

Острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) ежегодно страдает огромное число людей во всем мире. Клинически большинство ОРВИ протекают однотипно: с симптомами катара верхних дыхательных путей, а также кашлем, возможно, бронхообструкцией. Как правило, в большинстве случаев подобные симптомы легко разрешаются в течение 7-10 дней, хотя возможно развитие бактериальных и других осложнений.

Л.В. Юдина, к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Выбор бронхолитика при вирусиндуцированной бронхиальной астме

Впервые о роли «простуды» (этим термином обозначают комплекс острых и обострений хронических вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей) как причины обострения БА упомянул W. Olser в учебном пособии в 1892 г., когда вирусы еще не были идентифицированы как инфекционные возбудители [3]. Респираторные вирусы являются одним из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей [1, 2]. Неосложненная вирусная инфекция вызывает структурные изменения бронхиального дерева, нарушает нормальное функционирование бронхиального аппарата.

Считается, что даже у ранее здоровых лиц вирусная инфекция может формировать так называемую временную гиперреактивность бронхов, способную регрессировать через 4-6 нед после выздоровления. Именно в этот период повышается риск развития бронхиальной астмы (БА). Обычно в это время пациенты жалуются на остаточное покашливание, першение в горле, повышенную чувствительность к резким запахам и холоду, провоцирующую возникновение кашля. В большинстве случаев эта временная гиперреактивность бронхов самостоятельно регрессирует, но скорость данного процесса увеличивается при соответствующем физиотерапевтическом или медикаментозном лечении. На основании этого можно сделать практический вывод, что недолеченная вирусная инфекция дыхательных путей является непосредственным фактором риска возникновения вирусиндуцированной БА.

Сегодня к респираторным вирусам относят около 200 их разновидностей. Доказано, что любой респираторный вирус может быть триггером обострений БА. Ученые признают, что при БА практически невозможно управлять воспалением, которое запускается вирусной инфекцией. В 2007 г. эксперты Европейского респираторного общества опубликовали обширный обзор, посвященный механизму вирусиндуцированной БА [4].

Инфекции дыхательной системы играют значительную роль в формировании БА у человека, выступая в роли причинно значимого фактора. В результате формируется вирусиндуцированная БА. Обострение БА вызывают респираторно-синцитиальный вирус (около 50% случаев), вирус парагриппа, реже — вирусы гриппа и аденовируса [20, 21]. Вирус гриппа или аденовируса посредством выделяющегося фермента нейраминидазы выводит из строя сбалансированный М-холинергический механизм. Вирусы повреждают эпителий дыхательных путей, угнетают барьерные свойства бронхиальной стенки и создают условия для развития воспалительного процесса. Нарушения контроля со стороны вегетативной нервной системы могут способствовать бронхиальной гиперреактивности и сопровождаться дисфункцией вегетативного контроля с увеличением холинергической и дисфункцией адренергической активности [17].

Как правило, при присоединении ОРВИ (в том числе гриппа) большинство пациентов с БА испытывают ухудшение симптомов основного заболевания. Обострения БА (согласно Глобальной инициативе по диагностике и лечению БА — GINA) представляют собой эпизоды прогрессирования одышки, кашля, свистящего дыхания и/или стеснения в груди, снижение пиковой объемной скорости выдоха. Сложность патогенеза вирусиндуцированного обострения БА объясняет недостаточную эффективность ранее назначенной базисной терапии большинства таких случаев, что свидетельствует о важном значении поиска новых терапевтических подходов в лечении обострения БА, обусловленного вирусной инфекцией. Таким подходом может быть назначение другой группы бронхолитических средств.

При выборе оптимального бронхолитического средства следует помнить, что в регуляции тонуса мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая вегетативная нервная система (НС). Парасимпатическая НС играет важную роль в развитии бронхоконстрикции. Холинергические преганглионарные волокна берут

свое начало от двигательного двойного и вегетативного заднего ядра блуждающего нерва и в его составе доходят до периферических парасимпатических ганглиев в стенках бронхов. Далее короткие постганглионарные волокна достигают гладкомышечных клеток бронхов и подслизистых желез. Возбуждение парасимпатической НС вызывает бронхоконстрикцию и увеличение количества мокроты. Симпатическая НС обуславливает бронходилатацию бронхов и уменьшение бронхореи. Обе системы работают синергично.

