

34. Croom K., Goa L. Levofloxacin. A review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs* 2003; 63: 2769–2802.
35. Nightingale C., Grant E., Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (suppl. 1): 6–14.
36. Ball P. Efficacy and safety of levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review. *Curr. Ther. Res.* 2003; 64: 646–661.
37. Kahn J. Latest industry information on the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001; 47 (suppl. 3): 32–37.

Поступила 25.11.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.248-085.234

Н.П.Княжеская<sup>1</sup>, М.О.Потапова<sup>2</sup>

## ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ НАД БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ГИБКОГО ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА СИМБИКОРТ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.

Данные исследования SUND

<sup>1</sup> Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ;

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой  
Медицинского центра Управления делами Президента РФ, Москва

Отношение к бронхиальной астме (БА) как к хроническому воспалительному заболеванию с прогрессирующим течением воспалительного процесса в дыхательных путях позволяет эффективно контролировать заболевание противовоспалительными противоастматическими препаратами. Для успешного лечения и наблюдения за пациентами с БА необходимо руководствоваться планом, который состоит из 6 взаимосвязанных частей [1, 2]:

- обучение пациентов для формирования партнерских отношений с врачом;
- оценка и мониторинг степени тяжести БА путем регистрации симптомов и показателей функции внешнего дыхания;
- устранение воздействия факторов риска;
- разработка индивидуальных медикаментозных планов длительной терапии;
- разработка индивидуальных планов купирования обострений;
- обеспечение регулярного динамического наблюдения.

Оценивая предложенный план ведения пациентов с БА, можно провести аналогию с подобными программами для лечения сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и т. д. И хотя метод полного излечения БА еще не найден, у большинства больных этой патологией можно и нужно достичь контроля заболевания и удержать его.

Итак, разработка длительных стратегических планов ведения пациентов БА позволяет достигнуть контроля над заболеванием у многих больных, под которыми понимают следующее [1, 2]:

- минимальная выраженность (в идеале — отсутствие) хронических симптомов, включая ночные симптомы;

- минимальные (нечастые) обострения;
- отсутствие необходимости в скорой и неотложной помощи;
- минимальное использование  $\beta_2$ -агонистов по потребности;
- отсутствие ограничений физической активности;
- нормальные или близкие к нормальным показатели функции внешнего дыхания (ФВД);
- суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) не более 20 %;
- минимальные (в идеале — отсутствие) побочные эффекты лекарственных препаратов.

Если поставлены такие задачи, то их можно решить. Как же это сделать? Прежде всего следует правильно определить тяжесть течения БА на основании степени выраженности воспалительного процесса в бронхиальном дереве и подобрать базисное противоастматическое лечение, а также объяснить пациенту необходимость регулярного мониторингирования ПСВ [3]. Невозможно достичь оптимального контроля над БА, не проводя постоянного наблюдения за симптомами БА, показателями ПСВ, частотой использования симптоматических препаратов [3–6].

Тем не менее лишь у 5 % пациентов с БА удается достичь полного контроля над заболеванием [7]. Довольно большой проблемой, затрудняющей выполнение этой задачи, является низкий уровень приверженности пациентов терапии ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами (иГКС). Во-первых, пациенты считают, что их заболевание находится в той стадии, на которой можно еще не принимать иГКС. Зачастую и врачи, не занимающиеся лечением БА, отговаривают пациентов от приема базисных ингаляционных препаратов, в т. ч. иГКС. Нередко

пациенты и даже врачи отождествляют осложнения от длительного приема системных кортикостероидов и осложнения иГКС, путают понятия "поддерживающая терапия для контроля заболевания" и "привыкание к лекарственным препаратам". Кроме того, многие пациенты пытаются использовать иГКС для купирования симптомов астмы и, не получая желаемого эффекта, считают их неэффективными. Таким образом, неправильная тактика лечения БА приводит к увеличению симптомов заболевания, снижению качества жизни, а также приводит к развитию толерантности к лекарственным препаратам и, соответственно, к увеличению их использования.

