

Н.П.Княжеская

## Будесонид / формотерол – ингалятор для базисного лечения и купирования симптомов бронхиальной астмы (стратегия SMART)

Кафедра пульмонологии ФУВ ГОУ ВПО РГМУ, Москва

N.P.Knyazheskaya

## Budesonide / formoterol as an inhaler for basic therapy and relief of asthma symptoms (SMART strategy)

Определение бронхиальной астмы (БА) как хронического персистирующего воспалительного заболевания дыхательных путей изменило как научную концепцию, так и стратегию лечения заболевания. По GINA 2006 основной задачей лечения БА является достижение контроля над заболеванием, который предусматривает, что у пациентов отсутствуют или минимально выражены симптомы болезни, нет ограничения в повседневной деятельности, отсутствует (или минимальна) потребность в препаратах неотложной помощи и частота обострений крайне низка. Достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии [1]. Тем не менее его уровень нельзя считать удовлетворительным у большинства пациентов, в т. ч. с легким течением заболевания, как было показано в крупных клинических исследованиях OPTIMA [2] и B.Lundback et al. [3]. Однако наиболее сложной задачей является достижение контроля у пациентов среднетяжелой и тяжелой БА [4].

По данным эпидемиологических исследований, почти каждый 3-й больной БА как минимум 1 раз в месяц просыпается ночью в связи с симптомами астмы. Более 1/2 больных имеют ограничения физической активности, более 1/3 вынуждены пропускать занятия в школе или отсутствовать на работе. Более 40 % больных обращаются за неотложной помощью вследствие обострения заболевания [5, 6]. Причины этого многообразны, и не последнюю роль здесь играет поздняя постановка диагноза БА, недостаточная осведомленность врача в патогенезе заболевания и соответственно выбор неправильного лечения. Но, если лечение выбрано правильно и пациент следует всем указаниям врача, даже хороший контроль БА может быть нарушен, т. к. вариабельность ее течения очень высока. Пациенты реагируют обострениями и "неблагоприятными днями" на фоне вирусных инфекций, при контактах с аллергенами, эмоциональных и физических нагрузках, в "загрязненных" сигаретным дымом помещениях. Их жизнь также ограничена возможностью появления симптомов за-

болевания и даже приступов удушья. А ведь чаще всего пациенты с легкой персистирующей БА работают на производстве, учатся в средней и высшей школах.

Современные руководства рекомендуют в лечении среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) [1]. Исследования показали, что добавление ДДБА к низким и средним дозам иГКС обеспечивает больший контроль заболевания, чем удвоение дозы кортикостероидов [7]. Тем не менее даже регулярная базисная терапия не в состоянии обеспечить адекватный контроль БА у многих пациентов. Поэтому проводятся многочисленные исследования, целью которых является разработка и внедрение в клиническую практику рекомендаций по его достижению [1].

Новым способом достижения контролируемого течения БА является концепция лечения единым ингалятором – стратегия *Symbicort Maintenance And Relief Treatment* (SMART), ранее известная как *Single Inhaler Therapy* (SIT) – "терапия при помощи одного ингалятора". Ее важная особенность – возможность использовать будесонид / формотерол (160 / 4,5 мкг) не только как базисный препарат для контроля воспалительного процесса, но и для немедленного облегчения симптомов БА [8]. Таким образом, в момент затрудненного дыхания пациент применяет и бронхорасширяющее средство, и противовоспалительный препарат – будесонид. Впервые международные руководства рекомендуют использовать по потребности комбинированный препарат, содержащий иГКС [1].

### Будесонид как иГКС

Из всех иГКС будесонид имеет наиболее благоприятный терапевтический индекс, что связано с его высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и ускоренным метаболизмом после системной абсорбции в легких и кишечнике. Будесонид является

иГКС, у которого доказана возможность однократного применения. Этому способствует его ретенция в дыхательных путях посредством формирования внутриклеточного депо благодаря обратимой эстерификации (образованию эфиров жирных кислот). Будесонид способен образовывать внутри клеток конъюгаты (эфиры в 21 положении) с длинноцепочечными жирными кислотами (олеиновой, стеариновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой) [9–11]. Эти конъюгаты отличаются исключительно высокой липофильностью, которая значительно выше, чем у других иГКС.

