

Л.М.Огородова¹, Ф.И.Петровский²

Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL

1 – кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского ГМУ, г. Томск;

2 – кафедра клинической иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийского государственного медицинского института, г. Ханты-Мансийск

L.M.Ogorodova, F.I.Petrovsky

Striving for asthma control: new results of GOAL study

До публикации в 2004 г. результатов исследования GOAL контроль бронхиальной астмы (БА) был до известной степени гипотетической целью терапии. Несмотря на то, что в руководстве GINA указывалось, что БА может быть контролируемой у большинства пациентов, клинических доказательств этого положения не было [1]. Существовало значительное количество данных, свидетельствующих, что применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и комбинированной терапии иГКС и длительнодействующими β_2 -агонистами (ДДБА) способно существенно снизить выраженность дневных и ночных симптомов, частоту обострений, улучшить функцию легких, однако контроль БА как совокупность этих показателей не изучался [1].

В исследовании GOAL было установлено, что терапия, направленная на достижение полного контроля, т. е. полного отсутствия каких-либо проявлений БА, позволяет добиться хорошо контролируемого течения заболевания у большинства пациентов, а у значительной части больных – полного контроля [1]. Этот подход позволил добиться существенного снижения частоты симптомов, обострений, а также улучшения качества жизни даже у больных, у которых течение БА не было контролируемым на протяжении исследования [1, 2]. Было показано, что ступенчатое увеличение объема терапии до достижения полного контроля или максимальной дозы препарата с последующим использованием стабильных доз не сопровождается увеличением частоты нежелательных явлений, включая фармакологически предсказуемые, и не приводит к

угнетению функции надпочечников [1]. Таким образом, было продемонстрировано, что у большинства пациентов течение БА может быть контролируемым, при этом стремление к полному контролю не несет в себе никаких дополнительных рисков [1]. Исследование GOAL – это одно из наиболее масштабных клинических исследований в области респираторной медицины с очень большим количеством данных, которые до сих пор анализируются и публикуются. Настоящая статья является обзором очередной серии работ, посвященных его результатам.

Методология исследования GOAL

Исследование GOAL состояло из 2 фаз [1]. В течение 1-й фазы объем терапии увеличивался с 12 недельными интервалами до достижения полного контроля или максимальной разрешенной в исследовании дозы (1 000 мкг в сутки по флутиказона пропионату [ФП]). На протяжении 2-й фазы пациенты продолжали получать сальметерол / флутиказона пропионат (САЛ / ФП) или ФП в той дозе, которая была достигнута к концу 1-й фазы [1]. Анализ результатов проводился в 3 стратах: 1-ю страту составили пациенты, не использовавшие иГКС до включения в исследование, 2-ю – получавшие низкие дозы иГКС (≤ 500 мкг в сутки по беклометазону дипропионату), 3-ю – средние (> 500 –1 000 мкг в сутки по беклометазону). В настоящем обзоре приводятся результаты всей популяции включенных больных (все страты), если не указано иное.

Таблица 1

Критерии полного и хорошего контроля, использованные в исследовании GOAL

Критерии	Хороший контроль* ≥ 2 из следующих критериев	Полный контроль* Все перечисленные критерии
Дневные симптомы	≤ 2 дней с оценкой по бальной шкале > 1**	Нет
Использование β_2 -агониста	≤ 2 дней и ≤ 4 раз всего	Нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80 % _{долж.} каждый день	≥ 80 % _{долж.} каждый день
Все перечисленные критерии		
Пробуждения ночью	Нет	Нет
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

Примечание: * – необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении, по меньшей мере, 7 из 8 последовательных недель. ** – по шкале оценки симптомов 1 балл соответствовал "одному короткому периоду с наличием симптомов в течение дня". В исследовании использовалась 6-балльная шкала оценки выраженности симптомов от 0 (отсутствие) до 5 баллов (тяжелые симптомы).

Специально для решения задач исследования GOAL были разработаны определения полного и хорошего контроля БА, которые основаны на однозначных критериях, оцениваемых за определенные временные промежутки (8 недель), и являются самыми строгими определениями, которые когда-либо использовались (табл. 1) [1]. В качестве средств фармакотерапии были выбраны наиболее эффективные из существовавших на момент начала исследования комбинированный препарат САЛ / ФП и иГКС ФП. Предполагалось также, что результаты исследования позволят оценить, какой подход к лечению БА – монотерапия иГКС или их совместное применение с ДДБА – наиболее эффективен в достижении контроля заболевания.

