

## Новые концепции применения комбинированных препаратов для терапии бронхиальной астмы. Исследование CONCEPT

ММА им. И.М.Сеченова

A.N.Tsoy, V.V.Arkipov

## New conception of combined drugs administration in therapy of bronchial asthma. The CONCEPT trial

### Summary

The article is devoted to the improvement in therapy of bronchial asthma, namely to achievement and maintenance of the control of the disease using combined drugs containing inhaled steroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists. We used data of multi-center, randomised, double-blind, double-masking 1-year trial CONCEPT. We demonstrated advantages of therapy with fixed-dosed Seretid (fluticasone propionate / salmeterol) compared to flexible dosed Simbicort (budesonide / formoterol). As a result of this trial, the fixed-dosed Seretid was shown to provide more symptom-free days (medians, 73.8 % and 64.9 %, respectively,  $p = 0.03$ ); days without emergency drug needed (94.5 % and 90.7 %, respectively,  $p = 0.008$ ); better morning peak expiratory flow rate (the corrected mean, 9.5 L / min; 95%CI, 2.7–16.3,  $p = 0.006$ ), approximately two-fold decrease in moderate to severe acute exacerbation rate compared to the flexible dosing of Simbicort (the corrected exacerbation rate per year, 0.18 and 0.33,  $p = 0.008$ ). The total length of therapy with systemic steroids at the Seretid group was 46 % less than that at the Simbicort group (301 and 559 days, respectively,  $p = 0.026$ ).

### Резюме

Статья посвящена проблеме оптимизации терапии бронхиальной астмы, а именно способам достижения и поддержания контроля над заболеванием с помощью комбинированных препаратов, в состав которых входят ингаляционные глюкокортикостероиды и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия. На материале многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, с двойной маскировкой, длительностью 1 год исследования CONCEPT показаны преимущества терапии Серетидом (флутиказона пропионат / сальметерол) в режиме фиксированного дозирования, по сравнению с гибким дозированием Симбикорта (будесонид / формотерол). В ходе этого исследования было показано, что Серетид в режиме стабильного дозирования обеспечивал большее число бессимптомных дней (медианы — 73,8 % и 64,9 % соответственно;  $p = 0,030$ ), дней без использования препарата скорой помощи (медианы — 94,5 % и 90,7 % соответственно,  $p = 0,008$ ), лучшие показатели утренней ПСВ (скорректированное среднее различие — 9,5 л / мин; 95%-ный доверительный интервал — 2,7–16,3;  $p = 0,006$ ), снижение частоты среднетяжелых / тяжелых обострений почти в 2 раза, по сравнению с гибким дозированием Симбикорта (скорректированная частота обострений в год — 0,18 и 0,33,  $p = 0,008$ ). Общая продолжительность применения системных кортикостероидов в группе Серетиды была на 46 % меньше, чем в группе Симбикорта (301 и 559 дней соответственно;  $p = 0,026$ ).

Комбинированные ингаляционные средства, включающие в себя  $\beta_2$ -агонисты длительного действия (БАДД) и глюкокортикостероиды (ГКС), являются наиболее современными и эффективными препаратами для терапии бронхиальной астмы (БА) [1] и занимают все более значимое место в фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2, 3].

На сегодняшний день для терапии больных доступно 2 комбинированных препарата:

- Серетид Мультидиск и ДАИ (дозированный аэрозольный ингалятор), в состав которого входят флутиказона пропионат и сальметерол;
- Симбикорт Турбухалер, содержащий будесонид и формотерол.

Оба препарата являются сравнительно новыми продуктами ведущих фармацевтических компаний, выполнены в виде высокотехнологичных порошковых ингаляторов (Серетид выпускается также в виде

бесфреоновый ДАИ), что обеспечивает этим средствам примерно одинаковую эффективность при использовании в эквивалентных дозах.