При снижении концентрации свободного будесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, высвобождающийся из эфиров будесонид вновь связывается с ГК-рецептором. Подобный механизм не свойственен другим иГКС и способствует пролонгации противовоспалительного эффекта. В ряде исследований показано, что внутриклеточное депонирование может оказаться более важным для активности препарата, чем сродство к рецептору. Было установлено, что интенсивность образования эфиров будесонида не одинакова в разных тканях. При внутримышечном введении препарата крысам в мышечной ткани эстерифицируется около 10 % препарата, а в легочной — 30–40 %. При этом при интратрахеальном введении эстерифицируется не менее 70 % будесонида, а в плазме его эфиры не определяются [9–11]. Таким образом, он обладает выраженной селективностью в отношении ткани легких.

Липофильность может влиять и на потенциальную способность препарата оказывать системное действие. Для более липофильных препаратов характерен значительный объем распределения, что теоретически может сопровождаться несколько большим риском развития системных побочных эффектов. Чем больше объем распределения, тем лучше препарат проникает в ткани и внутрь клеток, он имеет больший период полувыведения. Другими словами, такие иГКС в целом будут эффективнее (особенно при ингаляционном применении), но при этом могут иметь худший профиль безопасности.

Вне связи с жирными кислотами будесонид отличается наименьшей липофильностью среди основных используемых в настоящее время иГКС, и, следовательно, имеет меньший объем внелегочного распределения [12–14]. Этому способствуют также его незначительная эстерификация в мышечной ткани (определяющая значительную долю его системного распределения в организме) и отсутствие липофильных эфиров в системной циркуляции [9]. Поскольку доля свободного будесонида, не связанного с белками плазмы, как и у других иГКС, не многим превышает 10 %, а период полувыведения составляет всего 2,8 ч, можно предполагать, что его потенциальная системная активность будет совсем незначительной. Вероятно, именно этим объясняется его слабое воздействие на синтез кортизола в сравнении с препаратами, обладающими более вы-

сокими липофильными свойствами (при применении в больших дозах) [13]. Будесонид — единственный иГКС, эффективность и безопасность которого подтверждены в значительном количестве исследований у детей в возрасте  $\geq 6$  мес. [14]. Кроме того, только он относится к группе В, разрешенной к применению при беременности (уровень доказательности В) [3] по классификации FDA (управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США). Положительный эффект повышения доз будесонида при ухудшении течения БА был продемонстрирован в исследовании *A. Foressi et al.* [15]. Таким образом, будесонид обладает следующими свойствами:

- эффективность — контроль симптомов БА у большинства пациентов;
- хороший профиль безопасности, отсутствие системных эффектов в терапевтических дозах;
- не влияет на конечный рост при длительном применении у детей, на минерализацию костей, катаракту, не вызывает ангиопатию;
- может применяться у беременных — не вызывает увеличения числа аномалий плода;
- хорошая переносимость, обеспечивает высокий комплаенс;
- быстрое начало действия, а также увеличение дозы в начале обострения существенно снижает необходимость в курсах системных кортикостероидов для купирования обострения;
- возможность однократного применения (при назначении стандартных доз).

