

## Выбор фармакотерапии тяжелой бронхиальной астмы

F.I.Petrovsky, L.M.Ogorodova

### Choice of pharmacotherapy in severe asthma

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее клинически значимых и распространенных заболеваний. У большинства пациентов ее течение легкое или среднетяжелое, однако у значительной части (10–20 %) диагностируется тяжелое или терапевтически резистентное заболевание [1, 2]. Чем тяжелее БА, тем больше ее негативное влияние на самого пациента, членов семьи и общество в целом. С увеличением тяжести заболевания растут и затраты на применение большого количества препаратов в высоких дозах, частые госпитализации, обращения за неотложной помощью и т. д. [3, 4]. Несмотря на успехи фармакотерапии и выявление многих ключевых механизмов данной патологии, тяжелая форма БА остается наименее изученной [1, 3, 4]. При том, что тяжелая БА является самой проблемной и на ее долю приходится до 80 % расходов, связанных с лечением, до настоящего времени лишь очень небольшое количество клинических исследований было посвящено этой форме заболевания. Неудивительно, что руководство GINA выделяет тяжелую БА в качестве одного из направлений наиболее актуальных исследований [5].

Клиническая характеристика тяжелой БА у взрослых описана в нескольких когортных исследованиях, одно из которых было проведено в России [3, 4, 6–8]. В каждом из них получены сходные данные, свидетельствующие о том, что данная форма отличается высокой частотой симптомов, сниженной функцией легких, частыми обострениями и обращениями за неотложной помощью, причем на фоне применения высоких доз ингаляционных

глюкокортикостероидов (иГКС), зачастую в комбинации с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) (табл. 1). В рамках российского исследования НАБАТ было проведено сравнение течения БА на фоне различных вариантов терапии [7, 9]. При применении иГКС / ДДБА меньше были количество госпитализаций и их продолжительность (в сравнении с монотерапией иГКС), пациенты реже обращались к врачу из-за ухудшения течения БА и ночных пробуждений; при этом использовались более низкие дозы иГКС [7, 9]. Необходимо отметить, что это преимущество было очень незначительным, и в целом БА оставалась неконтролируемой (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) – 70 %<sub>долж.</sub>, 30 дней приема системных кортикостероидов в течение последнего года, пробуждения почти каждую ночь). Это реальная клиническая практика, которая, к сожалению, существенно отличается от рекомендуемого стандарта. Так, в российской популяции пациентов с тяжелой БА значительная их часть не имели письменного плана действий, не мониторировали течение заболевания [7, 9]. Однако основной проблемой, по всей видимости, является то, что больные получают лечение нерегулярно из-за высокой стоимости средств базисной терапии [7, 9].

Вместе с тем, результаты ряда исследований убедительно свидетельствуют о том, что течение тяжелой БА может быть улучшено, более того, как будет описано ниже, современные препараты базисной терапии позволяют не только снижать частоту симптомов, но также весьма эффективно предотвращать обострения.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных тяжелой БА в когортных исследованиях и пациентов, включенных в обсервационные клинические исследования эффективности комбинированных препаратов

Показатель	Исследования						
	А.Г.Чучалин и др., 2005 г. [7]	S.T.Holgate et al., 2003 г. (ENFUMOSA) [3]	H.A.Jenkins et al., 2003 г. [8]	Р.С.Фассахов и др. (ГРОЗА) [6]	E.D.Bateman et al., 2004 г. (GOAL) [10]	J.Bousquet et al., 2007 г. [11]	K.F.Rabe et al., 2006 г. (SMILE) [13]
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	68	72	57	70	75–76*	70–71*	72
Доза иГКС, мкг в сутки	1 062	1 773 (медиана)	1 178	793	от 500 до 1 000	705–720*	751–758*
Доля больных, получавших ДДБА	30	96	80	0	0	54–56	59
Доля больных, получавших СКС	38	33	80	100	0	0	0

Примечание: \* – в разных группах.

Эта обзорная статья основана на анализе данных нескольких клинических исследований, в которых изучались эффекты современных комбинированных средств базисной терапии, а популяции участвовавших больных ближе всего соответствуют описанным в когортных исследованиях (табл. 1) [3, 6–8].