Контроль БА как совокупность отдельных клинических показателей

Начиная с самых ранних версий ведущих руководств по диагностике и лечению БА контроль заболевания всегда определялся как совокупность отдельных клинических критериев. Экспертам было очевидно, что, в отличие от сахарного диабета, артериальной гипертензии, понятие контролируемого течения БА должно быть многомерным. Каждый из показателей, входящих в определение контроля, является клинически значимым. Однако, как было показано в исследовании GOAL, различия долей пациентов, соответствовавших отдельным критериям, существенны. Например, через 12 недель терапии подавляющее большинство больных (75 %), получавших комбинированный препарат, не испытывали ночных симптомов, однако лишь 35 % из них не имели дневных проявлений БА (табл. 2) [3].

Наиболее строгим и сложно достижимым показателем в исследовании GOAL был полный контроль. Важность стремления к полному контролю и достижения, по меньшей мере, хорошего неоднократно подчеркивалась и обсуждалась во многих отечественных и зарубежных публикациях [1–5]. Достижение полного или хорошего контроля – это не просто декларируемая руководствами цель терапии. Контролируемое течение БА характеризуется исключительно низкой частотой обострений и качеством жизни, близким к нормальному, а полный контроль фактически соответствует "ремиссии" и дает возможность пациентам жить без проявлений заболевания [1]. Таким образом, можно сделать вывод, что

состояние больных не должно оцениваться только по какому-то отдельному показателю, поскольку это приведет к переоценке контроля и, следовательно, не позволит добиться максимально возможных результатов терапии и тех клинических преимуществ, которые ассоциированы с контролируемым течением БА.

Длительная стабильная терапия – залог наилучшего результата

На основании результатов исследования *H.K.Reddel et al.* был сделан вывод, что скорость улучшения отдельных клинических показателей при БА может существенно различаться (рис. 1А) [6, 7]. Так, наиболее чувствительными к терапии оказались ночные симптомы и показатель объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), тогда как отсутствие потребности в препарате скорой помощи требовало значительно большего времени лечения. Было показано, что для улучшения бронхиальной гиперреактивности (непрямой маркер воспаления) необходима максимальная продолжительность терапии [6, 7]. Схожие данные были получены в исследовании GOAL. Быстрее остальных составляющих контроля БА происходило улучшение ночных симптомов и утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) [3]. Для достижения отсутствия дневных симптомов и полного контроля было необходимо более длительное лечение [3]. Эти различия очевидны при сравнении долей пациентов, у которых были достигнуты отдельные критерии полного контроля и полный контроль как их совокупность в разные моменты исследования (табл. 2) [3].

Динамика показателей с 12-й по 52-ю недели (табл. 2) свидетельствует, что для достижения максимальных результатов требуется длительное использование препаратов. Если принять данные, полученные к 52-й неделе за 100 %, то получается, что при применении САЛ / ФП через 12 недель терапии улучшение ночных симптомов составило 90 %, а дневных – только 50 % [3]. Также значительно менялась доля пациентов с полным контролем БА. Руководство GINA рекомендует снижать объем терапии при достижении и поддержании контроля в течение определенного времени. Однако это вовсе не означает, что объем терапии должен постоянно изменяться. Было бы так, если бы в определение контроля закладывался только один клинический показатель, например

Таблица 2

Доли пациентов (%), достигших соответствия отдельным критериям контроля БА и полного контроля в различные сроки исследования GOAL

Сроки	Отсутствие ночных пробуждений		ПСВ > 80 % _{дож.}		Отсутствие потребности в симптоматической терапии		Отсутствие дневных симптомов		Полный контроль	
	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП	САЛ / ФП	ФП
В течение 1-й недели	37	37	27	28	8	9	5	4	1	1
К 12-й неделе	75	68	57	47	48	36	35	25	23	14
К 52-й неделе	83	78	69	61	63	55	56	49	44	35
12-я неделя / 52-я неделя*	90	87	83	77	76	65	53	51	52	40

Примечание: * – отношение результатов, достигнутых к 12-й неделе, к результатам 52-й недели (%).