### Формотерол как ДДБА

На сегодняшний день существуют два препарата, относящиеся к ДДБА: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Однако они принадлежат к разным химическим классам: формотерол является дериватом фенилэтаноламина, а сальметерол — сальгенимом, структурно напоминающим салбутамол. Сальметерол, который проявлял свойства высокоселективного ДДБА (продолжительность действия —  $\geq 12$  ч) с относительно медленным началом действия, вошел в клиническую практику в конце 80-х гг. XX в. Пероральный формотерол был известен с 50-х гг. XX в., однако при использовании в таблетированной форме не проявлял пролонгированных свойств. В ингаляционной же форме по скорости развития бронхолитического эффекта он сходен с короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА), а по продолжительности действия — с сальметеролом (12 ч) [16–19]. И сальметерол, и формотерол обнаруживают свойства ДДБА только в виде ингаляционных препаратов, чем объясняется небольшое количество побочных эффектов, т. к. проглоченная фракция, не обладая пролонгированным действием, быстро инактивируется.

Согласно микрокинетической диффузионной теории *G. Andersen* [16] различие фармакологических

свойств формотерола и сальметерола во многом обусловлено их различной удельной липофильностью (Кр). Липофильность сальметерола составляет  $12\,450 \pm 200$ , формотерола —  $420 \pm 40$ , а липофильность КДБА низка —  $11 \pm 5$ . Сальметерол быстро проникает в липофильный слой мембраны и затем медленно диффундирует через мембрану к рецептору, обуславливая длительную активацию и более позднее начало действия. Сальбутамол — гидрофильное соединение. Попадая в водную среду интерстициального пространства, он быстро взаимодействует с рецептором и активирует его. Сальбутамол не образует депо препарата, и поэтому продолжительность его действия относительно невелика. После прекращения связи с рецептором препарат удаляется путем диффузии. Формотерол благодаря своей уникальной промежуточной липофильности, большей, чем у сальбутамола, но меньшей, чем у сальметерола, образует депо в плазматической мембране, откуда диффундирует во внеклеточную среду и затем связывается с  $\beta$ -адренорецептором, благодаря чему быстро наступает эффект и повышается его продолжительность. Способностью сальметерола и формотерола длительное время находиться в бислой клеточных мембран гладкомышечных клеток в непосредственной близости от  $\beta_2$ -адренорецепторов и объясняется их пролонгированный эффект [16]. Формотерол является полным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов: после его назначения концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках увеличивается в  $> 4$  раз, тогда как частичные агонисты повышают ее только в 2–2,5 раза и уступают полным агонистам по выраженности бронхолитического эффекта [16, 20–22]. Ранее считалось, что это не имеет существенного клинического значения, однако в ходе исследований было показано, что полный агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов (формотерол) может быть эффективен у больных, не отвечающих на лечение сальметеролом [23]. По результатам исследований *in vitro* формотерол расслабляет гладкую мускулатуру на 85 % в отличие от сальметерола (65 %), а спазмированная мышца расслабляется при добавлении формотерола быстрее, нежели сальметерола [20].

Более высокая бронхолитическая активность формотерола не сопровождается увеличением побочных эффектов [21]. Это свойство важно подчеркнуть, так как его фармакологической особенностью является выраженный и доказанный дозозависимый эффект: при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного дозирования позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать дополнительный прием этого препарата при необходимости дополнительного бронхолитического эффекта. Сальметерол же необходимо использовать в дозах не выше 100 мкг и только как препарат базисной терапии, поскольку увеличение дозы  $> 100$  мкг не дает выраженного

бронходилатирующего эффекта, но повышает риск развития побочных эффектов [22].

В исследовании EFORA изучали эффекты прямой замены сальметерола формотеролом у пациентов, не достигших оптимального контроля заболевания. На фоне терапии формотеролом наблюдался статистически и клинически значимый положительный эффект по сравнению с сальметеролом в отношении функции внешнего дыхания (ФВД), оценки симптомов в баллах и использования сальбутамола для облегчения симптомов. Эти данные подтверждают точку зрения об отсутствии единых эффектов класса ДДБА и наличии значительных клинических различий между сальметеролом и формотеролом [24].

