

НОВЫЕ УЛЬТРАДЛИТЕЛЬНЫЕ БЕТА-2-АГОНИСТЫ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Н.П. Княжеская, к.м.н., доцент

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ, Москва

Бронхолитики занимают одно из центральных мест в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Все новые лекарственные средства, предложенные в последние годы, – это препараты с бронхолитическим действием (β_2 -агонисты длительного действия, муколитики длительного действия, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы). Около 40 % больных ХОБЛ применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке. Индакатерол – новый представитель класса β_2 -агонистов с быстрым и ультрадлительным действием. Основной особенностью препарата является его крайне высокое сродство с липидными рафтами мембраны клетки. Задерживаясь в них, индакатерол способен действовать 24 часа, тем самым позволяя использовать его один раз в сутки. Кроме того, индакатерол отличается высокой кардиобезопасностью.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, оксидативный стресс, интервал QT, β_2 -агонисты, индакатерол

Bronchodilators occupy a central place in the pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). All new medicines proposed in recent years are the drugs with broncholytic action (long acting β_2 -agonists, long-acting mucolytics, phosphodiesterase selective inhibitors). The use of bronchodilators allows to reduce the severity of dyspnea and other symptoms, and increases the exercise tolerance approximately in 40 % of patients with COPD. Indacaterol is a new representative of ultra-long-acting β_2 -agonist with a rapid action. The main feature of the drug is its extremely high affinity to lipid rafts of the cell membrane; therefore, indacaterol able to act about 24 hours, allowing to use it once a day. In addition, indacaterol has a high cardiosafety profile.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, oxidative stress, QT interval, β_2 -agonists, indacaterol

Актуальность

Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) следует рассматривать как чрезвычайно серьезную социальную и медицинскую проблему, остающуюся неразрешенной. ХОБЛ – одна из самых распространенных болезней. Важно отметить, что число пациентов с ХОБЛ значительно выше, чем зарегистрировано в лечебных учреждениях. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире этим заболеванием страдают 210 млн человек, в России – более 16 млн (число зарегистрированных пациентов чуть более 2 млн), причем заболеваемость и смертность от этой патологии продолжают увеличиваться [1]. Эксперты ВОЗ считают, что ХОБЛ является одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения. На долю ХОБЛ приходится примерно 5 % от общего числа смертей: в 2005 г. на земном шаре более 3 млн человек скончались от ХОБЛ [2, 3]. По прогнозам Исследования глобального ущерба от заболеваний, ХОБЛ, по числу смертей занимавшая 6-е место в 1990 г., к 2020 г. станет 3-й среди причин смертности [1, 2, 4].

Лечение пациентов с ХОБЛ требует существенных затрат со стороны системы здравоохранения и общества в целом. Например, в странах Евросоюза среди болезней органов дыхания ХОБЛ занимает 1-е место по числу потерянных рабочих дней. Потери производительности труда, обусловленные обострениями ХОБЛ, оцениваются в 28,5 млрд евро в год [6, 7]. Экономическое бремя ХОБЛ затрагивает государство и общество, больного и его семью.

Наиболее важным фактором в формировании болезни рассматривают развитие выраженных морфофункциональных изменений легких, вызванных в первую очередь курением табака. Патологический процесс при ХОБЛ заключается в воспалении в стенке бронхиального дерева, паренхиме легких и легочных сосудах, что приводит к необратимым изменениям, которые объясняют меньшую эффективность лечения. Кроме того, для этой патологии характерны системные эффекты, подход к коррекции которых отличается от такового при других заболеваниях легких [2, 8].

В связи с актуальностью проблем ХОБЛ международное медицинское

сообщество разработало документ “Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких”, в котором даны определение, принципы диагностики, лечения и профилактики болезни. Основные факторы, которые позволяют установить диагноз ХОБЛ, – наличие экзогенного ингаляционного воздействия, в подавляющем большинстве случаев – курение; возможны присутствие кашля и выделение мокроты, на определенном этапе – появление и прогрессирование одышки, а также снижение скорости воздушного потока, которые определяются при исследовании функции легких.

К сожалению, ХОБЛ диагностируется в основном на поздних стадиях болезни. Пациенты с ХОБЛ долгое время считают себя здоровыми людьми, а симптомы кашля, отделения мокроты и появление одышки при физической нагрузке (ранние стадии заболевания) объясняют какими-то другими причинами.