Практически все пациенты с БА охотно используют  $\beta_2$ -агонисты короткого действия по потребности. Современные клинические руководства рекомендуют назначение иГКС при использовании препаратов по потребности более 4 раз в неделю. К сожалению, врачи нередко забывают об этом и не настаивают на регулярном приеме иГКС.

Несмотря на то, что большинство пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА принимают иГКС, достичь желаемого контроля над заболеванием нередко не удается.

Увеличение дозы иГКС не приводит к значительному улучшению контроля над течением БА. И этот результат не является неожиданным. Поскольку у кортикостероидов кривая "доза-ответ" относительно плоская, наращивание доз до сверхвысоких редко приводит к возрастанию их эффективности [8].

Значительным шагом вперед в лечении БА явилось открытие, что добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия к терапии низкими дозами иГКС обеспечивает более эффективный контроль над астмой, чем монотерапия более высокими дозами иГКС (уровень доказательства А). К этому выводу привели данные многочисленных клинических исследований, в т. ч. *FACET*, *Zetterström et al.*, *OPTIMA* и др. [9–15]. Таким образом, комбинация иГКС плюс ингаляционный  $\beta_2$ -агонист длительного действия в настоящее время является основой терапии БА у взрослых со среднетяжелым и тяжелым течением и у детей с тяжелым течением заболевания. Следует рассматривать данные классы препаратов (иГКС и  $\beta_2$ -агонисты длительного действия) как синергисты, что обусловлено их комплементарным воздействием на молекулярном и рецепторном уровнях [10]. Контролируемые исследования также показали, что введение иГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в виде комбинированного препарата столь же эффективно, как и раздельное введение каждого из них (уровень доказательности В) [1]. Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают комплайнс, обеспечивают одновременное введение  $\beta_2$ -агониста и иГКС [16]. В настоящее время существуют 2 препарата с фиксированными комбинациями: флутиказон пропионат + сальметерол (Серетид) и будесонид + формотерол (Симбикорт). Клинические исследования, проведенные с препаратом Серетид,

доказали его высокую эффективность, кроме того, эффективность препарата при БА была выше, чем у его компонентов, назначаемых по отдельности [16]. Назначается 2 раза в сутки в качестве препарата для базисной терапии в фиксированных дозах.

Однако, несмотря на внедрение в клиническую практику современных рекомендаций по лечению и профилактике БА, многие пациенты все еще продолжают испытывать симптомы и переносят обострения заболевания, что обусловлено вариабельностью воспаления дыхательных путей, свойственной БА. Таким образом, пока не устранены периоды обострения и у пациента наблюдаются симптомы, нельзя говорить о достижении оптимального контроля над астмой. Желательно добиться выполнения этих задач при наименьшем возможном уровне лекарственной нагрузки.

В этом смысле особый интерес приобретает фиксированные комбинации формотерол/будесонид (Симбикорт). Важной особенностью Симбикорта является его способность быть не только базисным препаратом для контроля БА, но также оказывать немедленное купирование симптомов, что обусловлено, прежде всего, свойствами формотерола, который оказывает бронходилатационный эффект уже на 1-й мин, а продолжительность его действия составляет 12 ч. Кроме того, формотерол обладает дозозависимым эффектом, что обеспечивает возможность его эффективного многократного приема [17–19].

Вследствие этого международные руководства рекомендуют гибкий подход к терапии, позволяющий увеличивать дозы иГКС при ухудшении контроля над астмой и уменьшения их дозы при улучшении состояния [18, 20, 21].

Возможность самоконтроля заболевания, включающая в себя установление партнерства между врачом и пациентом при руководстве врача, находит все большую поддержку. Исследования показали, что составление плана действий при астме оказывает положительное влияние на контроль заболевания, при этом минимизируя как общий объем получаемой терапии, так и необходимость в применении пероральных стероидов [5, 22, 23]. Положительный эффект повышения доз иГКС (будесонида) при ухудшении течения БА был продемонстрирован в исследовании *Foressi et al.* В этом исследовании впервые было показано, что гибкое дозирование поддерживающей терапии будесонидом обеспечивает такой же контроль заболевания, как и терапия фиксированными средними дозами при меньшей суммарной дозе иГКС [24].