Для подтверждения возможность назначения формотерола в качестве препарата для купирования симптомов БА по потребности было проведено несколько клинических исследований [25, 26]. Наиболее значимо популяционное многоцентровое полугодовое исследование RELIEF [25], в котором участвовали  $> 18\,000$  пациентов из 24 стран различного пола, возраста и степени тяжести БА, нуждающиеся в приеме  $\beta_2$ -агониста по потребности. В качестве сравнительного  $\beta_2$ -агониста был назначен наиболее распространенный в мире препарат для купирования симптомов БА — сальбутамол. Результаты исследования показали, что формотерол эффективнее сальбутамола по показателям времени наступления 1-го обострения (первичный критерий эффективности) и влиянию на ФВД. По уровню и частоте возникновения побочных эффектов его применение по потребности оказалось сопоставимо с группой, принимающей сальбутамол.

### Стратегия SMART

"Если выбран комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид, он может применяться как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов. Было показано, что такой подход к лечению приводит к уменьшению обострений и улучшению контроля астмы у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов (уровень доказательности А)" [1]. Такой подход к терапии БА получил название стратегии SMART. Этот способ контроля БА научно обоснован:

- доказанным преимуществом увеличения дозы будесонида в период обострения БА [27];
- быстрым началом противовоспалительного эффекта будесонида [15];
- быстрым началом действия формотерола [20–22];
- эффективностью использования формотерола по требованию для купирования симптомов БА [25, 26];
- большей эффективностью гибкого дозирования будесонида / формотерола по сравнению с фиксированными режимами дозирования как этого препарата, так и сальметерола / флутиказона пропionato [28, 29];

- эффективностью терапии будесонидом / формотеролом в лечении обострений [28–30];
- хорошей переносимостью высоких доз будесонида / формотерола [30].

В ходе клинических исследований было выявлено, что будесонид / формотерол отличается необходимой быстротой достижения бронхолитического эффекта и приемлемой безопасностью в высоких дозах [28–30]. Эффективность и безопасность SMART была подтверждена 6 крупными международными контролируемыми рандомизированными клиническими исследованиями, в которых участвовали 14 219 больных БА [31–36]. Было показано, что использование SMART значительно эффективнее предотвращает обострения БА, чем применение более высоких доз иГКС или фиксированных комбинаций будесонида / формотерола или сальметерола / флутиказона пропионата. Кроме того, SMART позволила уменьшить у больных потребность в ингаляциях для купирования симптомов БА, увеличить число ночей без пробуждений из-за симптомов БА и улучшить показатели спирометрии.

Стратегия SMART заключается в том, что больной, получающий 160 / 4,5 мкг будесонида / формотерола в качестве базисной терапии (как правило, по 1 ингаляции 2 раза утром и вечером), вместо дополнительных ингаляций КДБА по потребности, использует также будесонид / формотерол. Т. к. при ухудшении состояния потребность в бронхолитике короткого действия возрастает, не только эффективно купируются симптомы БА, но и восполняется дефицит ГКС, на фоне которого обычно развивается обострение. Число дополнительных ингаляций определяется состоянием пациента, но не должно превышать 12 в сутки. Особенность этого режима в том, что в качестве препарата по потребности используется иГКС вместе с ДДБА. В исследовании FACET [7] было показано, что увеличение потребности в ингаляциях бронхолитиков — наиболее ранний признак начинающегося обострения БА, затем снижается утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) и появляются ночные симптомы. В целом же для развития обострения БА требуется около 5 суток. Быстрое и значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при появлении первых симптомов — основное достоинство режима SMART, и ведущая роль принадлежит именно иГКС, как убедительно показало исследование SMILE [36]. Итак, согласно положениям GINA 2006 [4], при использовании по потребности будесонида / формотерола оба компонента вносят свой вклад в повышение защиты от тяжелых обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, а также улучшают контроль БА при относительно низких дозах препаратов. Таким образом, применяя для купирования симптомов будесонид / формотерол, больные увеличивают объем противовоспалительной терапии в ответ на самые ранние проявления обострения. С другой стороны, после

стабилизации состояния потребность в дополнительных ингаляциях быстро исчезала, и общие дозы иГКС при SMART оказались в среднем меньше, чем при стандартных режимах дозирования [31–36].