Согласно GINA при обострении БА появляется потребность в повторных ингаляциях бронхолитиков быстрого действия (β_2 -агонистов и/или холинолитиков короткого действия).

Антихолинергические препараты (АХП) имеют длительную историю применения для лечения бронхоспазма. Еще несколько тысячелетий назад алкалоиды белладонны и ряда других растений (атропин и скополамин) применялись для лечения болезней органов дыхания. В середине XIX века атропин стал золотым стандартом в лечении БА, но со временем его использование с этой целью заметно уменьшилось. С одной стороны, это объяснялось значительным количеством нежелательных эффектов (сухость во рту, мидриаз и др.), особенно при системном применении препарата. С другой стороны, появились более эффективные и безопасные в сравнении с атропином бронхолитики — симпатомиметики [16], действие которых начиналось быстрее.

В 1970-х гг. врачи вновь обратили внимание на АХП, когда удалось доказать важную роль парасимпатической НС в контроле бронхиальной проводимости при обструктивных заболеваниях легких. Это объясняется тем, что стимуляция п. vagus (в частности, медиаторами воспаления) приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток, подслизистых желез и бокаловидных клеток дыхательных путей, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. Холинергическая иннервация наиболее распространена на уровне крупных бронхов и в меньшей степени — на уровне периферических бронхов.

В настоящее время известно 5 подтипов М-холинорецепторов [17]. Для физиологии тонуса бронхов принципиальное значение имеют 3 их подтипа:

- M_1 -рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях. Их активация сопровождается ускорением передачи нервного импульса.
- M_2 -рецепторы располагаются в парасимпатических постганглионарных волокнах. Активация рецепторов этого подтипа сопровождается ингибированием высвобождения ацетилхолина. В то же время блокада M_2 -рецепторов приводит к увеличению уровня бронхоконстрикции в 5-10 раз [18];
- M_3 -подтип располагается на поверхности мышечных клеток бронхов. При активации этих рецепторов происходит сокращение мышечного слоя бронхов.

Именно с блокадой M_3 -рецепторов связаны терапевтические эффекты ингаляционных АХП. АХП, блокируя постсинаптические мускариновые рецепторы, устраняют влияние ацетилхолина на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов и желез бронхов. При применении холинолитиков снижается тонус бронхов за счет релаксации гладкой мускулатуры, уменьшается выраженность бронхообструкции и гиперсекреции слизи бронхиальными железами и бокаловидными клетками, а следовательно, уменьшаются кашель, отделение мокроты, одышка.

По своему бронхолитическому эффекту β_2 -агонисты и АХП существенно не различаются. Преимущество первых перед вторыми заключается в более быстром начале бронхолитического действия. Кроме того, эффект холинолитических препаратов менее выражен, чем β_2 -агонистов, однако АХП способны усиливать действие β_2 -агонистов, отличаются высокой безопасностью и хорошей переносимостью.

Иpratропия бромид можно считать альтернативным препаратом β_2 -агонистам у пациентов,

у которых последние вызывали выраженные побочные эффекты (тахикардию, тремор). Ингаляции ипратропия бромида могут вызвать сухость во рту, однако данных о неблагоприятном его влиянии на секрецию слизи нет.

Больным БА на фоне регулярного приема β_2 -агонистов длительного действия (ДД) нередко приходится применять препараты короткого действия для контроля симптомов и лечения обострений. При регулярном приеме β_2 -агонистов ДД развивается толерантность к системным и бронхорасширяющим эффектам β_2 -агонистов, что может привести к серьезным проблемам при лечении обострений БА. В исследованиях доказано, что на фоне длительного приема β_2 -агонистов ДД толерантность может развиваться даже к средним дозам (до 400 мкг) салбутамола. В исследовании S. Haneу и R. Hapcox [5] продемонстрировано, что у пациентов, принимающих β_2 -агонисты ДД (формотерол), был снижен ответ на ингаляцию салбутамола, причем увеличение дозы последнего с 200 мкг до 5 мг не способствовало преодолению сниженной чувствительности. Эти данные свидетельствуют о том, что в случае развития обострения БА у пациентов, принимающих β_2 -агонисты ДД, ингаляция салбутамола через небулайзер в высоких дозах может оказаться недостаточно эффективной. В исследовании показано, что для усиления бронходилатационного ответа у пациентов с обострением БА к β_2 -агонистам короткого действия можно добавлять ипратропия бромид.