Можно отметить, что Серетид, имеющий в своем составе флутиказон — высоколипофильный ГКС с высоким сродством к ГКС-рецепторам, более предпочтителен для терапии БА тяжелого течения. Большинству пациентов с тяжелой астмой для длительного лечения необходимо назначить Серетид в дозе 500 / 50 мкг (1 вдох — в случае Мультидиска, или 2 вдоха — в случае ДАИ) дважды в день, в то время как при использовании Симбикорта таким больным придется ежедневно назначать по 4–8 ингаляций, что менее удобно для больного.

Вероятно, к теме выбора между комбинированными средствами не пришлось бы обращаться повторно, если бы за последние несколько лет дискуссия вокруг применения этих средств не перемес-

тилась в другую область. Речь идет о стратегии терапии БА и целях лечения.

Оба рассматриваемые нами средства при назначении в эквивалентных дозах в качестве средств базисной терапии БА имеют примерно одинаковую эффективность и безопасность. Это означает, что оба средства примерно одинаково уменьшают выраженность симптомов и улучшают показатели спирометрии. Можно было бы сказать, что оба препарата не имеют тактических преимуществ друг перед другом, но отличия появляются, если иметь в виду различные стратегические цели терапии БА.

На сегодняшний день существуют несколько различных стратегий фармакотерапии астмы. Первая вытекает из классических взглядов на применение ГКС. Речь идет о выборе минимальной дозы ингаляционных ГКС (иГКС) для того, чтобы уменьшить выраженность симптомов заболевания или полностью исключить у больного любые симптомы БА (на практике достаточный, но не полный уровень контроля достигается лишь у 5 % больных [4]). Эту стратегию поддерживают многие современные руководства по терапии БА, в которых в качестве критериев достаточного контроля над астмой указываются такие неопределенные параметры, как "минимальное число симптомов", "нормальные или близкие к нормальным показатели спирометрии" [5].

На практике подобная стратегия оборачивается недостаточным контролем над БА. В то время как руководства предусматривают минимальную выраженность симптомов, в среднем, только 30 % больных в различных странах Европы и в США более или менее постоянно не отмечают приступов астмы в ночные часы, < 30 % больных не пропускают из-за обострений астмы работу или учебу и лишь 40–45 % имеют нормальный уровень физической активности [6]. Между тем отсутствие симптомов еще не означает исчезновения бронхиальной гиперреактивности и снижения риска обострений астмы [7].

В классическую стратегию применения средств базисной терапии стремятся внести изменения сторонники концепции гибкого дозирования [8]. Данная концепция предусматривает быстрое (недели или дни) изменение дозы Симбикорта в зависимости от состояния больного. При этом число доз препарата, которое больной принимает в течение дня, может варьироваться от 1 (при оптимальном состоянии) до 8 (при обострении) [9, 10]. При ухудшении состояния больные будут использовать ингалятор чаще и, следовательно, будут получать более высокие дозы иГКС, необходимые для стабилизации заболевания. Больные с хорошим контролем над БА будут применять препарат реже, благодаря чему будет снижаться риск нежелательных явлений, связанных с применением высоких доз иГКС.

Какие положительные стороны использования гибкого дозирования были выявлены в ходе рандомизированных клинических исследований? Во-первых, снижение средних и курсовых доз, а следовательно,

стоимости лечения [11]. Во-вторых, более высокий уровень контроля над симптомами астмы, чем при назначении Симбикорта в фиксированной дозе [11]. И наконец, уменьшение риска обострений [9].