Проведенный анализ дневников самоконтроля позволил заключить, что в какие-то периоды времени пациенты получают недостаточный или избыточный объем терапии на фоне фиксированных доз препаратов (ФД). Другой важной проблемой любого режима ФД является то, что, если при стойком ухудшении симптомов применяются только  $\beta_2$ -агонисты короткого действия при отсрочке противовоспалительной терапии, это приводит к увеличению возможности развития обострения БА [23].

Следует отметить, что для увеличения при необходимости дозы иГКС в комбинации сальметерол/флутиказон следует использовать отдельный дополнительный ингалятор, т. к. у сальметерола кривая "доза-ответ" при дозах свыше 100 мкг относительно плоская [25]. Однако дозировку будесонида/формотерола в едином ингаляторе можно варьировать, используя от 1 до 4 ингаляций 2 раза в день, что делает его пригодным для применения в режиме гибкого дозирования поддерживающей терапии (ГДПТ) с использованием плана самоведения под руководством врача [18, 20, 21, 26–29]. Общие суточные дозы будесонида и формотерола при 1–8 ингаляциях в сутки не превышают максимальных суточных доз, разрешенных к применению.

В открытых исследованиях было показано, что гибкое дозирование поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом привело к значимому сокращению числа тяжелых обострений, несмотря на то, что объем терапии был на 40 % ниже, по сравнению с получавшими фиксированные дозы будесонида/формотерола [25, 26, 29]. Уменьшение суммарной лекарственной нагрузки представляется особенно важным для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, использующих более высокие дозы препаратов. Кроме того, применение будесонида/формотерола в режиме ГДПТ приводит к меньшим затратам на лечение, чем в режиме ФД, что делает этот подход к терапии экономически эффективным [30].

Изучение преимуществ гибкого дозирования на фоне поддерживающей терапии будесонидом/формотеролом и использования фиксированных доз как будесонида/формотерола, так и сальметерола/флутиказона, было проведено в ходе 7-месячного исследования *SUND* [31, 32]. Гипотеза состояла в том, чтобы определить, является ли гибкое дозирование с помощью комбинированного ингалятора более эффективным, по сравнению с режимом ФД.

Дизайн исследования *SUND* — рандомизированное, двойное слепое исследование с открытой фазой в параллельных группах. Проводилось в амбулаторных условиях в 93 центрах 6 стран (Дания, Финляндия, Германия, Норвегия, Швеция и Нидерланды). Оно состояло из 3 периодов лечения: вводного, двойного слепого и открытой фазы (рис. 1).

В исследование были включены 1 044 наблюдающихся амбулаторно пациента — мужчины и женщины в возрасте старше 12 лет с верифицированным диагнозом БА, длительностью заболевания не менее 6 мес. и с объемом форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) > 50 % от должных величин. До включения в исследование все пациенты получали базисную терапию любым иГКС в течение 3 и более мес., причем суточные дозы не изменялись в течение последнего месяца и составляли 500–1 200 мкг/сут. В критерии исключения входили инфекции дыхательных путей в течение месяца перед исследованием, курение в анамнезе > 10 пачко-лет, применение системных кортикостероидов в течение 1 мес. перед исследованием и на-

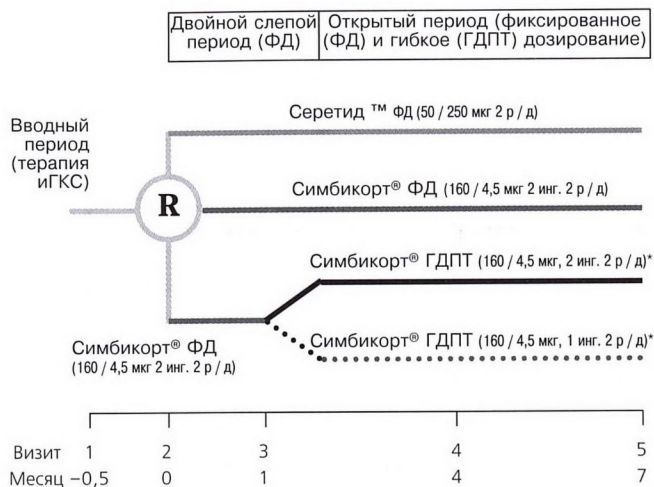


Рис. 1. Дизайн исследования *SUND* [31]

Все пациенты в течение исследования получали тербуталин по потребности.