Фенотерол — β_2 -агонист, бронхолитическое действие которого связано с избирательным возбуждением β_2 -адренорецепторов бронхов. Препараты этой группы, в том числе фенотерол, обладают таким спектром действия [16]:

- оказывают бронходилатирующий эффект (воздействие на β -рецепторы гладкой мускулатуры бронхов);
- проявляют антиаллергическое действие (подавляют высвобождение гистамина, индуцированного воздействием аллергена, так как в некоторой степени стабилизируют мембраны тучных клеток);
- влияют на функцию эпителия бронхов и улучшают мукоцилиарный клиренс (активизируют функцию мерцательного эпителия, учащая движение ресничек, что улучшает мукоцилиарный транспорт);
- подавляют синтез лейкотриенов;
- способствуют снижению проницаемости капилляров;
- потенцируют длительное сохранение эффектов глюкокортикоидов.

Как β_2 -агонист фенотерол расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и сосудов и предупреждает развитие бронхоспазма, обусловленного воздействием гистамина, метахолина, холодного воздуха и аллергенов. Препарат также ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток. Кроме того, высокие дозы фенотерола усиливают мукоцилиарный транспорт и проявляют свойства стимулятора дыхания. Влияние фенотерола на сердечную деятельность, проявляющееся увеличением частоты и силы сердечных сокращений, обусловлено стимуляцией β -адренорецепторов сердца и при применении в терапевтических дозах выражено незначительно. Фенотерол обеспечивает быструю бронходилатацию преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей.

Применение ингаляционных симпатомиметиков может быть ограничено увеличением частоты побочных эффектов, которые развиваются вследствие системной абсорбции препаратов. Наиболее частыми осложнениями при терапии β_2 -агонистами является триада симптомов: тахикардия, гипоксемия и гипокалиемия. Основным механизмом усугубления гипоксемии является β_2 -индуцированная легочная вазодилатация, в том числе в зонах с низким соотношением вентиляции/перфузии, что приводит к дальнейшему ухудшению



Л.В. Юдина

вентиляционно-перфузионного соотношения и нарастанию гипоксемии. Этот неблагоприятный эффект заслуживает особого внимания у больных с $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст., поэтому ингаляционная терапия β_2 -агонистами должна проводиться под тщательным контролем насыщения крови кислородом [15].

АХП ипратропия бромид устраняет стимулирующие влияния на М-холинорецепторы гладкой мускулатуры бронхов и, помимо бронходилатации, уменьшает продукцию мокроты, не оказывая отрицательного влияния на мукоцилиарный клиренс и газообмен. При ингаляционном введении препарат вызывает бронходилатацию, которая обусловлена главным образом локальным, а не системным антихолинэргическим действием. Ипратропий не оказывает отрицательного влияния на секрецию слизи в дыхательных путях, мукоцилиарный клиренс и газообмен. Препарат может способствовать снижению объема мокроты, однако не оказывает влияния на ее вязкость [23]. В отличие от симпатомиметиков АХП не вызывают гипоксемии и гипокалиемии [24]. Такой низкий потенциал развития побочных реакций ставит ипратропий в ряд наиболее безопасных средств и позволяет с успехом использовать его у детей и пожилых лиц [25-27]. В отличие от даже самых современных β_2 -агонистов ипратропий не приводит к развитию тахикардии и изменению сердечного выброса [28]. Частота побочных сердечно-сосудистых эффектов после использования 2 стандартных доз β_2 -агониста из дозированного ингалятора сравнима с таковой 30 (!) стандартных доз ипратропия [29].

Эффект ипратропия бромид развивается через 20-30 мин после ингаляции, при этом действие препарата более выражено на проксимальных участках дыхательных путей. Добавление АХП к β_2 -агонистам усиливает их бронходилатационный эффект. Оба активных компонента Беродуала Н (фенотерол и ипратропия бромид) обеспечивают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, воздействуя на разные мишени, в результате чего их бронхолитическое действие усиливается. Сочетание компонентов позволяет достичь выраженного бронхолитического эффекта при использовании вдвое меньшей, чем в Беротеке Н, дозы фенотерола (50 мкг), что сводит к минимуму вероятность развития нежелательных эффектов (последние возникают в основном при передозировке). Благодаря этому Беродуал Н можно назначать и пациентам с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Многие больные БА предпочитают использовать для облегчения симптомов именно Беродуал Н. В большинстве случаев это предпочтение бывает оправданным, поскольку согласуется с индивидуальными особенностями заболевания. Прежде всего это случаи БА с ваготонией – выраженным повышением тонуса парасимпатической НС, что наблюдается при вирусиндуцированной БА [7]. Терапевтический эффект препарата развивается практически сразу после ингаляции и продолжается до 6 ч. Особенностью Беродуала и его компонентов является не только их хорошая совместимость в ДАИ и растворе для небулайзера, но и возможность применения в сочетании с современным муколитиком – амброксолом гидрохлоридом – как при приеме последнего внутрь, так и при небулизации в одном растворе.