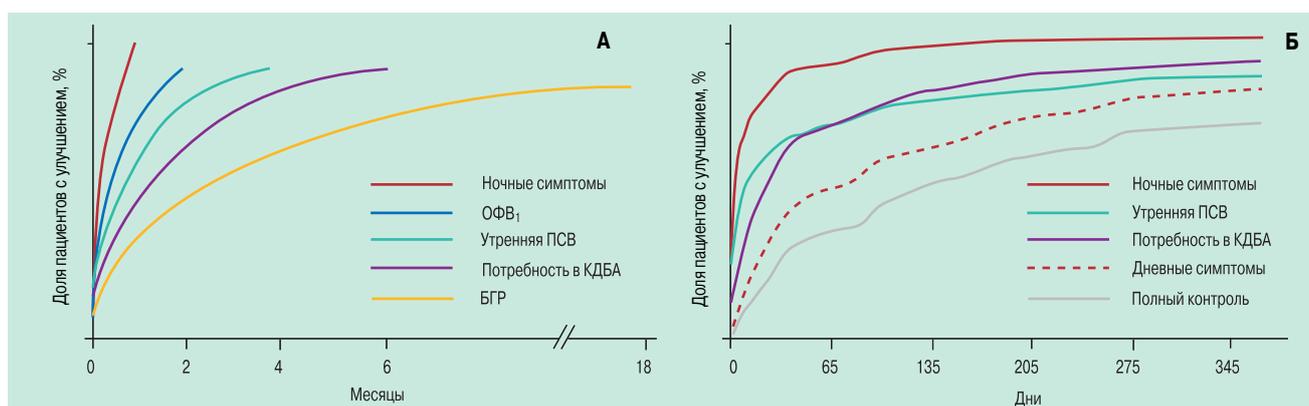


Рис. 1. Скорость достижения контроля отдельных клинических показателей в исследовании *H.K.Reddel et al.* (А) и исследовании GOAL (Б) Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, ПСВ – пиковая скорость выдоха, КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, БГР – бронхиальная гиперреактивность.

ПСВ или симптомы. В таком случае терапия БА представляла бы собой постоянно изменяющийся волнообразный процесс, следующий за изменением этого показателя и отражающий неконтролируемое течение заболевания. Это было бы уже не "достижение и поддержание контроля", а непрерывные попытки купировать симптом с последующим ожиданием его ухудшения при изменении объема терапии.

Почему только длительная терапия позволяет достичь желаемых результатов? В основе всех проявлений БА лежит хроническое воспаление [8]. Ранее было показано, что нормализация ОФВ₁ не сопровождается должным снижением активности воспаления и создает условия для его реактивации с последующим появлением симптомов и развитием обострений [9].

Также было установлено, что лишь длительная терапия способна приводить к угнетению воспаления [7, 9]. Если сопоставить графики динамики симптомов и уровня контроля БА, опубликованные в работе *A.J.Woolcock* [6] (по данным *H.K.Reddel et al.*), с результатами исследования GOAL (рис. 1А, Б), видно, что угнетение воспаления (нормальное значение провокационной дозы, вызывающей падение ОФВ₁ на 20 %, в тесте с гистамином) очень близко к достижению контроля БА. Поскольку в исследовании GOAL были наглядно продемонстрированы клинические преимущества контроля, можно сделать вывод, что любое лечение должно максимально эффективно воздействовать на основу заболевания – воспаление, а это возможно лишь при длительном использовании стабильных доз и маловероятно при постоянных изменениях объема терапии.

Значение длительного стабильного дозирования подчеркивается абсолютной динамикой отдельных составляющих контроля БА. В дополнительном анализе результатов исследования GOAL было показано, что стратегия достижения полного контроля сопровождается существенным улучшением ПСВ, повышением доли бессимптомных дней и дней без использования препарата скорой помощи [10]. Так, было установлено, что этот подход приводит к увеличению ПСВ, наиболее выраженному в группе комбинированной терапии (в течение 52 недель – более 16 % по отношению к исходному) [10]. Не-

смотря на то, что ПСВ является одним из наиболее чувствительных к терапии показателей (табл. 2), ее изменения за первые 12 недель и в течение всего исследования (52 недели) убедительно подтверждают необходимость длительной терапии (рис. 2А) [10]. Необходимо отметить, что 12 недель – это достаточно продолжительный период, однако для достижения контроля заболевания и наилучших результатов по отдельным показателям его может быть недостаточно. Различия между изменениями ПСВ за 12 недель и 52 недели составляют 25 % [10].