Следует оговориться, что на сегодняшний день в исследованиях, посвященных гибкому дозированию, участвовали не более 1 000 пациентов, а сроки наблюдения пока не превышали 5–6 мес. Имеются и другие моменты, требующие дополнительного уточнения:

- ни в одном из немногочисленных исследований, опубликованных в настоящее время, в качестве конечной точки исследования эффективности гибкого дозирования не применялись показатели активности воспаления дыхательных путей и уровень неспецифической гиперреактивности;
- у целого ряда больных (тяжелая астма, астма с лабильным течением, высокая степень колебаний пиковой скорости выдоха — ПСВ) быстрое снижение дозы при удовлетворительном самочувствии может быть потенциально опасным в плане появления тяжелых приступов и обострения БА;
- естественно предположить, что в реальных условиях значительная часть больных будет испытывать существенные трудности в принятии решений относительно самооценки состояния и выбора дозы;
- гибкое дозирование мало применимо у пожилых больных и лиц со снижением памяти и интеллекта;
- экономические выгоды, связанные с использованием меньших доз Симбикорта, возможно, окажутся незначительными, если принять во внимание расходы на обучение больных и увеличение обращений за консультациями к лечащему врачу.

Теперь следует рассмотреть альтернативную стратегию терапии БА. Речь пойдет о стратегии достижения полного контроля над астмой. Цель достижения полного контроля над БА (т. е. когда полностью отсутствуют любые симптомы астмы, ночные пробуждения, обострения, потребность в препаратах "скорой помощи", обращения за неотложной помощью, побочные эффекты терапии, требующие ее коррекции, а утренние значения ПСВ > 80 %<sub>долж.</sub>, причем все эти критерии сохраняются в течение 7 из 8 последовательных недель) при использовании Серетиды впервые была поставлена в исследовании *GOAL (The Gaining Optimal Asthma Control Study)* [12, 5]. В это исследование были включены больные с различной тяжестью течения БА. В ходе исследования продолжительностью 1 год доза Серетиды увеличивалась до тех пор, пока не был достигнут полный контроль над астмой или максимальная доза препарата (1 000 / 100 мкг / сут.). При отсутствии полного контроля через 52 нед. лечение дополняли ГКС внутрь (преднизолон по 0,5 мг / кг / сут.) в течение 10 дней.

Главным выводом из этого исследования является то, что полный контроль над астмой в принципе достижим для большого числа больных. Так, среди пациентов, которые до исследования получали

средние дозы ИГКС, полный контроль был достигнут в 29 % случаев, у больных, получавших до исследования низкие дозы ГКС, — в 44 % случаев, а среди пациентов, которые ранее не получали ГКС, — в 50 % случаев (в реальной клинической практике даже менее высокий уровень контроля, определенный руководством *GINA*, достигается лишь у 5 % больных [4]). Причем половина этих больных достигла полного контроля уже через 21 нед. лечения.

Сравнивать данные исследования *GOAL* с результатами лечения Симбикортом невозможно, так как последний никогда не применялся для достижения полного контроля и вряд ли пригоден для этой цели, по крайней мере при тяжелом течении БА: максимальная отмеренная доза будесонида в Симбикорте — 200 мкг (что соответствует доставленной дозе 160 мкг), в то время как Серетид содержит 500 мкг отмеренной дозы флутиказона пропионата.

Как следует из сказанного, в последнее время Симбикорт и Серетид использовали в рамках противоположных стратегий терапии БА. Причем в своей нише каждый из этих препаратов отлично зарекомендовал себя, что отнюдь не облегчает для практического врача задачу выбора между 2 альтернативными стратегиями лечения и 2 комбинированными препаратами. Однако именно в последнее время появились 2 исследования, в которых эти стратегии и препараты сравнивались непосредственно.

В 1-м небольшом (658 больных) исследовании (*SUND*) *R.Aalbers et al.* сравнили терапию Симбикортом в режиме гибкого дозирования с терапией Серетидом и Симбикортом в фиксированных дозах [13]. *SUND* было многоцентровым рандомизированным сравнительным исследованием общей продолжительностью 28 нед., из которых 4 нед. составлял двойной слепой период с двойной маскировкой и 24 нед. — открытая фаза. В этом исследовании 224 больных получали Серетид Мультидиск — 250 / 50 мкг дважды в день. 2-й группе (215 больных) был назначен Симбикорт Турбухалер 200 / 6 мкг — по 2 вдоха 2 раза в день. В этих 2 группах пациенты получали исследуемые препараты в указанных (фиксированных) дозах на протяжении всех 28 нед. лечебного периода. Наконец, в 3-й группе (219 человек) пациенты в течение 4 нед. слепой фазы получали Симбикорт в фиксированной дозе — 200 / 6 мкг по 2 вдоха 2 раза в день, а затем — в течение 24 нед. открытой фазы — в режиме гибкого дозирования (от 2 до 8 инг. / сут.).