\* — плюс временное повышение доз до 4 x 160 / 4,5 мкг 2 р/д при ухудшении астмы; инг. — ингаляция; 2 р / д — 2 раза в день.

личие других значимых заболеваний, которые, по мнению врача, могли представлять риск для пациента или повлиять на результаты исследования. Во время исследования было запрещено использование следующих препаратов: ингаляционных кромонов, антилейкотриеновых препаратов, любых  $\beta_2$ -агонистов (кроме исследуемых препаратов), ксантинов, любых  $\beta$ -блокаторов (включая глазные капли), а также ингаляционных антихолинэргических препаратов.

Во время открытого вводного периода продолжительностью 10–14 дней все пациенты продолжали терапию иГКС в тех же дозах, что и перед включением в исследование; а в качестве препарата для облегчения симптомов использовался по потребности тербуталин сульфат (0,5 мг) или сальбутамол (по желанию пациента). Вводный период требовался для подтверждения того, что пациент нуждается в дополнительной терапии симпатомиметиками.

Затем пациенты были рандомизированы в одну из 3 групп: будесонид/формотерол ФД (Симбикорт 160/4,5 мкг), будесонид/формотерол ГДПТ (Симбикорт 160/4,5 мкг) или сальметерол/флутиказон ФД (Серетид Мультидиск 50/250 мкг). В течение двойного слепого периода длительностью 1 мес. пациенты из групп будесонида/формотерола ФД и ГДПТ получали будесонид/формотерол в ФД (160/4,5 мкг, по 2 ингаляции 2 раза в день; общая суточная доза — 640/18 мкг). Пациенты группы сальметерола/флутиказона ФД получали стандартные дозы сальметерола/флутиказона (50/250 мкг, по одной ингаляции 2 раза в день; общая суточная доза — 100/500 мкг). В течение всего исследования все пациенты применяли тербуталин (или, по желанию, сальбутамол) по потребности в качестве препарата для облегчения симптомов.

После окончания слепого периода в течение 6-месячной открытой фазы пациенты групп ФД будесони-

# Гармония в единстве

- быстрое облегчение симптоматики в течение 1-3 минут
- длительный контроль заболевания
- гибкость дозирования с помощью одного и того же ингалятора
- возможность однократного приема
- повышение приверженности к терапии ингаляционными кортикостероидами
- эффективная и удобная система доставки - Турбухалер



**СИМБИКОРТ®**  
будесонид/формотерол  
**ТУРБУХАЛЕР®**

## СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Симбикорт® Турбухалер®  
Порошок для ингаляций  
160/4,5 мкг / доза

**СОСТАВ:** Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мунштука) содержит активные компоненты: будесонид 160 микrogramм и формотерол фумарат дигидрат 4,5 микrogramм. Дополнительные ингредиенты: моногидрат лактозы.

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микrogramм/ингаляция доставляет такое же количество будесонида и формотерола, как и соответствующие монопрепараты в Турбухалерах, т.е. будесонида 200 микrogramм/ингаляция (отмеренная доза) и формотерола 6 микrogramм/ингаляция (отмеренная доза), соответствующая доза формотерола указана на этикетке как 4,5 микrogramм/ингаляция (доставленная доза).