Схожие данные были получены при анализе дней без симптомов БА. К окончанию исследования их медиана в группе САЛ / ФП составила 72,5 % (это соответствует симптомам не чаще 1 раза в неделю (!), т. е. фактически интермиттирующему течению заболевания; рис. 2Б) [10]. Различия между комбинированной терапией и монотерапией ФП оказались очень значительны: больные, получавшие САЛ / ФП, у которых ранее проявлялись симптомы на фоне приема ИГКС (2-я и 3-я страта), имели в среднем на 85–95 бессимптомных дней больше [10]. Это серьезный аргумент в пользу сочетанного применения

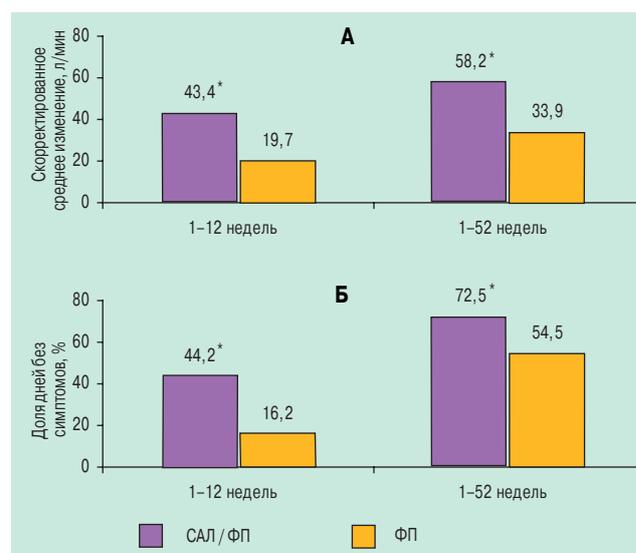


Рис. 2. Изменения ПСВ (А) и медианы доли дней без симптомов БА (Б) в исследовании GOAL за первые 12 недель и в течение всего периода наблюдения (52 недели) Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с применявшими ФП.

САЛ / ФП: использовавшие этот препарат в течение года получали на 3 месяца больше свободной от симптомов жизни. Как в случае с ПСВ, продолжительность терапии оказывала существенное влияние на долю бессимптомных дней (рис. 2Б).

Причины неконтролируемой БА

Важный раздел исследования GOAL был посвящен анализу факторов, способных влиять на уровень контроля БА. У 1 206 (35 %) пациентов (710 человек, получавших терапию ФП, и 496 – терапию САЛ / ФП) не удалось достичь как минимум хорошо контролируемого течения заболевания [2]. По сравнению с больными, имевшими в ходе исследования по меньшей мере хороший контроль астмы, неконтролируемые пациенты чаще были курильщиками (включая отказавшихся от курения), имели исходно большую потребность в применении препарата для купирования симптомов, худшие симптоматику и функцию легких [2].

Для математического описания изучавшихся факторов рассчитывали отношение шансов, которое показывает, во сколько раз вероятность определенного исхода (события) больше в одной группе в сравнении с другой (табл. 3) [2]. Наибольшее негативное влияние на достижение контроля БА оказывало курение, несколько меньшее – монотерапия ФП и исходная высокая частота ночных пробуждений [2]. Наоборот, вероятность контроля была значительно выше у женщин и у пациентов, ранее не получавших иГКС (табл. 3) [2]. Курение также сопровождалось большей частотой обострений БА: 0,35 vs. 0,17 случаев на пациента в год у получавших ФП и 0,20 vs. 0,13 – у использовавших комбинированный препарат среди курящих и некурящих соответственно (рис. 3) [2]. Зависимость вероятности достижения контроля и частоты обострений от статуса курения указывает на то, что отказ от этой привычки может приводить к улучшению симптоматики (табл. 3; рис. 3) [2].

Таким образом, среди факторов, оказывающих влияние на достижение контроля БА, наиболее значимыми оказались модифицируемые (управляемые) – курение и назначенная в ходе исследования фармакотерапия. Взаимосвязь неконтролируемой БА с другими факторами (модифицируемыми и немодифицируемыми) определяется, по всей вероятности,

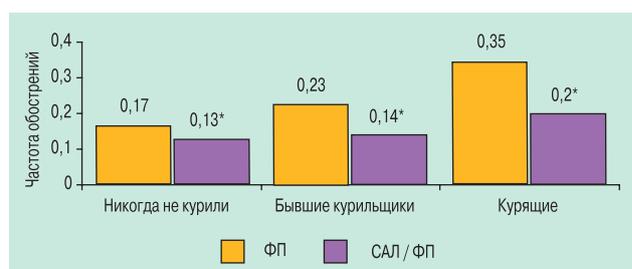


Рис. 3. Частота обострений (в пересчете на пациента в год) в зависимости от статуса курения в исследовании GOAL. Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с применявшими ФП.