Исследование показало, что по главному критерию эффективности — процент недель с хорошо контролируемой астмой — достоверных различий между всеми 3 группами пациентов не было (Серетид — 46 %, Симбикорт фиксированное дозирование — 40 %, Симбикорт гибкое дозирование — 46 %). Вместе с тем улучшение показателя  $ОФV_1$  за период исследования оказалось более выраженным у больных, получавших Симбикорт (по сравнению с Серетидом). У больных, получавших Симбикорт в режиме гибкого дозирования, обострения БА, требующие

назначения пероральных ГКС, отмечались на 40 % реже, чем при приеме Серетида (достоверность различий  $p = 0,018$ ). Кроме того, потребность в приеме  $\beta_2$ -агонистов в качестве средств скорой помощи у больных, получавших Симбикорт, оказалась на 27 % ниже, чем в группе, получавшей лечение Серетидом.

2-е исследование — *CONCEPT* [14] — многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с двойной маскировкой исследование продолжительностью 1 год, в котором сравнивались Серетид Мультидиск в стабильной дозе и Симбикорт Турбухалер в режиме гибкого дозирования. В исследовании были включены амбулаторные пациенты, получавшие до этого комбинированную терапию ГКС (200–500 мкг / сут. в пересчете на беклометазона дипропионат) в сочетании с БАДД или монотерапию ГКС (в дозах свыше 500 до 1 000 мкг / сут.). После 2-недельного вводного периода больные, имеющие выраженность симптомов БА > 2 баллов (по балльной шкале — от 0 до 5) в течение > 4 дней из 7 последних дней вводного периода были рандомизированы в 2 группы, после чего продолжили участие в лечебном периоде исследования.

В отличие от исследования *SUND*, весь лечебный период (52 нед.) в исследовании *CONCEPT* являлся слепым и был разделен на 2 фазы (рис. 1). В течение первых 4 нед. все пациенты, независимо от группы, получали препараты в постоянной дозе: Серетид 250 / 50 мкг по 1 ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Мультидиск и плацебо по 2 ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Турбухалер; Симбикорт 200 / 6 мкг — по 2 ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Турбухалер и плацебо по 1-й ингаляции дважды в день при помощи ингалятора Мультидиск. В качестве препарата скорой помощи больные на протяжении всего исследования использовался сальбутамол в режиме "по требованию".

После первых 4 нед. лечебного периода пациенты могли продолжить участие в исследовании только в случае, если на протяжении последних 7 дней перед визитом 3 (с 3-й по 4-ю нед. исследования) они не имели ночных пробуждений из-за симптомов астмы