**ПОКАЗАНИЯ:** Симбикорт Турбухалер показан для терапии бронхиальной астмы в тех случаях, когда клинически обосновано использование комбинации препаратов (ингаляционный кортикостероид и  $\beta_2$ -агонист длительного действия), а именно: пациентам, состояние которых недостаточно контролируется приемом ингаляционных кортикостероидов и ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия, используемых в качестве препаратов неотложной помощи "по необходимости" а также пациентам, состояние которых уже адекватно контролируется ингаляционными кортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия.

**РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ:** Взрослые и подростки (12 лет и старше)

Симбикорт Турбухалер 160/4,5 микrogramм/доза: 1-2 ингаляции два раза в день.

В повседневной практике после достижения оптимального контроля симптомов бронхиальной астмы на фоне приема препарата два раза в день, возможно снижение дозы до наименьшей эффективной, вплоть до приема один раз в день.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Так как Симбикорт Турбухалер содержит будесонид и формотерол, можно ожидать такие же побочные эффекты, которые отмечают в случае использования этих препаратов в отдельности. На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для  $\beta_2$ -агонистов нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение. Эти симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней лечения.

**ФОРМА ВЫПУСКА:** Турбухалер, ингалятор сухого порошка, содержащий 60 доз препарата, упакован в картонную коробку.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании:

АстраЗенека

113054 Москва, Павелецкая пл. 2, стр. 1. Тел: (095) 799 56 99 Факс: (095) 799 56 98

да/формотерола и сальметерола/флутиказона продолжали получать стандартную терапию. Пациентов из группы будесонида/формотерола ГДПТ проинструктировали применять 1 или 2 ингаляции 2 раза в день с увеличением дозы до 4 ингаляций 2 раза в день, в зависимости от уровня контроля заболевания. Ухудшение определялось как 2 последовательных дня с использованием препарата для облегчения симптомов > 3 раз в день или с ночными пробуждениями из-за БА (табл.). Дневники пациентов, рандомизированных в группу будесонида/формотерола ГДПТ, проверялись врачом-исследователем по истечении 1 мес. двойного слепого периода и во время открытой фазы. Пациентам с хорошим контролем заболевания, у которых течение БА соответствовало критериям (подробнее в таблице), в конце двойного слепого периода объем поддерживающей терапии был уменьшен ("ступень вниз") до 1 ингаляции 2 раза в день. У пациентов, не отвечающих этим критериям, минимальный объем терапии составлял 2 ингаляции 2 раза в день до конца исследования. Пациенты группы будесонида/формотерола ГДПТ были проинструктированы временно повышать поддерживающую дозу (1 или 2 ингаляции) до 4 ингаляций 2 раза в день на срок 7–14 дней при недостаточном контроле заболевания (как оговорено в таблице), при этом не требовалось консультироваться с врачом-исследователем.

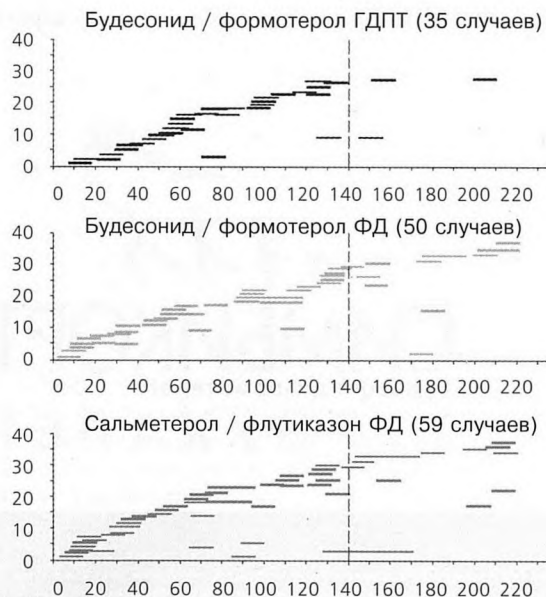


Рис. 2. Частота возникновения обострений по времени для отдельных пациентов

На оси X представлено время в днях, а каждый номер на оси Y показывает конкретного пациента. Каждая отдельная линия представляет 1 обострение у 1 пациента. Обострения длительностью > 10 дней расценивались как повторное событие. Пациенты с числом обострений > 1 показаны с помощью прерывистой или расширенной линии на том же горизонтальном уровне. Пунктирная вертикальная линия проведена, чтобы подчеркнуть различия в частоте обострений в последние 100 дней лечения.

