении дозы системных глюкокортикоидов (сГКС) у 105 больных с гормонозависимой бронхиальной астмой (ГЗБА) в возрасте от 18 до 60 лет, получавших от 6 мес. до 10 лет сГКС.

Методы: дизайн исследования — сравнительное рандомизированное многоцентровое открытое исследование в параллельных группах (15 визитов с 2-недельным интервалом, на 2-м визите пациенты рандомизировались в 2 лечебные группы, на 3-м визите начиналось снижение дозы сГКС до 15-го визита).

Результаты. Несмотря на постоянный прием сГКС, течение заболевания у больных ГЗБА характеризовалось как неконтролируемое. Проведенное исследование показало, что назначение больным ГЗБА флутиказона пропионата (ФП) или Серетида позволило за 6 мес. снизить дозу сГКС в среднем в 6 раз по сравнению с исходной и даже полностью отменить их прием в среднем у каждого 2-го пациента на фоне терапии Серетидом, а среди получавших Фликсотид — в среднем у каждого 3-го пациента, одновременно улучшив контроль над заболеванием и качество жизни пациентов.

Заключение. Терапия флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом позволяет не только существенно снизить дозу сГКС у подавляющего большинства пациентов и полностью их отменить у части больных, но и добиться существенного улучшения показателей контроля заболевания.

Несмотря на то, что в официальных классификациях определение "гормонозависимая бронхиальная астма" (ГЗБА) отсутствует, его часто можно встретить в историях болезни, амбулаторных картах и научных

публикациях. Клиницистам хорошо известно, что это особая категория больных, характеризующаяся тяжелым, часто инвалидизирующим течением бронхиальной астмы (БА), осложняющимся разви-

тием нежелательных эффектов системной глюкокортикостероидной терапии. К сожалению, в международных и отечественных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) рекомендации по ведению этой категории больных отсутствуют.

Как достигнуть контроля заболевания у этих пациентов? Что можно сделать, чтобы не допустить зависимости больных от системных глюкокортикостероидов (сГКС)? Как "снять" больного с таблеток? Наиболее очевидный и доступный подход к снижению и отмене сГКС при ГЗБА — замещение их ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в комбинации с длительнодействующими β_2 -агонистами [1]. В 2004–2005 гг. в России был спланирован и осуществлен проект ГРОЗА (ГоРмональнОзависимая Астма), выполненный в дизайне сравнительного многоцентрового рандомизированного открытого исследования в параллельных группах с целью изучения эффективности и безопасности терапии флутиказона пропионатом (ФП) и комбинации сальметерола / флутиказона пропионата (СФП) в снижении дозы системных сГКС у больных ГЗБА [2, 3]. В исследование, проведенное в 6 российских центрах: в Москве (проф. Н.И.Ильина), Санкт-Петербурге (проф. В.И.Трофимов), Казани (проф. Р.С.Фассахов), Иркутске (проф. Б.А.Черняк), Томске (проф. Л.М.Огородова), Самаре (проф. А.В.Жестков), были включены 105 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 60 лет с документально подтвержденным диагнозом БА, в течение, как минимум, 6 предшествующих месяцев, но не более 10 лет, получавшие пероральные препараты преднизолона в дозе 5–30 мг (или эквивалентную дозу другого перорального ГКС) ежедневно либо в дозе 10–60 мг через день в течение не менее 6 мес. до включения в исследование (таблица), применявшие до исследования иГКС в неадекватной дозе (эквивалентной $< 1\,000$ мкг ФП); демонстрирующие $ОФВ_1 > 50\%$ долж. до применения бронхолитика, и с обратимостью обструкции дыхательных путей $> 12\%$ и одновременно > 200 мл от исходного через 15 мин после ингаляции 400 мкг сальбутамола, а также с отсутствием сочетания $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < 70\%$ и $ОФВ_1 < 80\%$ долж. после применения бронхолитика.