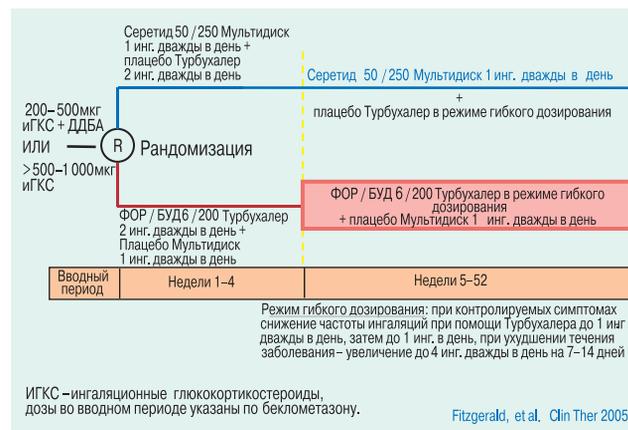


Рис. 1. Дизайн исследования *CONCEPT*

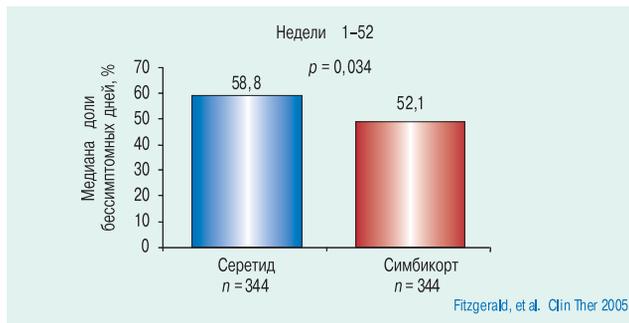


Рис. 2. Доля дней (%) без симптомов астмы за весь лечебный период

и не использовали сальбутамол для облегчения симптомов в течение > 2 дней, что оценивалось врачом-исследователем на основании дневника наблюдения, заполняемого пациентом. В противном случае пациенты исключались из исследования.

Для пациентов, продолжавших участие в исследовании в 1-й группе — начиная с 5-й недели и до 52-й — доза Серетид оставалась неизменной (500 / 100 мкг / сут.), а у больных 2-й группы доза Симбикорта гибко изменялась в зависимости от течения астмы (от 1 до 8 доз по 200 / 6 мкг / сут.).

Всего в исследование были включены 905 больных, а рандомизированы 706 пациентов. В целом между пациентами, получавшими Серетид и Симбикорт, не было значимых различий в демографических данных и исходных показателях тяжести течения астмы.

Исследование показало, что количество дней без симптомов астмы (главный критерий эффективности) в течение 52 нед. лечебного периода было значительно больше в группе, получавшей Серетид в режиме стабильного дозирования, по сравнению с гибким дозированием Симбикорта (медианы — 58,8 % и 52,1 % соответственно;  $p = 0,034$ ) (рис. 2).

В течение первых 4 нед. лечебного периода, когда пациенты обеих групп получали исследуемые препараты в режиме стабильного дозирования, доля бессимптомных дней в группах не различалась (медиана составила 25 % в обеих группах). Однако в период с

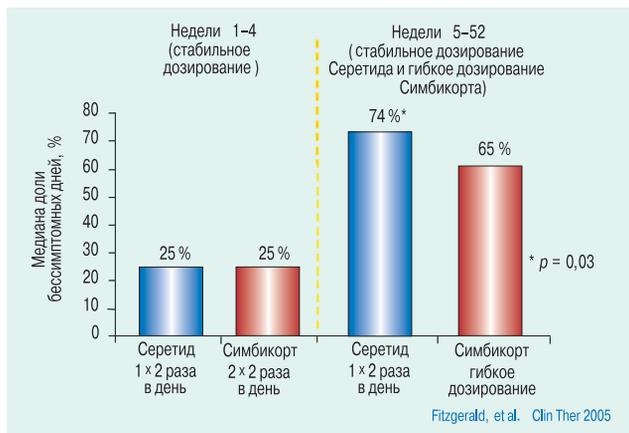


Рис. 3. Доля дней (%) без симптомов астмы в различные фазы исследования

5-й по 52-ю нед. лечебного периода доля бессимптомных дней оказалась существенно выше у пациентов, использовавших Серетид (медианы — 73,8 % и 64,9 % соответственно;  $p = 0,030$ ) (рис. 3). Разница между фармакотерапевтическими режимами в течение 52 нед. лечебного периода соответствует в среднем 24 дополнительным дням без симптомов в течение года, а различие, обнаруженное в период с 5-й по 52-ю нед. исследования, — дополнительным 32 дням без симптомов в течение года [14].