Целью исследования ГРОЗА явилась оценка того, у какой доли больных с гормонально зависимой БА возможна отмена системных кортикостероидов при применении монотерапии флутиказона пропионатом (ФП) и комбинированной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом (САЛ / ФП) в высоких дозах (1 000 мкг/сут и 100 / 1 000 мкг/сут соответственно) [6]. Несмотря на то, что до включения в исследование большинство (85 %) пациентов получали в дополнение к системным кортикостероидам ингаляционные препараты, назначение ФП или САЛ / ФП сопровождалось значительным улучшением как клинических, так и функциональных показателей. Было установлено, что использование как монотерапии, так и комбинированного препарата сопровождается улучшением ОФВ<sub>1</sub> (до 78,3 %<sub>долж.</sub> в группе САЛ / ФП), значительным снижением выраженности ночных и дневных симптомов, а также двукратным и более уменьшением потребности в применении препарата скорой помощи (в 3 раза меньшим по сравнению с исходным в группе САЛ / ФП) [6]. Продолжительность лечебного периода в этом исследовании составила примерно полгода (24 недели); за это время у 1/2 больных в группе САЛ / ФП удалось полностью отменить системные кортикостероиды, а среди получавших монотерапию — у 1/3 [6]. У остальных пациентов доза системных кортикостероидов была многократно снижена. Из результатов этой работы следует, что при адекватной фармакотерапии течение тяжелой БА может быть значительно улучшено даже у больных, получающих системные кортикостероиды. Более того, высокие результаты терапии возможны при применении монотерапии иГКС.

Пациенты, участвовавшие в исследовании GOAL, были стратифицированы в 3 группы в соответствии

с объемом терапии (следовательно, и со степенью тяжести), которую они получали до этапа включения [10]. Третью страту составили больные, получавшие от 500 до 1 000 мкг беклометазона дипропионата или эквивалент (средние дозы) [10]. Исходное значение ОФВ<sub>1</sub> в этой группе и его стандартное отклонение свидетельствуют, что у значительного количества пациентов в ней течение заболевания было тяжелым, поэтому полученные данные могут быть с определенной осторожностью экстраполированы на всю популяцию "тяжелых" больных. Было установлено, что хороший контроль БА (соответствующий определению, приведенному в рекомендациях GINA 2002 г.) в течение года терапии был достигнут более чем у 60 % пациентов, получавших комбинированный препарат [10]. Результаты монотерапии иГКС также были весьма значительны (хороший контроль у 47 % больных) [10]. У подавляющего большинства пациентов контроль удавалось поддерживать до окончания исследования. Очень важным достижением терапии было снижение частоты тяжелых обострений (потребовавших назначения пероральных стероидов, госпитализаций или обращений за неотложной помощью; здесь и далее в тексте частота обострений приводится в пересчете на пациента в год). В 3-й страте среди получавших САЛ / ФП этот показатель уменьшился более чем в 2 раза (с 0,7 до 0,27), а при монотерапии ФП — почти в 2 раза (с 0,7 до 0,37) [10]. При анализе данных только за 2-ю фазу исследования (пациенты продолжали получать терапию в дозе, при которой был достигнут полный контроль, или максимальной) частота обострений была еще ниже: 0,2 и 0,3 при применении САЛ / ФП и ФП соответственно.

Для оценки эффективности стратегии SMART (применение ФОР / БУД для базисной и симптоматической терапии) при неконтролируемой БА на фоне использования средних / высоких доз иГКС в качестве монотерапии или в сочетании с ДДБА было проведено рандомизированное двойное слепое исследование, в котором больные получали формотерол / будесонид (ФОР / БУД) 4,5 / 160 мкг по

**Таблица 2**  
**Частота тяжелых обострений БА (в пересчете на 1 пациента в год) при различных вариантах комбинированной фармакотерапии**

Показатели	Исследования						
	E.D. Bateman et al., 2004 г. (GOAL, 3-я страта) [10]		J. Bousquet et al., 2007 г. [11]		K.F. Rabe et al., 2006 г. (SMILE) [13]		
	САЛ / ФП	ФП	ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг по 2 ингаляции 2 раза в день + ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг по требованию	САЛ / ФП 50 / 500 мкг 2 раза в день + тербуталин по требованию	ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг 2 раза в день + ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг по требованию	ФОР / БУД 4,5 / 60 мкг 12 раза в день + ФОР 4,5 мкг по требованию	ФОР / БУД 4,5 / 160 мкг 2 раза в день + тербуталин по требованию
Период исследования	12 месяцев		6 месяцев		12 мес		
Исходная частота обострений	0,7	0,7	1,8	1,9	≥ 2*	≥ 2*	≥ 2*
Достигнутая частота обострений	0,27	0,37	0,25	0,31	0,19	0,29	0,37

Примечание: \* – согласно критериям включения больные должны были иметь более 1 тяжелого обострения в течение предшествующих 12 месяцев.