Приведем некоторые статистические данные:

- распространенность ХОБЛ в мире среди лиц старше 40 лет – до 10 %;

- на 2002 г. в мире насчитывалось около 600 млн больных ХОБЛ;
- ХОБЛ часто не диагностируется – в Европе и США выявляется только 25–30 % случаев заболевания;
- более 16 млн россиян страдают ХОБЛ;
- распространенность ХОБЛ неуклонно увеличивается, причем среди женщин гораздо быстрее, чем среди мужчин;
- ХОБЛ – четвертая по распространенности причина смерти после сердечно-сосудистой патологии, рака легкого и церебрально-сосудистых заболеваний;
- ХОБЛ – единственная из лидирующих причин смерти, распространенность которой увеличивается;
- в 1990-е гг. ХОБЛ занимала 5-е место среди причин смерти во всем мире и 4-е – в развитых странах;
- ежегодно от ХОБЛ умирают 200 тыс. человек в Европе и 2,74 млн – в мире (2000);
- к 2020 г. ХОБЛ выйдет на 3-е место среди причин смерти и обусловит 4,7 млн смертей в год.

Патогенез ХОБЛ

В патогенезе ХОБЛ наибольшую роль играют следующие процессы:

- воспалительный процесс;
- дисбаланс протеиназ и антипротеиназ в легких;
- окислительный стресс.

Хотя выделяют такие факторы риска, как производственные ингаляционные вредности, загрязнение воздуха атмосферы и внутри жилищ, рецидивирующая инфекция респираторного тракта, низкий социально-экономический уровень, генетическая предрасположенность, гиперреактивность дыхательных путей, нарушение роста и развития легких, основной причиной развития ХОБЛ является курение [9].

Врачи любой специальности должны учитывать анамнез курения, который рассчитывается в единицах “пачки/лет”. Общее количество пачек/лет равно: число выкуриваемых в день сигарет разделить на 20 (условная пачка содержит 20 сигарет), а затем умножить на число лет курения. В том случае если этот показатель достигает значения 10 пачек/

лет, пациент считается “безусловным курильщиком”. Если он превышает 25 пачек/лет, больной может быть отнесен к “злостным курильщикам”. “Бывшим курильщиком” пациент считается в случае прекращения курения на срок 6 месяцев и более, причем для этой категории пациентов также следует рассчитывать анамнез курения [8]. По рекомендациям ВОЗ, необходимым условием для постановки диагноза ХОБЛ является подсчет индекса курящего человека: число выкуриваемых сигарет в день, умноженное на 12 месяцев в году. Если эта величина превышает 160, курение для данного пациента представляет риск в отношении развития ХОБЛ. Людей, которые имеют индекс выше 200, специалисты относят к злостным курильщикам. Причем чем выше индекс курения, тем выше риск развития ХОБЛ [2, 8].

Табачный дым является мощным источником оксидантов, содержит огромное количество различных органических высокореактивных радикалов на одну затяжку, в числе которых гидроксильный радикал, оксид азота (NO) и пероксид водорода. Курящий человек во время курения постоянно подвергается оксидативному стрессу, образующиеся активные формы кислорода поступают в легкие с сигаретным дымом, а также образуются непосредственно в легких воспалительными клетками (макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и тучными клетками). Оксиданты инактивируют ингибиторы протеаз, повышается активность эластазы, которая повреждает органы дыхания, разрушая эластин, белки экстрацеллюлярной мембраны и сурфактанта. Таким образом, оксиданты формируют дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз. Оксидативный стресс приводит к необратимым повреждениям структур паренхимы легких и дыхательных путей (рис. 1), нарушает местный иммунный ответ [10–13].

Компьютерная томография (КТ) позволяет измерять плотность легочной ткани. При эмфиземе плотность легкого снижается, и это можно наблюдать в виде областей низкой плотности при КТ-сканировании. Количественную

Рис. 1. Перестройка легких при ХОБЛ

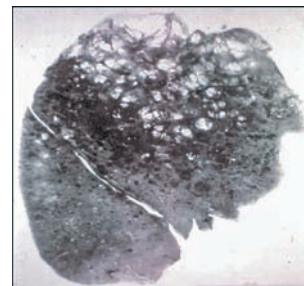


Рис. 2. Типичные изменения на КТ при ХОБЛ



оценку полученных результатов можно проводить посредством измерения частоты распределения величин плотности каждого элемента картинки (рис. 2). КТ может быть полезной при идентификации эмфиземы, т. к. позволяет точно оценить размер и число булл и сопутствующих бронхоэктазов [14].