Идея создания комбинированного бронхолитика, два компонента которого оказывали бы действие на различные механизмы бронхоспазма, оказалась удачной, и Беродуал уже более четверти века широко используется во многих странах как эффективное бронхорасширяющее средство. В соответствии с изменившимися экологическими требованиями в конце XX века был разработан новый ДАИ – Беродуал Н, содержащий в качестве пропеллента безопасный для озонового слоя тетрафторэтан. Многочисленные сравнительные исследования фреонсодержащего и бесфреонового ДАИ Беродуала не выявили существенных различий в их эффективности и переносимости [8-10]. К тому же бесфреоновые ДАИ не оказывают охлаждающего действия на слизистую оболочку дыхательных путей, которое было свойственно фреонсодержащим ингаляторам. Сейчас повсеместно используется именно бесфреоновый ДАИ – Беродуал Н.

Беродуал прочно занял свое место в терапии бронхиальной обструкции. В международных рекомендациях (GINA, 2010) отмечается, что использование комбинации

β_2 -агониста и антихолинэргического препарата ипратропия бромид при лечении БА сопровождается более низкой частотой госпитализации и более выраженным увеличением пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, чем при применении каждого препарата в отдельности (уровень доказательств В). Преимуществами комбинированной терапии являются [22]:

- влияние на различные отделы бронхиального дерева (антихолинэргических препаратов – преимущественно на проксимальные, β_2 -агонистов – на дистальные отделы дыхательных путей);
- аддитивное (дополняющее) действие препаратов (различные механизмы влияния на тонус бронхов);
- различная продолжительность действия (более быстрое начало – у β_2 -агонистов, более пролонгированное действие – у АХП);
- меньшее число побочных эффектов (меньшая доза каждого из препаратов по сравнению с дозами препарата при монотерапии для достижения того же эффекта).

Бронхолитические препараты (в частности, Беродуал) являются универсальными средствами неотложной терапии при БА, особенно вирусиндуцированной. Многолетнее

применение этой комбинации свидетельствует о ее высокой эффективности и безопасности.

Особое внимание следует уделять больным БА с сопутствующей патологией. При отсутствии контроля течения заболевания пациенты нуждаются в приеме скоропомощных бронхолитических препаратов. Классическими представителями этой группы средств являются β_2 -агонисты короткого действия, которые оказывают быстрый и выраженный бронходилатирующий эффект преимущественно на уровне мелких дыхательных путей. Однако при частом и длительном применении этих препаратов возможно постепенное снижение их эффективности. Оказывая быстрое и сильное бронходилатирующее действие, β_2 -агонисты короткого действия могут вызывать множество нежелательных эффектов, интенсивность которых в значительной мере связана с количеством ингалируемого препарата (тахикардию, аритмию, повышение артериального давления).

Перечисленные побочные эффекты могут быть весьма опасными при сочетании БА с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, при нарушениях сердечного

Продолжение на стр. 42.



Беродуал® Н
(Фенотерол/Ипратропий)
комбінований бронхолітик

***Ефективність Комбінованої терапії обумовлюють різні механізми дії:**

- синергічний ефект;
- різний початок і тривалість дії;
- зниження дози, а отже, менша кількість побічних ефектів.

Boehringer Ingelheim

* Островський М.М., Варушків О.І. БРОНХООБСТРУКТИВНИЙ СИНДРОМ І ПЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ. Здоров'я України. - 2009. - №13-14. с 40-41.

Представництво компанії Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ: 01054, Київ, вул. Тургенська, 26; тел.: (044) 494-12-77; факс: (044) 494-23-05. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час конференцій та інших професійних заходів. Для отримання більш детальної інформації уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/5322/01/01.

Berodual - 005-2011

ДОКТОР КЛУБ

Л.В. Юдина, к.м.н., доцент кафедри фізіотриатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, г. Київ

Выбор бронхолитика при вирусиндуцированной бронхиальной астме

Продолжение. Начало на стр. 40.