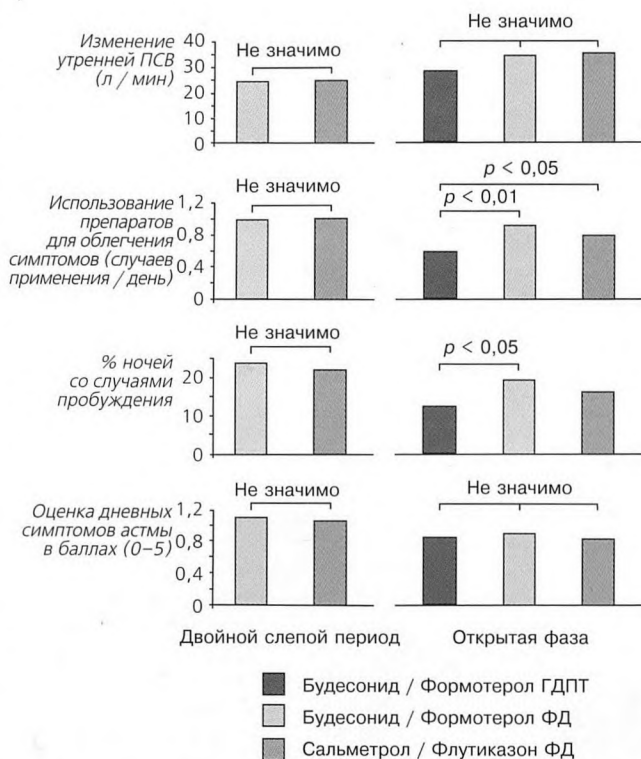


Рис. 3. Параметры дневников пациентов, получавших будесонид / формотерол (160 / 4,5 мкг, по 1–4 инг. 2 раза в день) в режиме ГДПТ, терапии ФД (160 / 4,5 мкг, по 2 инг. 2 раза в день) или сальметеролом / флутиказоном (50 / 250 мкг, по 1 инг. 2 раза в день) ФД

В течение 1 мес. двойного слепого периода группы будесонида / формотерола ГДПТ и ФД получали по 2 инг. 2 раза в день (данные были объединены для анализа и представления). ПСВ — пиковая скорость выдоха.

## Результаты и обсуждение

После 1 мес. слепого периода улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub> в группе будесонида/формотерола было значительно более выраженным, чем в группе сальметерола/флутиказона ФД, и оно сохранялось весь период исследования. Никаких других различий между группами будесонида/формотерола ФД и сальметерола/флутиказона после 1 мес. слепого периода и 6 мес. терапии фиксированными дозами не наблюдалось.

У пациентов в группе будесонида/формотерола ГДПТ было отмечено меньше число обострений БА, чем в группах будесонида/формотерола ФД (на 32 %) или сальметерола/флутиказона (на 40 %) (рис. 2), а также уменьшение использования препаратов по потребности (рис. 3). Следует отметить, что в группе будесонида/формотерола ГДПТ не только значительно уменьшилась частота обострений, и этот эффект стал более выраженным и сохранялся со временем.

Также значительно сократилось число ночных пробуждений после перехода с режима ФД на режим ГДПТ при терапии будесонидом/формотеролом в течение 6-месячного открытого периода. Другие показатели эффективности (показатели утренней ПСВ, оценка дневных симптомов) были сравнимы между группами в течение всего открытого периода (рис. 3).