Следует особо отметить, что действие медиаторов воспаления, продуктов оксидативного стресса не ограничивается легочной тканью. В первую очередь поражается скелетная мускулатура, при этом больной теряет мышечную массу и силу, а сами миоциты подвергаются выраженным дистрофическим изменениям. Это приводит к еще большему ограничению физической нагрузки для больных ХОБЛ из-за низкого анаэробного порога. Пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск переломов и снижения плотности костной ткани в связи с пожилым возрастом, курением и сниженным уровнем физических нагрузок.

К сожалению, Россия находится на 1-м месте в мире по потреблению табака на душу населения и по темпам роста табакокурения [15], а это означа-

ет, что заболеваемость ХОБЛ в России будет увеличиваться или по крайней мере оставаться на высоком уровне. А.Г. Чучалин констатирует, что в нашей стране данное заболевание протекает со значительным снижением качества жизни, а средняя продолжительность жизни больных ХОБЛ существенно меньше, чем в развитых странах [16].

Классификация ХОБЛ

Степень выраженности различных изменений отличается у разных пациентов. В связи с этим выделяют преимущественно эмфизематозный тип ХОБЛ, когда в клинической картине на первый план выступает эмфизема – и изнурительная одышка, и бронхитический тип, характеризующийся преимущественными признаками поражения бронхиального дерева с соответствующими клиническими проявлениями: бронхиальной обструкцией, кашлем, мокротой.

Весьма важна классификация по степени тяжести, определяющей тактику лечения ХОБЛ [2]. Ранее различали риск развития ХОБЛ как стадию заболевания 0, но в последних вариантах GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) отказались от этой стадии. Врачам следует знать, что значения ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) являются постбронходилатационными, т. е. степень тяжести оценивается по показателям бронхиальной проходимости после ингаляции бронходилататоров.

Классификация ХОБЛ по степени тяжести основана на наличии следующих факторов:

Стадия I. Легкая:

- ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) менее 70 % от должного;
- ОФВ₁ более 80 % от должного;
- наличие или отсутствие хронических симптомов (кашля, мокроты).

ОФВ₁ остается в пределах среднестатистической нормы, а отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ становится ниже 70 % от должной величины. Этот показатель отражает раннее проявление бронхиальной обструкции, которая выявляется с помощью спирометрии. Он характеризует изменение структуры выдоха, т. е. 1-ю секунду форсированного

выдоха пациент выдыхает объем, соответствующий среднестатистической норме, однако показатель отношения ОФВ₁ к ФЖЕЛ снижается до 70 % от нормы, что выявляет индивидуальное нарушение функции внешнего дыхания.

Стадия II. Средняя:

- ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % от должного;
- ОФВ₁ менее 80 % от должного;
- наличие или отсутствие хронических симптомов (кашля, мокроты, одышки).

Стадия III. Тяжелая:

- ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % от должного;
- ОФВ₁ менее 50 % от должного;
- наличие или отсутствие хронических симптомов (кашля, мокроты, одышки).

Стадия IV. Крайне тяжелая:

- ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % от должного;
- ОФВ₁ менее 30 % от должного или менее 50 % в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью.

ХОБЛ возникает, протекает и прогрессирует задолго до появления значимых функциональных нарушений, определяемых инструментально. За это время воспаление в бронхах приводит к грубым необратимым морфологическим изменениям.

Лечение ХОБЛ

Лекарственная терапия ХОБЛ складывается в основном из применения бронхолитиков различного типа и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Объем терапии зависит от степени тяжести заболевания. При всех стадиях рекомендуют отказ от курения, противогриппозную вакцинацию и исключение других факторов риска, но наиважнейшее значение имеет отказ от курения. При легком течении болезни рекомендованы короткодействующие бронхолитики по потребности, при среднетяжелом – добавляют регулярное лечение одним бронхолитиком длительного действия или более, а также осуществляют реабилитационные мероприятия. При тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания, повторяющихся обострениях помимо перечисленного

выше назначают ИГКС. Кроме того, при крайне тяжелом течении рассматривают вопрос о назначении кислородотерапии и проведении операции объемного уменьшения легкого или трансплантации легких. Достаточных доказательств эффективности других препаратов при плановом лечении ХОБЛ, в т. ч. муколитических средств, не получено. Однако имеются указания на то, что длительное применение N-ацетилцистеина приводит к снижению частоты обострений.

Важно, что на всех стадиях ХОБЛ следует мотивировать пациентов к отказу от курения. По мнению ВОЗ, “прекращение курения – самый важный шаг в направлении уменьшения риска для здоровья. Исследования показали, что 75–80 % курильщиков хотят бросить курить, причем треть из них делали по крайней мере три серьезные попытки прекратить курение. ВОЗ призывает правительства, сообщества, организации, школы, семьи и отдельных граждан помочь нынешним курильщикам бросить курить” [17].