ритма, при некоторых неврологических, желудочно-кишечных заболеваниях. Применение β_2 -агонистов в качестве средства купирования приступа удушья у больных с БА старших возрастных категорий может привести к усугублению сопутствующих заболеваний. Наличие же сопутствующих заболеваний также существенно влияет на эффективность бронходилатирующей терапии. В структуре базисной терапии кардиальных больных преобладают β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. β -Блокаторы вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и расширение сосудов слизистой оболочки дыхательных путей, что приводит к повышению секреции слизи. Все это, с одной стороны, препятствует эффективной бронходилатации, а с другой – β -агонисты усугубляют кардиальную патологию (кардиалгии, аритмогенный эффект, нарастание гипертензии). Проведение у этих больных бронходилатирующей терапии β_2 -агонистами требует тщательного контроля, и в этом отношении целесообразно применение короткодействующих препаратов в минимальной дозировке. Естественно поиск методов достижения достаточной бронходилатации путем комбинации малых доз β_2 -агонистов с бронходилататорами других фармацевтических групп. Весьма надежным в этом отношении является использование АХП. Комбинация β_2 -агониста с АХП короткого действия (Беродуалом Н) обладает неоспоримыми преимуществами у этой категории больных. Особенно важным является то, что этот препарат, оказывая выраженный бронходилатирующий эффект, относительно безопасен, что позволяет применять его в самых разных ситуациях, в том числе и в практике врачей первичного звена (на амбулаторном приеме).

Несомненными преимуществами Беродуала являются:

- сочетание β_2 -стимулирующего и антихолинергического эффектов, обеспечивающее возможность устранения бронхиальной обструкции на всех уровнях бронхиального дерева;
- большая безопасность при сочетании с кардиальной патологией, чем монотерапия β_2 -агонистами;

- сохранение эффективности при длительном использовании;
- относительно короткий период действия, что создает условия для изменения лечебной тактики, необходимой в острых ситуациях;
- удобство применения в амбулаторной практике;
- многолетний положительный опыт применения препарата в разных клинических ситуациях.

Кроме того, наличие различных форм доставки – как в виде дозированного аэрозольного ингалятора (Беродуала Н), так и в виде раствора для небулайзера (Беродуал) – позволяет использовать препарат в различных возрастных группах [11].

Таким образом, респираторные вирусы являются одним из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей. Любой респираторный вирус может быть триггером обострений БА. Это способствует бронхиальной гиперреактивности и сопровождается дисфункцией вегетативного контроля с увеличением холинергической активности и дисфункцией адренергической активности парасимпатической НС. Совершенствование путей воздействия на бронхиальную стенку при вирусиндуцированной БА потребовало создания двух препаратов в одном ингаляторе, которые бы дополнили друг друга по влиянию на рецепторы дыхательных путей, на топографию этих рецепторов и скорость наступления эффектов. Так был создан препарат, содержащий фиксированную комбинацию фенотерола с ипратропия бромидом, – Беродуал Н.

Беродуал Н может быть рекомендован в случае БА, сопровождающейся выраженным повышением тонуса парасимпатической вегетативной НС.

Литература

1. Von Linstow M., Holst K., Larsen K. et al. Acute respiratory symptoms and general illness during the first year of life: a population-based birth cohort study. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43: 584-593.
2. Message S., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production. *Proc Nat Acad Sci* 2008; 105: 13562-13567.