**Критерии гибкого дозирования в открытой фазе исследования для пациентов группы будесонида / формотерола ГДПТ**

| Коррекция дозы                                                                                                                                                | Критерии                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| "Ступень вниз": снижение объема терапии до 1 инг. 2 раза в день (возможна только в конце двойного слепого периода после консультации с врачом-исследователем) | В течение последних 7 дней двойного слепого периода: не более 1 случая* применения препарата для облегчения симптомов не более чем в 2 из дней, и отсутствие ночных пробуждений из-за БА |
| "Ступень вверх": увеличение объема терапии до 4 инг. 2 раза в день в течение 7–14 дней**                                                                      | > 3 случаев а применения препарата для облегчения симптомов / день в течение 2 последовательных дней или ночное пробуждение из-за БА в течение 2 последовательных дней                   |

Примечание: \* — случай применения составлял использование > 1 инг. одновременно, не дожидаясь максимального эффекта каждой ингаляции; \*\* — пациенты возвращались к прежним дозам терапии, если использование препарата для облегчения симптомов составляло < 1 случая / день в течение 2 последовательных дней, и не было ночных пробуждений.

Важно отметить, что 45 % пациентов (95 из 211) в группе будесонида/формотерола ГДПТ достигли удовлетворительного контроля БА после 1 мес. двойного слепого периода, что служило основанием снижения объема поддерживающей терапии с 2 до 1 ингаляции 2 раза в день в 6-месячной открытой фазе исследования. Большинство пациентов, которым потребовалось временное увеличение объема терапии, восстановили контроль астмы в течение 7 дней (67 % из всех периодов "ступень вверх").

### Выводы

Симбикорт в ФД 160/4,5 мкг по ингаляции 2 раза в день показал сходную эффективность с Серетидом 50/250 мкг 2 раза в день.

В группе Симбикорта ФД отмечались более высокие показатели ОФВ<sub>1</sub>.

По другим оцениваемым параметрам эффект в группах ФД был сходным.

При гибком дозировании Симбикорта, по сравнению с ФД Серетида и Симбикорта:

- на 40 % уменьшилось количество тяжелых обострений;
- равный контроль над БА достигался с помощью меньших доз препарата;
- уменьшилось использования препаратов по потребности.

Полученные данные исследования SUND показали, что улучшения контроля над БА можно достичь, используя схемы ГДПТ. Однако следует помнить, что применение ГДПТ возможно только том случае, если у пациентов установились доверительные партнерские отношения с врачом и есть уверенность, что пациент будет строго следовать разработанному плану терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.

2. Чучалин А.Г. (ред.). Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Атмосфера; 2002.
3. Haughney J., Barnes G., Partridge M. Living and breathing — a national survey of patients' views of asthma and its treatment. *Thorax* 2001; 56 (suppl. III): S51.
4. Charlton I., Charlton G., Broomfield J., Mullee M.A. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *Br. Med. J.* 1990; 301: 1355–1359.
5. Gibson P.G., Coughlan J., Wilson A.J. et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane library*. Oxford: The Cochrane Library; 2003; Issue 4.
6. Lahdensuo A., Hahtela T., Herrala J. et al. Randomised comparison of guided self-management and traditional treatment of asthma over one year. *Br. Med. J.* 1996; 312: 748–752.
7. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
8. Bowler S. Inhaled steroids in asthma. Should the dose be reduced? *Aus Fam. Physic* 2002; 31 (8): 746–748.
9. Barnes P.J., O'Byrne P.M., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomised trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
10. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
11. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing ICS. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
12. 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.
13. Pauwels P.A., Lofdahl C.-G., Postma D.S. 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.
14. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1481–1488.
15. Zetterstrom O., Buhl R., Mellem H. et al. Symbicort® (budesonide and formoterol in a single inhaler) improves asthma control in adults: a randomized controlled study. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 262–268.