Стратегия лечения единым ингалятором отражена и в рекомендациях GINA 2006: "...использование комбинации быстро- и длительнодействующего  $\beta_2$ -агониста и иГКС в одном ингаляторе (препарат и для контроля заболевания, и для купирования симптомов), эффективно в отношении поддержания высокого уровня контроля астмы и уменьшает обострения, требующие терапии системными стероидами и госпитализации. Положительный эффект, выражающийся в предотвращении обострений, по-видимому, является следствием раннего вмешательства на очень ранней стадии угрожающего обострения" [1].

### Применение стратегии SMART

Стратегия SMART удобна и понятна пациентам с БА. Особенно важен такой подход для больных, которые забывают или отказываются от приема иГКС, т. к. не ощущают непосредственного эффекта от их применения. SMART не требует специального обучения изменению дозы препарата: пациент просто применяет его в определенной поддерживающей дозе, а также по требованию при появлении симптомов. Для изменения дозы не требуется специальная оценка симптомов, при ухудшении и улучшении состояния изменение доз происходит моментально, что эффективно предотвращает обострения БА.

Режим дозирования SMART таков: выбор базисной дозы препарата, как при традиционном подходе, с учетом степени тяжести БА (применяется утром и вечером как базисная терапия) и по потребности (вместо короткодействующего  $\beta_2$ -агониста). Максимальная суточная доза — не более 12 ингаляций в сутки. Именно это положение несколько смущает некоторых специалистов, но у препарата, используемого по потребности, должен быть достаточно большой диапазон применения доз. Это касается как КДБА, так и ДДБА — препараты для купирования симптомов БА также могут применяться в высоких дозах. Однако при SMART (по результатам клинических исследований) требовалось не более 2-3 дополнительных ингаляций будесонида / формотерола в день, а у большинства пациентов — не более 3-4 ингаляций в нед.

Режим SMART рекомендован:

- пациентам с установленным диагнозом БА;
- пациентам, которым требуется назначение комбинированной терапии и которые будут использовать препарат по потребности, как они ранее применяли короткодействующие симпатомиметики;
- "первичным" пациентам, которым только что установлен диагноз БА и которые нуждаются в комбинированном лечении. Лечение единым инга-



лятором очень удобно, т. к. они, как правило, не понимают разницы между препаратами по потребности и базисной терапией.

Несмотря на то, что SMART более эффективен по сравнению с применением препарата в фиксированной дозе, этот метод имеет свои ограничения. Стратегия SMART не показана пациентам:

- моложе 18 лет;
- с ментальными проблемами (нарушение памяти, интеллекта и др.);
- не пользующимся препаратом для купирования симптомов при их появлении, а склонным их терпеть. Главное новшество SMART — клиническая ценность применения будесонида / формотерола для купирования симптомов. Для тех, кто не чувствует симптомов или не собирается ничего не предпринимать, имеются эффективные альтернативные подходы.

Стратегию SMART не применяют у больных < 18 лет, т. к. в настоящее время клинических исследований, необходимых для регистрации метода, недостаточно, хотя ее изучение среди данной возрастной категории продолжается. В особом внимании нуждаются пациенты, склонные недооценивать симптомы заболевания. К сожалению, многие терпят преходящие респираторные симптомы, а перемежающийся характер проявлений заболевания приводит к тому, что пациент привыкает к ним; это нередко приводит к формированию выраженной обструкции. Эта проблема весьма актуальна и свидетельствует о поздней диагностике БА и об отсутствии комплаенса между врачом и пациентом. Для этих больных рационально использовать традиционные режимы лечения другими препаратами, хотя SMART здесь может применяться после обучения. Кроме того, недостаточно данных о возможности использования режима SMART у пациентов, постоянно принимающих системные ГКС.