План исследования включал 2-недельный вводный период, в течение которого пациенты продолжали прием сГКС без изменения дозы; рандомизационный визит, когда пациенты распределялись в одну из исследуемых групп: 1-я группа получала флутиказона

пропионат (дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) Фликсотид, "GlaxoSmithKline", Великобритания) 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; 2-я группа получала терапию сальметеролом / флутиказона пропионатом (ДАИ Серетид, "GlaxoSmith Kline", Великобритания) 25 / 250 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день; 13 визитов лечебного периода с 2-недельным интервалом и визит последующего наблюдения.

Основными конечными точками (показателями эффективности) были выбраны: количество больных в %, у которых удалось полностью отменить сГКС или снизить дозу сГКС; снижение дозы сГКС в % по сравнению с исходной (доза, получаемая на рандомизационном визите) к моменту завершения лечебного периода. Дополнительно в конце лечебного периода по сравнению с исходными оценивались следующие показатели: $ОФВ_1$; утренние показатели пиковой скорости выдоха ПСВ; выраженность ночных и дневных симптомов; потребность в сальбутамоле; параметры качества жизни по вопроснику *AQLQ*; частота среднетяжелых и тяжелых обострений.

Показатели безопасности: на протяжении 6 мес. лечебного периода регистрировали нежелательные явления; в динамике на 2-м и 14-м визитах оценивали утренний уровень кортизола сыворотки крови.

Снижение дозы сГКС начинали с 3-го визита по рекомендуемому схемам, которые могли быть изменены по решению врача-исследователя в каждом конкретном случае: больным, принимавшим сГКС в суточной дозе > 10 мг (по преднизолону), снижали ее на 5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 10 мг / сут. — на 2,5 мг на каждом последующем визите; а при достижении дозы 5 мг — на 1,25 мг на каждом последующем визите; больным, принимавшим сГКС в дозе до 10 мг / сут. (по преднизолону), снижали ее на 2,5 мг на каждом последующем визите; при достижении дозы 5 мг — на 1,25 мг на каждом последующем визите; пациентам, получавшим до 20 мг преднизолона через день дозу снижали на 2,5 мг через день.

Результаты и обсуждение

Согласно международному руководству *GINA* [4] целью лечения БА является достижение контроля над симптомами: минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью, минимальное количество обострений астмы, отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью,

Таблица
Дозы сГКС у больных, включенных в исследование

Препарат	$mean \pm SD$	Минимальная доза	Максимальная доза	Число пациентов
Преднизолон (мг)	$11,65 \pm 7,05$	5,0	35,0	65
Метилпреднизолон (мг)	$5,33 \pm 1,73$	4,0	8,0	9
Триамцинолон (мг)	$8,07 \pm 4,19$	4,0	20,0	30
Дексаметазон (мг)	1,0	1,0	1,0	1

минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия, отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений, близкая к нормальной функция легких, минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.

В реальной амбулаторной практике эффективность терапии обычно оценивают по ее влиянию на отдельные показатели, отражающие либо субъективные ощущения, либо объективный статус пациента, а в стационарах — по степени тяжести их состояния, фокусируя внимание на купировании симптомов обострения. Вместе с тем, ни один из перечисленных показателей, взятых в отдельности, не может являться критерием эффективности контроля над астмой. Только совокупность этих признаков отражает реальный уровень контроля заболевания. Несмотря на то, что цели лечения астмы определены руководством *GINA*, данные исследований демонстрируют, что используемая в настоящее время терапия далека от идеала во многих развитых странах, поскольку хорошего контроля удается достичь всего у 5 % больных [5].

Как можно оценить состояние контроля у больных ГЗБА с позиций *GINA*?

- *Минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью.*

Пациенты отмечали ежедневные симптомы астмы в среднем $1,7 \pm 1,3$ раза днем и $1,0 \pm 1,0$ раз ночью (в среднем — $1,6 \pm 1,3$ / $1,0 \pm 1,0$ симптомов в группе ФП, и $1,8 \pm 1,3$ / $1,1 \pm 1,0$ — в группе СФП).