тяжестью течения заболевания (исходная частота ночных пробуждений, исходное применение иГКС) или может быть связана с курением (у мужчин).

Необходимо отметить, что в группе больных, не имевших контролируемого течения БА, длительное использование средств базисной терапии сопровождалось положительной динамикой отдельных составляющих контроля: 86 и 96 % пациентов имели улучшение, по меньшей мере, 1 клинического показателя в группах ФП и САЛ / ФП соответственно [2].

Заключение

Результаты исследования GOAL привели к фундаментальному пересмотру принципов выбора объема лечения БА, который, согласно новой версии руководства GINA, должен основываться на достижении и поддержании контроля заболевания, но не на текущей степени тяжести. Было установлено, что контроль БА – это реальная цель терапии заболевания у подавляющего большинства пациентов в возрасте старше 12 лет и почти у 1/2 больных возрастной группы 4–11 лет [1, 11]. Контролируемое течение БА характеризуется исключительно низкой частотой обострений, минимальными симптомами и качеством жизни, близким к нормальному [1, 11]. Полученные данные позволили сделать вывод, что контроль БА должен быть целью терапии у всех пациентов, вне зависимости от степени тяжести заболевания, а наилучшим способом его достижения является длительное применение комбинированного препарата САЛ / ФП в стабильной дозе. В дополнительном анализе результатов исследования GOAL было также показано, что для оптимального контроля заболевания необходим отказ от курения.

Таблица 3
Отношения шансов для факторов, связанных с неконтролируемым течением БА, в исследовании GOAL

Фактор	ОШ (95%-ный ДИ)	p
Курит vs. никогда не курил	2,757 (2,061–3,689)	< 0,0001
Курил ранее vs. никогда не курил	1,274 (1,031–1,547)	0,027
Терапия в ходе исследования (ФП vs. САЛ / ФП)	1,972 (1,686–2,308)	< 0,0001
Исходная частота ночных пробуждений (высокая vs. нет)	1,899 (1,688–2,135)	< 0,0001
Пол (женщины vs. мужчины)	0,652 (0,527–0,806)	< 0,0001
Применение иГКС до включения в исследование (не применялись vs. применялись)	0,546 (0,437–0,683)	< 0,0001

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал. Значение ОШ > 1 свидетельствует о большей вероятности неконтролируемой БА при 1-м варианте фактора (например, у курящих пациентов вероятность неконтролируемого течения БА в 2,757 раза выше в сравнении с никогда не курившими больными); напротив, ОШ < 1 указывает на меньшую вероятность.

Почувствуй свободу от астмы

СЕРЕТИД[®]

сальметерол/флутиказон пролонг



Серетид обеспечивает постоянное предотвращение симптомов астмы и даёт возможность пациентам жить полной жизнью¹⁻³