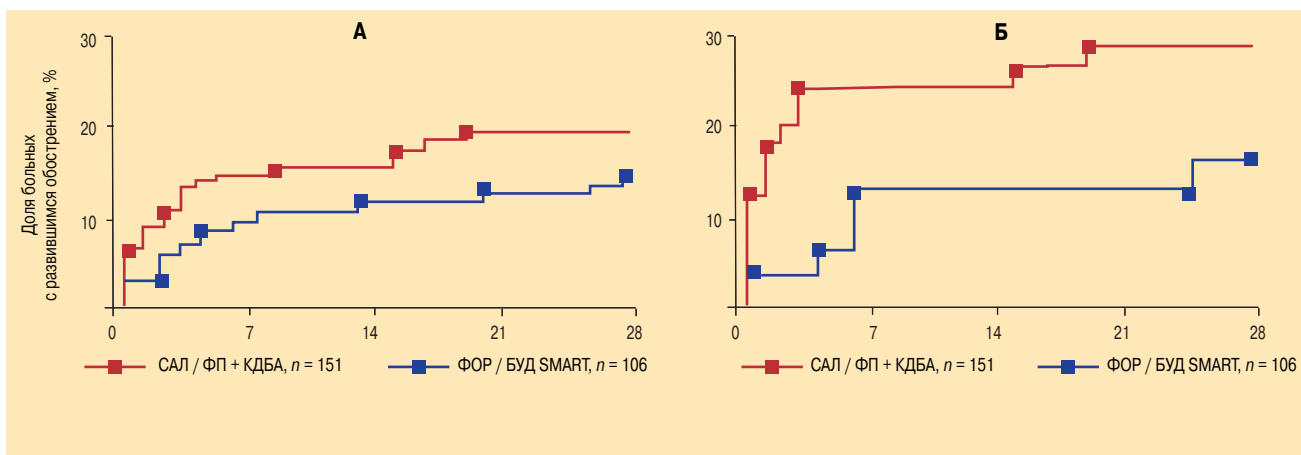


Рис. 1. Динамика развития обострений после повышения потребности в применении препарата для купирования симптомов на фоне различных вариантов комбинированной терапии при тяжелой БА: А – > 6 ингаляций препарата для купирования симптомов в день в течение, по меньшей мере, 1 дня в ходе исследования; Б – > 8 ингаляций препарата для купирования симптомов в день в течение, по меньшей мере, 1 дня в ходе исследования  
Примечание: САЛ – сальметерол, ФП – флутиказона пропионат, ФОР – формотерол, БУД – будесонид, КДБА –  $\beta_2$ -агонист короткого действия, SMART – применение комбинированного препарата ФОР / БУД для базисной и симптоматической терапии.

2 ингаляции дважды в день регулярно и дополнительные ингаляции для купирования симптомов или САЛ / ФП 50 / 500 мкг дважды в день и тербуталин для симптоматической терапии (табл. 2) [11]. Это исследование является одним из немногих, оценивавших эффективность комбинированной терапии и проведенных в популяции пациентов с тяжелым течением заболевания. Исходные клиническая характеристика и фармакотерапия больных в этом исследовании лучше всего соответствуют описанным когортам тяжелой БА (табл. 1). Было установлено, что терапия SMART сопровождается снижением частоты тяжелых обострений (потребовавших госпитализации или неотложной терапии и / или применения системных кортикостероидов в течение не менее 3 дней) до 0,25 в пересчете на пациента в год, что эквивалентно 1 обострению в течение 4 лет [11]. Необходимо подчеркнуть, что эти данные были получены в течение 6 месяцев; при более длительной терапии разумно ожидать большего эффекта. Несмотря на худшие показатели были получены при применении САЛ / ФП (0,31 обострения на пациента в год;  $p = 0,039$ ) [11]. В целом при использовании обоих режимов терапии были достигнуты очень хорошие результаты: как при SMART, так и при использовании высокой стабильной дозы САЛ / ФП количество дней с контролируемым течением БА составило почти 50 %, а среднее значение опросника по контролю симптомов заболевания (ACQ-5) было близким к 1 (хороший контроль) [11].