- *Минимальное количество обострений астмы.*

В течение года, предшествующего исследованию, пациенты в среднем $1,2 \pm 1,4$ раза госпитализировались в связи с обострением астмы, средняя продолжительность госпитализации составила $23,8 \pm 28,1$ дней.

- *Отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью.*

В течение последнего года пациенты в среднем $5,4 \pm 10,2$ раза ($5,5 \pm 10,3$ и $5,3 \pm 10,2$ соответственно) были вынуждены обращаться за скорой медицинской помощью в следствие симптомов астмы.

- *Минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия.*

Все пациенты ежедневно использовали для купирования симптомов астмы короткодействующие бронходилататоры в среднем $3,3 \pm 2,6$ раза / сут. ($3,0 \pm 2,4$ и $3,6 \pm 2,8$).

- *Отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений.*

Большинство пациентов отмечали, что астма ограничивает такие аспекты жизни, как профессиональная деятельность, сон, повседневная физическая активность.

- *Близкая к нормальной функция легких.*

У включенных в исследование пациентов регистрировались исходно низкие значения показателей: ОФВ₁ (в среднем — $66,3 \pm 15,4$ %) и ПСВ ($60,1 \pm 17,5$ %).

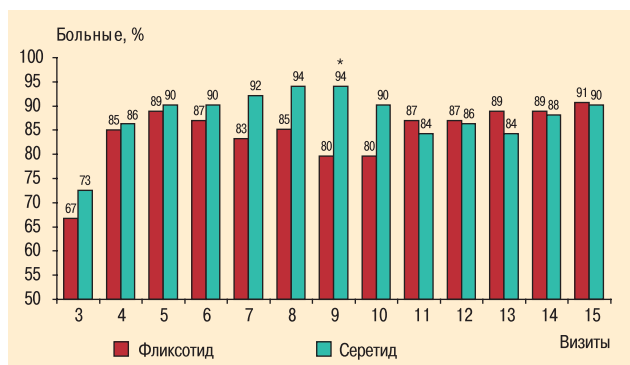


Рис. 1. Число больных, у которых удалось снизить дозу сГКС по сравнению с первоначальной: * — $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

- *Минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.*

У большинства пациентов зарегистрированы осложнения сГКС-терапии: у каждого 2-го больного — стероидный васкулит (повышенная ломкость сосудов); стероидный остеопороз — в 40 % случаев; синдром Иценко—Кушинга — у каждого 4-го пациента; стероидная язва желудка — у 12,4 % больных; стероидный сахарный диабет — в 11,4 % случаев; стероидная катаракта — у 5,7 % пациентов.

Таким образом, несмотря на постоянный прием сГКС, течение заболевания у больных ГЗБА характеризуется как неконтролируемое.

Анализ результатов 24-недельного лечебного периода показал, что на фоне адекватной заместительной терапии ФП и СФП удалось существенно снизить дозу сГКС в обеих исследуемых группах (рис. 1): у пациентов, исходно получавших сГКС в дозе > 10 мг / сут. в группе ФП поддерживающая доза сГКС была снижена на 83,9 % (с $21,8 \pm 8,2$ до $3,5 \pm 5,8$ мг); а в группе СФП — на 89,5 % (с $17,9 \pm 3,4$ до $1,9 \pm 3,4$ мг; $p = 0,7$); а среди пациентов, получавших сГКС в исходной дозе < 10 мг / сут., доза была снижена в группе ФП в среднем на 66,4 % (с $7,7$ до $2,6 \pm 2,7$ мг) и на 79,1 % (с $7,7$ до $1,6 \pm 2,3$ мг) — в группе СФП ($p = 0,23$).

Полностью отменить сГКС удалось практически у каждого 3-го пациента в группе ФП и у каждого 2-го больного в группе СФП (рис. 2).