По данным исследований, средства, вложенные в антитабачные кампании, оправдывают себя увеличением продолжительности жизни.

Антитабачные мероприятия включают:

- использование накожных аппликаторов в качестве никотинзамещающей терапии;
- консультации врачей и других медицинских работников;
- групповые программы и программы самопомощи;
- формирование общественного мнения в пользу отказа от курения.

Бронхолитики

Бронхолитики занимают одно из центральных мест в фармакотерапии ХОБЛ. Все новые лекарственные средства, предложенные в последние годы, – это препараты с бронхолитическим действием (β_2 -агонисты длительного действия, тиотропия бромид, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы). Приблизительно 40 % больных ХОБЛ применение бронхолитиков позволяет уменьшить выраженность одышки и других симптомов заболевания, а также увеличивает толерант-

ность к физической нагрузке. С другой стороны, регулярный прием бронхолитиков не предотвращает прогрессирования заболевания и не влияет на прогноз (уровень доказательности В). Таким образом, терапия бронхолитиками больных ХОБЛ носит прежде всего симптоматический характер (уровень доказательности А).

На сегодняшний день не существует однозначных рекомендаций по выбору отдельных групп бронхолитиков для регулярной терапии больных ХОБЛ в стабильном состоянии. Эксперты, принимавшие участие в создании программы GOLD, считают, что выбор между β_2 -агонистами, М-холиноблокаторами и теофиллином должен проводиться индивидуально с учетом доступности этих лекарственных средств, индивидуальных особенностей ответа на лечение и риска нежелательных лекарственных реакций (НЛР). В целом для лечения ХОБЛ могут использоваться бронхолитики всех фармакологических групп (уровень доказательности А).

Эксперты GOLD рекомендуют применять бронхолитики при любой тяжести течения ХОБЛ:

- легкое течение ХОБЛ – бронхолитики короткого действия по потребности;
- умеренное и тяжелое течение ХОБЛ – постоянный прием длительно действующих бронхолитиков (одного или нескольких).

Бета-2-агонисты длительного действия. Эксперты GOLD рекомендуют применять длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) при умеренном и тяжелом течении ХОБЛ [2]. Это положение подтверждено многими клиническими исследованиями (уровень доказательности А). В рандомизированных контролируемых исследованиях показана способность этих препаратов влиять как на динамику симптомов, так и на качество жизни больных ХОБЛ. Пролонгированные β_2 -агонисты (формотерол и салметерол) не только характеризуются значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении β_2 -адренорецепторов [18]. Они стали необходимым компонентом фармакотерапии как бронхиальной астмы (вместе с ИГКС), так и ХОБЛ. Наиболее часто в клинической практике применяется препарат формотерол. Салметерол в нашей стране в основном представлен как компонент комбинированного препарата Серетид.

В настоящее время формотерол широко применяется в терапии ХОБЛ начиная со II стадии. Показано, что он обеспечивает длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение дыхания и продолжительный контроль бронхиальной проходимости как при обратимой, так и при частично обратимой обструкции. Обладая свойством улучшать мукоцилиарный транспорт и

противоотечным действием, препарат используется и пациентами с необратимой обструкцией [19]. Больные ХОБЛ отмечают хорошую переносимость и эффективность лечения (по данным анкетирования качества жизни). Пациенты с ХОБЛ – как правило, люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем особое значение приобретает высокая кардиоваскулярная безопасность формотерола [20]. В клинических исследованиях отмечено редкое прекращение терапии формотеролом по причине нежелательных явлений или низкой эффективности терапии. Немаловажным аспектом является также повышение приверженности терапии.

Несмотря на то что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может вызывать отрицательные реакции со стороны других органов и систем. Поскольку β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например в левом желудочке, правом предсердии, где они составляют 26 % всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызывать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления.



XI МОСКОВСКАЯ АССАМБЛЕЯ ЗДОРОВЬЕ СТОЛИЦЫ

13-14 ДЕКАБРЯ
2012 ГОДА

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе XI Московской Ассамблеи «Здоровье столицы», которая состоится в городе Москве 13-14 декабря 2012 г. в здании Правительства Москвы по адресу: ул. Новый Арбат, 36/9

Организаторы:

Правительство Москвы, Департамент здравоохранения города Москвы, Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Ассамблея имеет статус штатного ежегодного мероприятия московского здравоохранения (Распоряжение Правительства Москвы №901-РП от 29.05.2003г.).