3. Olser W. Principles and Practice of Medicine, 1st ed. New York: Appleton; 1892.
4. Papadopoulos N.G.I., Xepapadaki P., Mallia P. et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2 LEN and InterAirways document. *Allergy.* 2007; 62 (5): 457-470.
5. Haney S., Hancox R.J. Overcoming beta-agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir. Res.* 2007; 8: 19.
6. Авлев С.Н. *Consilium Medicum.* Пульмонология. 2005; 7 (1): 27.
7. Пой А.Н., Архипов В.В. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (21): 930.
8. Шмелев Е.И. *Рус. мед. журн.* 2002; 23: 1063.
9. Huchon G. et al. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 663.
10. Maesen F.P. et al. *Respiration* 1997; 64: 273.
11. Теппе Н.А., Малышев В.С., Лисшин М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология.* 2002; 5: 33-38.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Workshop Report (updated 2009). www.ginashtma.org
13. Pauwels R. *Eur. Respir. Rev.* 1998; 8: 225.
14. Шмелев Е.И. Бронхиальная астма в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: стратегические проблемы терапии. *Consilium-Medicum.* Пульмонология. 2006; 8. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/pylmo/article/9551>
15. Авлев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium Medicum* 2002; 4 (9). <http://www.consilium-medicum.com/article/12280>
16. Князевская Н.П. Комбинация антихолинергических препаратов и β_2 -агонистов в лечении бронхиальной астмы. *Справочник поликлинического врача.* 2006; 4 (3). <http://www.consilium-medicum.com/article/9933>
17. Pharmacological sciences 1996 receptor and ion channel nomenclature supplement. 7th Mea. New York: Elsevier Science; 1996: 5.
18. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я. Тривентол в профилактике и лечении хронических обструктивных болезней легких. М., 2003, 310 с.
19. Зайцева О.Б. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения. М., 2005.
20. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Пособие для врачей. М., 2002, 70 с.
21. Теппе Н.А., Колосова. Бронхообструктивный синдром у детей: современные аспекты бронхолитической терапии. М., 2006.
22. Campbell S. *Arch Intern Med* 1999; 159: 156-60.
23. Francis R.A., Thompson M.L., Pavia D. et al. *Br J Dis Chest* 1977; 71: 173-8.
24. Karpel J.P., Pesin J., Greenberg D. *Chest* 1990; 98: 835-9.
25. Rubin B.K. *Am J Med* 1996; 100 (1A): 49S-53S.
26. Sin D.D., Tu J.V. *Thorax* 2000; 55: 194-7.
27. Newnham D.M. *Drug Saf* 2001; 24: 1065-80.
28. Chapman K.R., Smith D.L., Rebeck A.S. et al. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 845-7.
29. Ikeda A., Nishimura K., Koyama H. et al. *Thorax* 1995; 50: 62-6.

Передплата на 2012 рік !

Здоров'я України

ТОВ «Здоров'я України»
03151, м. Київ, вул. Народного ополчення, 1,
тел./факс 0(44) 391-54-76
ЄДРПОУ 25276619, р/р 26001060209962 в Філії Київське
Відділення «Приватбанк», Розрахунковий Центр м. Києва,
МФО 320649, ІПН 252766126594,
свідоцтво платника податку № 39086545
Є платником податку на прибуток на загальних підставах

Рахунок № 5 П- 12/12
від «___» _____ 2012р.

№	Назва видання	Кількість комплектів	Ціна без ПДВ (грн.)		Сума до сплати без ПДВ
			І півріччя 2012 року (січень-червень)	2012 рік (січень-грудень)	
1.	«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»	1	300,00 (12 номерів)	600,00 (24 номери)	
2.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
3.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
4.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
5.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
6.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»	1	150,00 (3 номери)	300,00 (6 номерів)	
7.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
8.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
9.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
10.	«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
11.	Журнал «Природна медицина / Medical Nature»	1	100,00 (2 номери)	200,00 (4 номери)	
12.	Журнал «Серцева недостатність»	1	-	150,00 (3 номери)	
Разом без ПДВ:					
ПДВ:				0,00	
Всього з ПДВ:					

(Пільга згідно з пп. 5.1.2. Закону України «Про податок на додану вартість») Всього на суму: _____ грн. _____ коп. Без ПДВ

Генеральний директор
Головний бухгалтер



Л.В. Жданова
Т.Є. Пашенко

ПРИМІТКА. Передплатник заповнює рахунок до сплати згідно з обраними виданнями та передплатним періодом.

Своєчасна доставка видань здійснюється за умови отримання редакцією заповненої картки – доручення.

Заповніть картку-доручення та надішліть її на адресу редакції у зручний для Вас спосіб:

- факсом – 0 (44) 391-54-76
- поштою – ТОВ «Здоров'я України», м. Київ, 03151, вул. Народного ополчення, 1.
- електронною поштою – podpiska@health-ua.com

КАРТКА-ДОРУЧЕННЯ

Назва організації												
П.І.Б. та посада передплатника												
Поштова адреса												
Тел. (____) _____ Факс _____ E-mail _____ код міста)												
Занежит період передплати на 2012 рік та кількість примірників на місяць												
Видання	Місяць передплати											
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гепатологія, хіміотерапія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»												
«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»												
Журнал «Природна медицина / Medical Nature»												
Журнал «Серцева недостатність»												