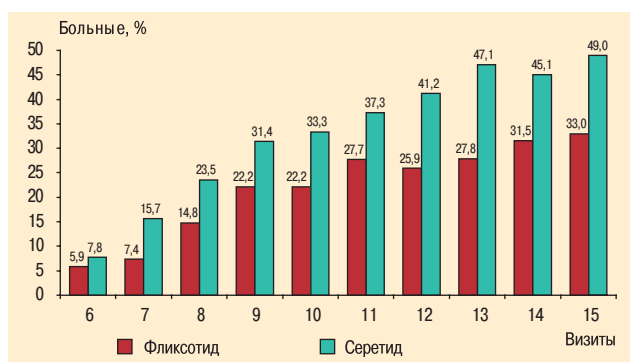


Рис. 2. Число больных, у которых удалось полностью отменить сГКС: * — $p > 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

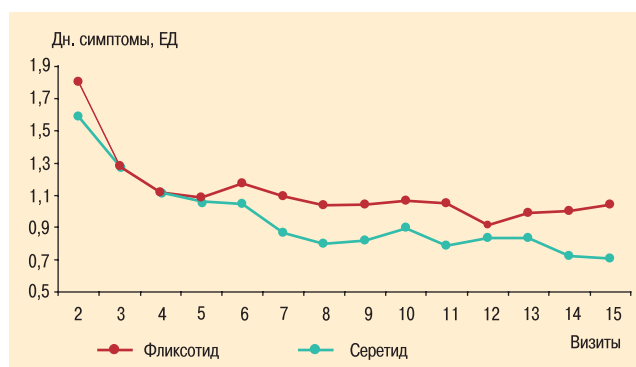


Рис. 3. Дневные симптомы на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * $p > 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

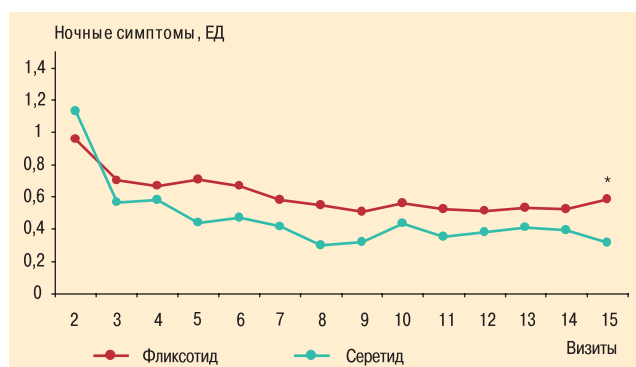


Рис. 4. Ночные симптомы на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * — $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

Снижение поддерживающей дозы сГКС происходило на фоне улучшения показателей контроля астмы:

- *Минимальное количество симптомов или их полное отсутствие днем и ночью.*

К концу лечебного периода по сравнению с исходными данными в 2 раза уменьшились количество и выраженность дневных и ночных симптомов астмы в среднем до $0,87 \pm 1,0$ и $0,4 \pm 0,6$ соответственно, в группе ФП — $1,0 \pm 1,0$ и $0,6 \pm 0,6$, а в группе СФП — $0,7 \pm 1,0$ и $0,3 \pm 0,5$. Причем значимый эффект между симптомами отмечался уже через 2 нед. лечения (рис. 3, 4).

- *Минимальное количество обострений астмы.*
- В ходе исследования зарегистрировано лишь 1 тяжелое обострение астмы в группе ФП, в связи

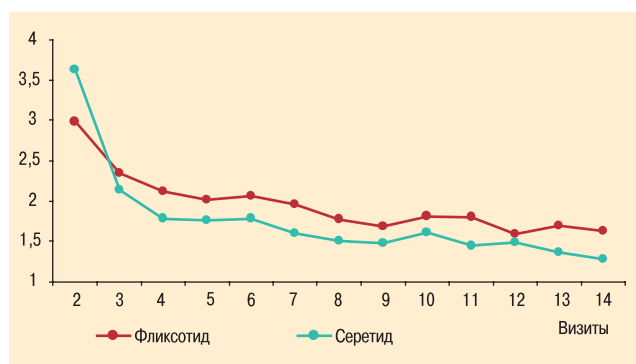


Рис. 5. Среднее количество эпизодов использования средств скорой помощи на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * — $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

с чем больной выбыл из исследования. Всего зафиксированы 57 среднетяжелых обострений, которые требовали индивидуализации терапии, замедления темпов снижения дозы сГКС.