Задачи Ассамблеи 2012 года:

Отразить итоги реализации программы «Столичное здравоохранение» в 2012 г. в целом и с учетом особенностей приоритетных направлений; представить достижения в научной и практической областях медицины, опыт использования современных технологий и методов диагностики, лечения, профилактики заболеваний и реабилитации; проанализировать результаты реструктуризации системы московского здравоохранения, общей и специализированной медицинской помощи, применения новых организационных технологий и методов; показать преимущества и выявить проблемные вопросы применения новых стандартов и протоколов медицинской практики, достигнутые результаты и перспективные возможности модернизации и информатизации московских ЛПУ, клиничко-диагностических, научно-практических центров.

Цели Ассамблеи 2012 года:

Внедрение новейших, медицинских технологий и методик лечения социально-значимых заболеваний в практику московских медицинских учреждений для повышения качества и эффективности оказываемых услуг. Обобщение и анализ опыта столичного здравоохранения; повышение профессионального уровня врачей, медицинского персонала; влияние на оптимизацию системы образования и процесса обучения специалистов медиков. Повышение престижа и ответственности врачебной профессии; развитие профессиональных контактов между специалистами медиками, учеными и практиками Москвы, Московской области, регионов России и других стран.

В рамках Ассамблеи проводятся:

Пленарные заседания; научно-практические конференции, семинары, школы для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, нефрологов, урологов, кардиологов, кардиохирургов, кардиоревматологов, хирургов, инфекционистов, психиатров и психотерапевтов, наркологов, неврологов и нейрохирургов, травматологов, ортопедов, комбустиологов, пульмонологов, фтизиатров и аллергологов, онкологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, педиатров, стоматологов и др. специалистов; конференции по актуальным проблемам состояния и развития здравоохранения, фармацевтической отрасли столицы, по вопросам обязательного медицинского страхования, организации специализированной медицинской помощи.

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Адрес: 125047, Москва, ул. Фадеева, д. 7, корп. 2, тел.: (495) 797-62-92, (499)250-25-06, (499)251-41-50
e-mail: info@infomedfarmdialog.ru; www.infomedfarmdialog.ru



Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут приводить к увеличению интервала QT, что в свою очередь предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. Больным сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и корот-

кодействующих, но они встречаются достаточно редко. Поскольку большие бронхиальной астмой, особенно с ХОБЛ, имеют изменения со стороны не только органов дыхания, но и других органов и систем, особенно сердца, скелетной мускулатуры и сосудов, контроль безопасности β_2 -агонистов должен включать анализ данных электрокардиографии, в первую очередь интервала QT, а также уровень калия и глюкозы в сыворот-

ке крови. Это особенно важно учитывать пациентам ХОБЛ, которые превышают рекомендованные дозы и используют β_2 -агонисты бесконтрольно.

Поэтому всегда существовала и существует потребность в создании новых эффективных и безопасных препаратов. Лечение пациентов с ХОБЛ является сложной задачей. Бронхолитики являются основой терапии ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ХОБЛ. М., 2005.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2009. www.goldcopd.org.
3. European Lung Foundation. COPD Burden in Europe. 2009 www.european-lung-foundation.org.
4. Лещенко И.В. Ключевые вопросы ранней терапии хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum* 2008. Т. 10. № 10.
5. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic Obstructive Lung Disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(1):188–207.
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498–504.
7. Архипов В.В. Фармакоэкономический подход к терапии хронической обструктивной болезни легких // *Consilium Medicum* 2010. Т.12. № 3.
8. Респираторная Медицина. Руководство / Под редакцией А.Г. Чучалина. М., 2007. Т. 1. 626 с.
9. Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP and The Lung Health Study Research Group. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675–79.
10. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции // *Пульмонология* 2004. № 4. С. 111–15.
11. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2000. № 5. С. 27–31.
12. Ryttila P, Rehn T, Ilumets H, et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. *Respir Res* 2006;28(7):69.
13. Yigla M, Berkovich Y, Nagler RM. Oxidative stress indices in COPD-Broncho-alveolar lavage and salivary analysis. *Arch Oral Biol* 2007; 52(1):36–43.
14. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995;8:1398–20.
15. Пресс-выпуск ВЦИОМ № 1234 от 29 мая 2009 г.
16. Чучалин А.Г. и др. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования ИКАР-ХОБЛ // *Пульмонология* 2004. № 1. С. 93–102.
17. www.who.int/entity/mediacentre/news/releases/2007/pr47/ru/-44k
18. Anderson GP. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. *Life Sci* 1993.
19. Dahl R, Greefhost LARM, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778–84.
20. Cazzola M, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998;114(2):411–15.