Дополнительный анализ, проведенный в группе пациентов, получавших терапию в соответствии с протоколом исследования, за 52 нед. лечебного периода, подтвердил статистически значимое различие между стабильным дозированием Серетид и гибким дозированием Симбикорта по показателю количества бессимптомных дней (медианы — 68,5 % и 51,8 % соответственно;  $p = 0,009$ ), что указывает на преимущество стабильного дозирования Серетид даже в популяции, где все пациенты строго следовали рекомендациям по гибкому дозированию Симбикорта.

У 39 пациентов (11,3 %) из группы, получавшей стабильную дозу Серетид, и у 61 пациента (17,7 %), использовавшего Симбикорт в режиме гибкого дозирования, были зарегистрированы обострения астмы. В целом при использовании стабильного дозирования Серетид было зарегистрировано на 48 % меньше обострений, в сравнении с гибким дозированием Симбикорта (50 и 96 обострений соответственно) (рис. 4). Количество обострений, потребовавших назначения пероральных ГКС, а также госпитализации или обращения за неотложной помощью, было также меньше в группе стабильного дозирования Серетид (рис. 5). Общая продолжительность применения системных кортикостероидов в группе Серетид была на 46 % меньше, чем в группе Симбикорта (301 и 559 дней соответственно;  $p = 0,026$ ).

У больных, получавших Серетид, также была выше доля (%) дней, в течение которых они не использовали сальбутамол как средство скорой помощи (с

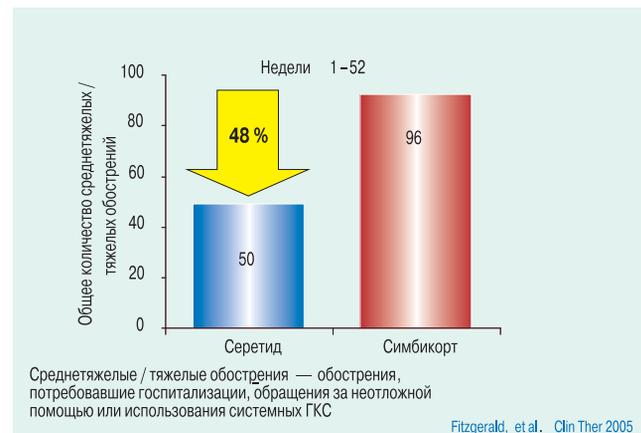


Рис. 4. Общее количество среднетяжелых / тяжелых обострений за весь лечебный период

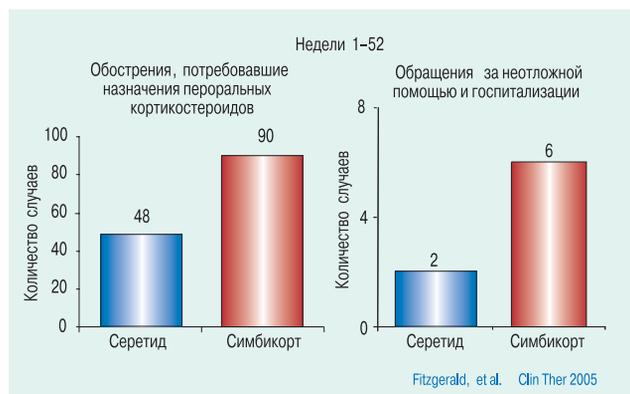


Рис. 5. Количество случаев использования пероральных ГКС, госпитализаций и обращений за неотложной помощью за весь лечебный период

1-й по 52-ю нед. исследования: медианы — 90,5 % и 85,6 % соответственно,  $p = 0,008$ ; с 5-й по 52-ю нед. исследования — медианы 94,5 % и 90,7 % соответственно,  $p = 0,008$ ). Соответственно, среднее количество случаев использования салбутамола в день в течение 52 нед. лечебного периода, в группе стабильного дозирования Серетид было достоверно ниже (рис. 6). Средняя утренняя ПСВ в течение 52 нед. лечебного периода была выше в группе Серетид (скорректированные средние: 400,1 л / мин — для Серетид, и 390,6 л / мин — для Симбикорта; скорректированное среднее различие — 9,5 л / мин; 95%-ный доверительный интервал — 2,7–16,3;  $p = 0,006$ ).