- *Отсутствие обращений за неотложной медицинской помощью.*

В ходе исследования больные ГЗБА ни разу не обращались за скорой помощью.

- *Минимальная потребность в бронходилататорах короткого действия.*

В процессе снижения дозы сГКС существенно снизилась потребность в короткодействующих бронходилататорах: в группе ФП — более чем в 2 раза ($1,6 \pm 1,6$), а в группе СФП — почти в 3 раза ($1,3 \pm 1,8$), составив в среднем $1,5 \pm 1,8$ в сутки (рис. 5).

- *Отсутствие ограничений в повседневной активности и выполнении физических упражнений.*

О повышении активности пациентов, в т. ч. повседневной, свидетельствует достоверное увеличение динамики по сравнению с исходными всех показателей качества жизни по специализированному опроснику AQLQ (активность, симптомы, эмоции, влияние окружающей среды и общее качество жизни).

- *Близкая к нормальной функция легких.*

Уже к концу 2-й нед. лечебного периода отмечено увеличение показателей ОФВ₁, утренних значе-

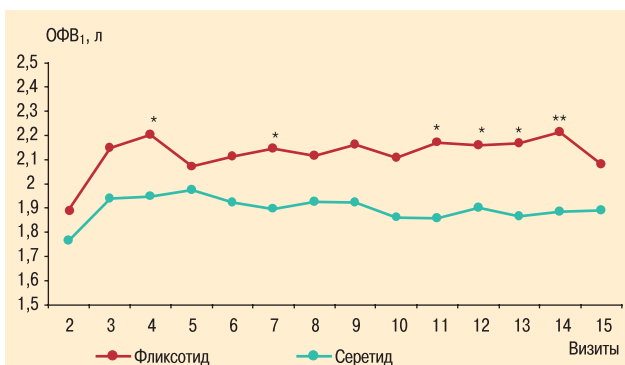


Рис. 6. Динамика показателей ОФВ₁ (л) на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * — $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом; ** — $p < 0,01$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

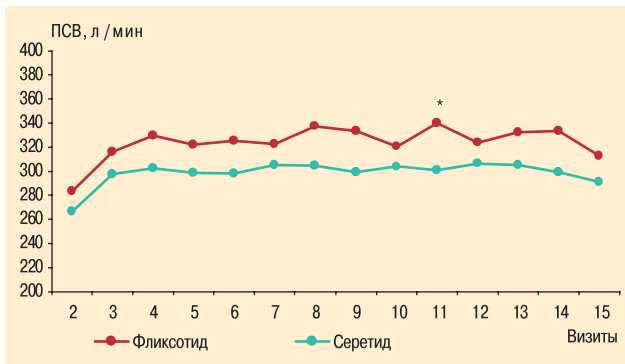


Рис. 7. Динамика показателей ПСВ (л/мин) на фоне терапии Серетидом и Фликсотидом: * — $p < 0,05$ между группами терапии Фликсотидом и Серетидом

Разные пациенты с астмой Одинаковое чувство ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ



При лечении СЕРЕТИДОМ значительно больше пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными кортикостероидами достигают ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ и живут без симптомов астмы.