16. Chapman K.R., Ringdal N., Backer V. et al. Salmeterol and fluticasone propionate (50/250 mcg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers. Can. Respir. J. 1999; 6: 45–51.
17. Balanag V.M., Yunus F., Yang P.-C., Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler is as effective and well tolerated as salbutamol in relieving acute asthma in adults and adolescents. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 445s. [Abstr. No. P2836].
18. Gustafsson D., Olsson P., Stallberg B. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing and fixed dosing in adolescents with asthma: a Swedish study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 258s. [Abstr. No. P1697].
19. 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; 160:244–249.
20. 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: 302–309.
21. Sears M.R., McOvor A., Becker A. et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing effectively improves asthma symptom severity: a multicentre Canadian study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 258s. [Abstr. No. P1695].
22. FitzGerald J.M., Chung K., Lee J. Randomised, controlled, multi-centre study to compare double-dose versus maintenance dose of inhaled corticosteroids (ICS) during asthma exacerbations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: A187
23. FitzGerald M.J., Sears M.R., Boulet L.-P. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with fixed dosing. A 5-month multicentre Canadian study. Can. Respir. J. 2003; 10 (in press).
24. 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.
25. Ringdal N., Chuchalin A., Chovan L. et al. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide™ (50/250mcg bd Diskus™ versus formoterol (12 mcg bd) and budesonide (800 mcg bd) given concurrently (both via Turbuhaler™) in patients with moderate-to-severe asthma. Respir. Med. 2002; 96: 851–861.
26. Moretti A.M., Canonica G.W., Sanguinetti C.M. et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol controls asthma symptom severity and maintains lung function with a lower overall dose than fixed dosing: results of an Italian study. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 259s. [Abstr. No. P1703].
27. Olsson P., Karlsson G., Ekstrom T., Lindarck N. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler reduces costs compared with a conventional fixed dosing regimen. Eur. Respir. J. 2003; 22 (suppl. 45): 411s. [Abstr. No. P2643].
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: 656–661.
29. Van der Woude H.J., Boersma M., Bergqvist P.B.F. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler rapidly relieves methacholine-induced moderate-to-severe bronchoconstriction. Pulm. Pharmacol. Ther. 2004 (in press).
30. Liljas B., Lahdensuo A. Is asthma self-management cost-effective? Patient Educ. Couns. 1997; 32 (suppl. 1): S97–S104.
31. Aalbers R., Backer V., Kava T. T. K. et al. Adjustable dosing with budesonide/formoterol reduces the rate of exacerbations compared with fixed dosing salmeterol/fluticasone. Allergy Clin. Immunol. Int. — J. Wild Allergy Org. 2003; 15 (suppl. 1): 50. [Abstr. and poster].
32. Aalbers R., Backer V., Kava T.T.K. et al. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20 (2): 225–240.

Поступила 08.12.04

Уважаемые читатели!

В номере 4 за 2004 год журнала "Пульмонология" была допущена опечатка в статье А.Н.Цой, В.В.Архипова "Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? Исследование GOAL", с. 96, рис. 3.

Приносим свои извинения читателям и авторам публикации и обращаем ваше внимание на правильный вариант рис. 3.

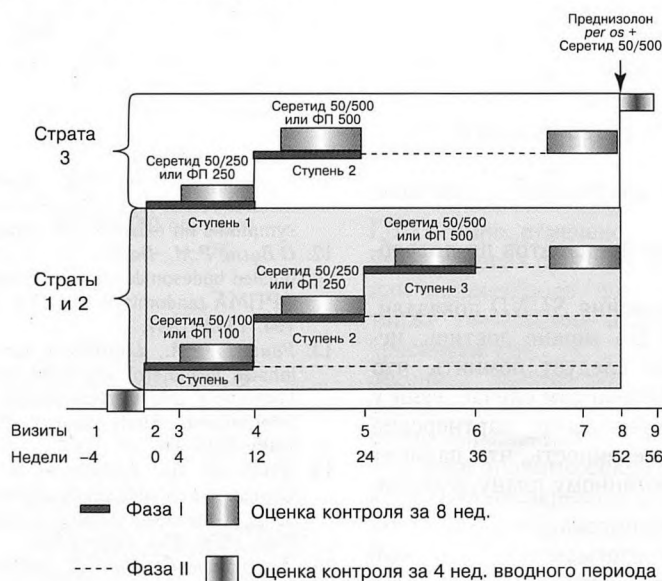


Рис. 3. Схема исследования GOAL [19, 20]

ФП — флутиказона пропионат