В течение 52 нед. лечебного периода доля недель хорошего контроля над астмой составила в группе Серетид 82,7 % (медиана) и 71,2 % (медиана) — в группе Симбикорта. Количество пациентов со стабильным контролем над астмой (7 и более недель хорошего контроля из 8), начиная с 5-й нед. исследования, было больше в группе Серетид (5–12-я нед. — 59,3 % и 55,9 % соответственно; 17–24-я нед. — 68,2 % и 55,0 % соответственно, 45–52-я нед. — 70,6 % и 62,7 % соответственно).

С 5-й по 52-ю нед. лечебного периода 24,1 % пациентов в группе Серетид и 41,6 % пациентов в группе Симбикорта увеличивали количество ингаляций при помощи Турбухалера до 4 дважды в день,

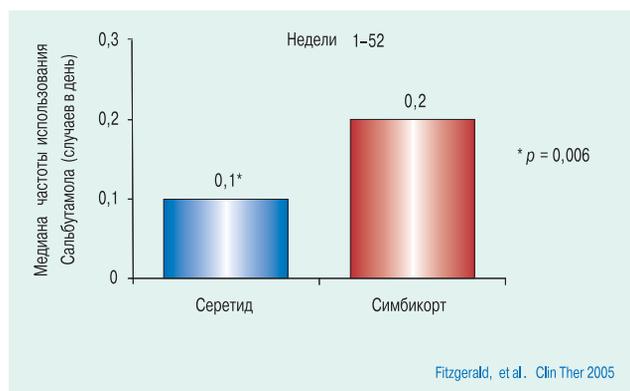


Рис. 6. Частота использования салбутамола (случаев в день) за весь лечебный период

по меньшей мере, 1 раз. Средняя продолжительность времени, в течение которого пациенты использовали Турбухалер по 4 ингаляции дважды в день в 1-й и 2-й группах, составила 5,1 дня ( $\sigma = 13,6$ ) и 10,9 дней ( $\sigma = 18,6$ ) соответственно. В течение всех 52 нед. лечебного периода средняя доза иГКС составила 463 мкг / сут. ( $\sigma = 81$ ) в группе Серетид и 480 мкг / сут. ( $\sigma = 238$ ) в группе Симбикорта. Согласно дневникам наблюдения в период времени с 5-й по 52-ю нед. пациенты, получавшие Симбикорт в режиме гибкого дозирования, использовали в среднем 1,8 ингаляций в день при помощи Турбухалера, что эквивалентно 360 мкг / сут. будесонида.

Количество нежелательных явлений было одинаковым в обеих группах, при этом частота ожидаемых нежелательных явлений, связанных с изучаемыми препаратами, составила  $< 3\%$ .

На сегодняшний день исследование *CONCEPT* является первым двойным слепым, с двойной маской исследованием, длительностью 1 год, в котором проведено сравнение эффективности стабильного дозирования Серетид и гибкого дозирования Симбикорта. В ходе этого исследования было показано, что Серетид в режиме стабильного дозирования обеспечивал большее число бессимптомных дней ( $p = 0,034$ ), дней без использования препарата скорой помощи ( $p = 0,008$ ) и лучшие показатели утренней ПСВ ( $p = 0,006$ ). Что более важно следующее: несмотря на то, что пациенты, использовавшие Симбикорт, имели возможность увеличить количество ингаляций в случае ухудшения течения астмы, применение стабильной дозы Серетид обеспечивало снижение частоты обострений почти в 2 раза.