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СЕРЕТИД (сальметерол/флутиказон пролонг) П № 011630/01 10.03.2006 (Мультидоз), П № 015937/01 26.10.2004 (ДАИ)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Длительный курс для ингаляций 35/50 мкг/доз, 35/135 мкг/доз, 35/250 мкг/доз, 130 доз. Мультидоз (длительной терапии для ингаляций) 30/100 мкг/доз, 50/250 мкг/доз, 30/500 мкг/доз, 40 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерол, сальметерол пролонг, флутиказон пролонг. Вспомогательные вещества: 1,1,1,2-тетрафторэтан (ДАИ), лактозы моногидрат (Мультидоз). **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказон пролонг, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает воспаление слизистой, флутиказон пролонг уменьшает гиперчувствительность и предотвращает обострения. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Вазекка терапия заболеваний, сопровождающихся обструкцией дыхательных путей (включая бронхиальную астму у детей и взрослых), когда одновременно имеются комбинированной терапии: бронходилататор и кортикостероиды длительного действия (ИГКС), ингаляторы, у которых сохраняется симптоматика за фоне терапии ИГКС; галитация, галитация регулярная лечение бронходилататоров и кортикостероидов в ИГКС. Поддерживающая терапия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляции. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующей симптоматики. Между дозами препарата должно пройти не менее 12 часов по рекомендациям врача. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонга, соответствующую тяжести его болезни. Если у пациента не удалось добиться контроля болезни с помощью монотерапии ИГКС, переход на терапию комбинированным препаратом Серетид, содержащим эквивалентную дозу флутиказона, может привести к ускорению контроля бронхиальной астмы; переход на терапию Серетидом может позволить снизить дозу ингаляционного кортикостероида без потери контроля бронхиальной астмы.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ. Длительная регулярная терапия. Взрослые и дети 12 лет и старше для ингаляций 35 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или для ингаляций 35 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или для ингаляций 25 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети 4-х лет и старше для ингаляций 35 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): для взрослых пациентов максимальная рекомендация для ингаляций 35 мкг сальметерола и 50 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Для ингаляций 25 мкг сальметерола и 125 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Мультидозы: Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: одна ингаляция 50 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 90 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки, или одна ингаляция 30 мкг сальметерола и 300 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Дети в возрасте 4-х лет и старше: одна ингаляция 30 мкг сальметерола и 300 мкг флутиказона пролонга 2 раза в сутки. Детские и взрослые пациенты Серетид Мультидозы и детей ингаляций 4-х лет и старше. Особые группы пациентов: нет возможности снизить дозу Серетид у взрослых пациентов, в связи с чем следует рассмотреть возможность применения такого ингалятора, который имеет меньшую чувствительность к любому раздражителю, возраст до 4 лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид, содержащий сальметерол и флутиказон пролонг, может вызвать кашель, что не имеет значения побочных эффектов, характерных для указанных компонентов. Нет данных о том, что же одновременное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают тремор, судорожные, головная боль, ощущение покалывания и жжения в полости рта и носоглотки, парадоксальный бронхоспазм (в случае его возникновения следует немедленно прекратить использование ингаляционного бронходилататора, отменить Серетид, и при этом не следует назначать альтернативную терапию). **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболеваний, а не для купирования приступов. Помните о необходимости профилактики приступов, чтобы они всегда были редкими, и при этом следует избегать для купирования острых симптомов. Если возникли обострения при бронхиальной астме, немедленно обратиться к врачу. Вспомогательные вещества вызывают эффекты включают функцию почек, надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, тахикардию, судороги. Ввиду возможности угнетения надпочечников, следует избегать с парадоксальными кортикостероидами не ингаляционного типа Серетидом, следует избегать с особой осторожностью и регулярно контролировать у всех функций щитовидной железы. Рекомендуется регулярно следить за динамикой роста детей, исключение ингаляционных кортикостероидов в течение длительного времени. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид, можно назначать только в том случае, когда ожидаемая польза для пациентки превышает любой возможный риск для плода или ребенка.

Литература: 1. Bateman ED et al. Am J Respir Crit Care Med 2006; 170: 836-44. 2. Woodcock AA et al. Prim Care Respir J 2007; 16: 155-61. 3. Bateman ED et al. Eur Respir J 2007; 29: 54-63.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в компанию GlaxoSmithKline по адресу: Россия, 121614 Москва, ул. Крымская, дом 17, корп. 3, эт. 5, Бизнес Парк "Крымская Холма", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01

На правах рекламы



Литература

1. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
2. Pedersen S., Bateman E., Bousquet J. et al. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma Control Study. *Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1036–1042.
3. Bateman E., Clark T., Frith L. et al. Rate of response of Individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL Study. *J. Asthma* 2007; 44: 667–673.
4. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к полному контролю бронхиальной астмы: обсуждение актуальных вопросов. *Рос. аллергол. журн.* 2006; 2: 53–59.
5. Цой А.Н., Архинов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL. *Пульмонология* 2004; 4: 92–104.
6. Woolcock A.J. What are the important questions in the treatment of asthma? *Clin. Exp. Allergy Rev.* 2001; 1: 62–64.
7. Reddel H.K., Jenkins C.R., Marks G.B. et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (2): 226–235.
8. Global Initiative for Asthma Workshop Report 2007 [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.com/>
9. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57: 309–316.
10. Woodcock A.A., Bagdonas A., Boonsawat W. et al. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone. *Prim. Care Respir. J.* 2007; 16 (3): 155–161.
11. De Blic J., Poterre M., Attali V. et al. Salmeterol/fluticasone propionate is superior to doubling the dose of fluticasone propionate in children with asthma. In: The XXVI Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Goteborg, Sweden, 9–13 June 2007.

Поступила 27.03.08
© Огородова Л.М., Петровский Ф.И., 2008
УДК 616.248-07