## Заключение

Цель терапии единым ингалятором — достижение контроля над БА, как и при использовании фиксированных дозировок лекарственных препаратов. Это направление в современной терапии все активнее поддерживается врачами и пациентами. Исследования показали, что такой режим дозирования будесонида / формотерола при БА положительно влияет на контроль заболевания, резко сокращая возможность возникновения обострения и при этом минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении системных ГКС. Безусловно, SMART не является методом лечения обострений БА, терапия которых проводится согласно выраженности симптомов и требует назначения других препаратов [1].

Особое значение имеет средство доставки препарата — турбухалер, "золотой стандарт" ингаляционной терапии. Это многоразовый, управляемый вдо-

хом порошковый ингалятор, работающий при скорости потока вдыхаемого воздуха, доступной большинству пациентов даже во время приступа. Незначительное количество носителя лекарства, с одной стороны, способствует хорошей переносимости лечения, но с другой — иногда вызывает беспокойство у пациентов, т. к. они практически не ощущают вкус. Новая версия турбухалера снабжена счетчиком доз и имеет более удобный мундштук.

## Литература

1. Global Initiative for Asthma. Workshop report [Электронный ресурс], 2006. Доступ: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
2. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
3. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A. et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2006; 100 (1): 2–10.
4. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Pedersen SE for the GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
5. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
6. Rabe K.F., Adachi M., Lai C.K. et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 40–47.
7. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S., Tattersfield A.E. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405–1411.
8. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
9. Miller-Larsson A., Mattsson H., Hjertberg E. et al. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metabol. Disposit.* 1998; 26: 623–630.
10. Brattsand R., Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin. Ther.* 2003; 25: 28–41.
11. Miller-Larsson A., Jansson P., Runstrom A., Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1455–1461.
12. Derom E., Van Schoor J., Verhaeghe W. et al. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 157–161.
13. Boersma M., Andersson N., Larsson P., Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (7): 1427–1432.

14. Grimfeld A. et al. Longterm study of nebulised budesonide in young children with moderate to severe asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 27S.
15. Foresi A., Morelli M.C., Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000; 117: 440–446.
16. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective beta 2-adrenoceptor agonist bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52 (26): 2145–2160.
17. Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160 (1): 244–249.
18. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1684–1648.
19. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 251: 127–135.
20. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.*, 1998; 11: 583–588.
21. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled b2-agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 1204–1208.
22. Hall Ian P. Hall.  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists. In: Barnes P.J. *Asthma and COPD basic mechanisms and clinical management*. 1st ed. New York: Academic Press; 2002.
23. Brambilla C., Le Gros V., Bourdeix I. et al. Formoterol 12 BID administered via single-dose dry powder inhaler in adults with asthma suboptimally controlled with salmeterol or on-demand salbutamol: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Clin. Ther.* 2003; 25 (7): 2022–2036.
24. Politiek M.J., Boorsma M., Aalbers R. Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988–992.
25. Pauwels R.A., Sears N.R., Cambell M. et al. Formoterol as relief medication in asthma: a world safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 787–794.
26. Tattersfield A.E., Lofdahl C.-G., Postma D.S. et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 257–261.
27. Gibson P.G., Saltos N., Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma. A randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 32–36.
28. Stallberg B., Olsson P., Jorgensen L.A. et al. Budesonide / formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57 (8): 656–661.
29. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Cur. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (2): 225–240.
30. Ankerst J., Persson G., Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (suppl. 31): 33s+poster.
31. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide / formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 129–136.
32. Kuna P., Peters M.J., Buhl R. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
33. Rabe K., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised, controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744–753.
34. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide / formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 819–828.
35. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide / formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Cur. Med. Res. Opin.* 2004; 20 (9): 1403–1418.
36. Rabe K.F., Pizzichini E., Stallberg B. et al. Budesonide / formoterol in a single Inhaler for Maintenance and Relief in Mild-to-Moderate Asthma: A Randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246–256.

Поступила 26.11.07

© Княжеская Н.П., 2007

УДК 616.248-085.357.45.032.23