С другой стороны, следует отметить, что больные в группе Симбикорта получали, в среднем, более низкие дозы ГКС, но при этом отмечали улучшение практически всех показателей течения БА, правда, не такое выраженное, как при лечении Серетидом. Однако, пациенты, получавшие Симбикорт в режиме гибкого дозирования, имели значительно больше обострений в сравнении с пациентами, использовавшими стабильную дозу Серетид, что свидетельствует о том, что для эффективного контроля заболевания и снижения риска развития обострений может требоваться больший объем базисной терапии, чем тот, который получали пациенты группы Симбикорта.

Подводя предварительные итоги, можно сказать, что эволюция в улучшении лечения БА привела к появлению новых стратегий терапии, которые в настоящее время проходят апробацию в клинике. На сегодняшний день позиции стратегии ступенчатого увеличения дозы представляются более прочными, благодаря результатам таких блестящих исследований, как *GOAL* и *CONCEPT*. Вместе с тем концепция гибкого дозирования также имеет много сторонников и отвечает потребностям тех больных, которые хотели бы использовать минимальные дозы иГКС, и / или пациентов, более ориентированных на прием противоастматических средств по потребности.



Вероятно, стратегия ступенчатого увеличения дозы Серетиды до достижения более высокого уровня контроля БА с последующим длительным периодом стабильного дозирования препарата найдет своих сторонников среди тех врачей и пациентов, кто имеет желание и возможности стремиться к достижению и поддержанию полного контроля над заболеванием. Те же, кто предпочитает использовать минимальную дозу иГКС, но при этом готов мириться с сохранением минимальных проявлений БА и необходимостью, в случае их нарастания, кратковременного увеличения дозы в 2–4 раза с последующим снижением, отдадут свое предпочтение гибкому дозированию Симбикорта.

## Литература

1. NHLBI / WHO Workshop Report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No. 02–3659. February 2002. 1–177.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung, and Blood Institute. Publication Number 2701. March 2001. 1–100.
3. Цой А.Н., Архипов В.В., Кепанова Е.Б. Клиническая эффективность Серетиды у больных ХОБЛ. По материалам исследования TRISTAN. Пульмонология 2003; 4: 122–124.
4. Rabe K. et al. Eur Respir J 2000;16: 802–807.
5. Цой А.Н., Архипов В.В. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL. Пульмонология 2004; 3: 92–104.
6. Данные представлены на сайтах [www.asthmaineurope.com](http://www.asthmaineurope.com) и [www.asthmainamerica.com](http://www.asthmainamerica.com)
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: 226–235.
8. Цой А.Н., Архипов В.В. Комбинированная терапия бронхиальной астмы: перспективы гибкого дозирования препарата. Журнал Consilium Medicum 2004; 6 (10): 751–754.
9. FitzGerald J.M., Sears M.R., Boulet L.P. et al. Canadian Investigators. Adjustable maintenance dosing with budesonide / formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. Can. Respir. J. 2003; 10 (8): 427–434.
10. Leuppi J.D., Salzberg M., Meyer L. et al. An individualized, adjustable maintenance regimen of budesonide/formoterol provides effective asthma symptom control at a lower overall dose than fixed dosing. Swiss. Med. Wkly 2003; 133 (21–22): 302–309.
11. Serrier P., Roche N., Pello J.Y. et al. [Control of asthma by treatment with inhaled corticosteroids and prolonged action beta 2-agonists in free or fixed combination. Results of the ALISE study] [Article in French]. Presse Med. 2003 22; 32 (11): 493–497.
12. 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.
13. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of asthma exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. Allergy Clin. Immunol. Int. — J. Wld Allergy Org. 2003; 15 (suppl. 1): 50.
14. FitzGerald J.M., Boulet L.-P., Follows R.M.A. The CONCEPT Trial: A 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol / fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol / budesonide in adults with persistent asthma. Clin. Ther. 2005; 27 (4): 393–406.

Поступила 03.06.05  
© Цой А.Н., Архипов В.В., 2005  
УДК 616.248-085.234