Жизнь с астмой без симптомов астмы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дисpersный аэрозоль для ингаляций 25/100 мкг/доза, 25/125 мкг/доза, 25/250 мкг/доза, 125 доз; Мультидиск 60/100 мкг/доза, 60/250 мкг/доза, 60/500 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерол кониолат, флутиказон пролонгированного действия. Вспомогательные вещества: 1,1,1,3-тетрафторэтан (HFA), лактоза моногидрат (Мультидиск). **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонгированного действия, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказон пролонгированного действия улучшает легочную функцию и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия хронической, сопровождающейся обструкцией дыхательных путей (хроническая бронхитальная астма у детей и взрослых), когда целесообразно назначать комбинированной терапии: бронходилататор и препарат на группы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим эффективные поддерживающие дозы астматического бета-2-адреномиметиков длительного действия и ИГКС, пациентам, у которых сохраняются симптомы на фоне терапии ИГКС, пациентам, получающим регулярное лечение бронходилататорами и нуждающимся в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляций. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии сопутствующих симптомов. Начать дозу препарата можно только по рекомендации врача. Дозу Серетид следует подобрать до самой низкой дозы, обеспечивающей адекватный контроль симптомов. Если контроль симптомов обеспечивается двукратным приемом Серетид в сутки, минимальным эффективным дозам может составить однократный прием в сутки. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонгированного действия, соответствующую тяжести его болезни. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ.** Двукратный однократный ингалятор. Взрослые и дети 12 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 60 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 60 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для взрослых пациентов максимальная рекомендуемая доза составляет для ингаляций (25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляций (25 мкг сальметерола и 500 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше: для ингаляций (25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для взрослых пациентов (25 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. Длительное применение Серетид Мультидиск у детей младше 4-х лет не рекомендуется. Серетид не следует применять у пациентов с перитоническим, астматическим и неадекватным туберкулезом. Возможные системные эффекты возникают вследствие функции коры надпочечников, истощения, задержки роста у детей, катаракта, глаукома. Рядом с возможностью угнетения надпочечников пациентами, получающими с пероральными кортикостероидами не ингаляционную терапию. Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за равномерным ростом детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для самой пациентки превышает любой возможный риск для плода или ребенка. **ВВГ, КОМПР П. Неблизко!**

Для профессионального назначения

ний ПСВ, которые сохранялись на достигнутом уровне до конца лечебного периода (рис. 6, 7).

- *Минимальное проявление или полное отсутствие побочных эффектов лечения.*

Среди побочных эффектов отмечены только 2 случая (кандидоз ротовой полости), связанные с исследуемыми терапевтическими режимами, которые не требовали отмены терапии.

Заключение

Применение сГКС у больных ГЗБА не приводит к достижению контроля над заболеванием, что проявляется в наличии ежедневных симптомов и связанной с этим потребности в короткодействующих бронходилататорах, ограничении повседневной активности, низких значениях показателей ФВД, обращении за скорой медицинской помощью и госпитализации в связи с обострением БА в течение предшествующего года, наличии осложнений терапии сГКС у подавляющего числа пациентов.

Терапия высокими дозами флутиказона пропионата и комбинации сальметерола / флутиказона пропионата в течение 6 мес. позволила снизить поддерживающую дозу сГКС в обеих исследуемых группах в среднем в 6 раз по сравнению с исходной у большинства пациентов; полностью отменить сГКС в группе пациентов, получавших ФП у каждого 3-го пациента, а среди получавших СФП — в каждом 2-м случае.

Терапия флутиказона пропионатом и сальметеролом / флутиказона пропионатом позволяет не толь-

ко существенно снизить поддерживающую дозу сГКС у подавляющего большинства пациентов и полностью их отменить у части больных, но и добиться существенного прогресса в контроле заболевания.

Литература

1. Фассахов Р.С., Богоудинова О.Е., Владимирова Д.И. Стероидзависимая бронхиальная астма. Атмосфера 2002; 1: 11–14.
2. Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др. Эффективность и безопасность применения серетиды и флутиказона пропионата в снижении дозы системных глюкокортикостероидов у больных гормонозависимой бронхиальной астмой. (Результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Аллергология 2005; 3: 3–8.
3. Фассахов Р.С., Ильина Н.И., Решетникова И.Д. и др. Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). Атмосфера 2005; 2: 56–59.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA): Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Изд. Атмосфера 2002.
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insight and Reality in Europe (AIRE) study. Eur. Respir. J. 2000;16: 802–807.

Поступила 24.10.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234