В данном исследовании также были получены прямые доказательства того, что стратегия SMART способна более эффективно предотвращать обострения в сравнении с традиционным подходом стабильного дозирования. У примерно одинакового количества пациентов (29 и 27 % в группах САЛ / ФП и ФОР / БУД соответственно) были зафиксированы эпизоды повышения потребности в применении препарата для купирования симптомов до > 4 ингаляций в день. Если при этом использовалась терапия

SMART, то в 2 раза реже развивались обострения и в 2 раза реже больные обращались за неотложной помощью [11].

Очень важные результаты были получены при анализе развития обострений в течение 28 дней после повышения потребности в препарате для купирования симптомов до > 6 ингаляций и > 8 ингаляций в день. Оказалось, что доли пациентов с обострениями при применении стратегии SMART примерно одинаковы, тогда как при использовании фиксированных доз САЛ / ФП увеличение потребности в использовании бронхолитика сопровождалось соответствующим ростом исходов в обострения (рис. 1) [11].

Сходные данные были получены в исследовании COMPASS в подгруппе пациентов с исходной дозой иГКС на момент включения > 1 000 мкг в сутки по беклометазону [12]. Применение SMART почти с одинаковой эффективностью предотвращало обострения как в общей популяции, так и у наиболее

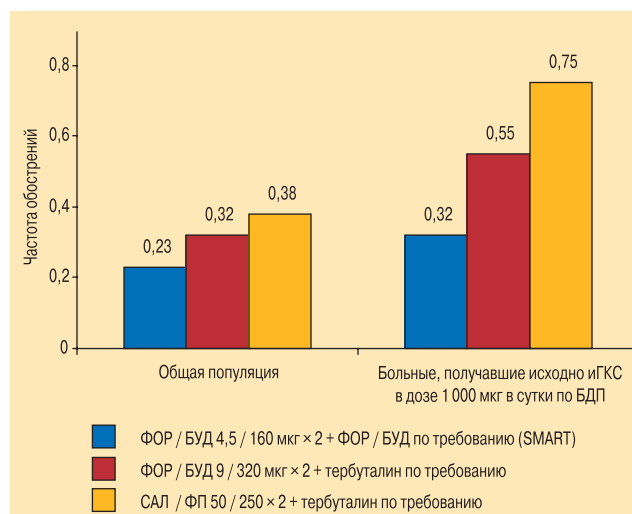


Рис. 2. Частота тяжелых обострений в общей популяции больных исследования COMPASS и подгруппе пациентов, исходно получавших высокие дозы иГКС

"тяжелых" больных, чего нельзя сказать о результатах терапии препаратами в стабильной дозировке (рис. 2). Таким образом, стратегия SMART позволяет отвечать на развивающееся обострение соответствующим увеличением объема терапии и эффективно предотвращать его развитие даже при относительно небольшом объеме регулярной терапии. Это основная и наиболее важная ее особенность.

Кроме клинических преимуществ, в исследовании *J.Bousquet et al.* было показано, что SMART сопровождается снижением кортикостероидной нагрузки. В пересчете на беклометазона дипропионат пациенты, получавшие ФОР / БУД в рамках базисной и симптоматической терапии, использовали дозу иГКС на 38 % меньше (1 238 мкг в сутки и 2 000 мкг в сутки при применении ФОР / БУД и САЛ / ФП соответственно) [11]. Также на 23 % была меньше общая продолжительность применения системных кортикостероидов (764 и 990 дней при использовании ФОР / БУД и САЛ / ФП соответственно) [11]. Это исследование является далеко не единственным, в котором было показано снижение кортикостероидной нагрузки при SMART [12–14]. Вместе с тем необходимо отметить, что применение меньших, в сравнении с традиционным подходом, доз иГКС не сопровождается худшими показателями активности хронического воспаления, лежащего в основе симптомов БА. Так, уровень эозинофилов в индуцированной мокроте при терапии SMART в средней дозе 748 мкг в сутки (по БДП) был сопоставим с показателями в группе пациентов, получавших традиционное лечение в значительно большей дозе (1 015 мкг в сутки по БДП; 82 % больных получали также ДДБА) [14].

В настоящее время для комбинированной терапии БА в России используются 2 препарата – Серетид (САЛ / ФП) и Симбикорт (ФОР / БУД), свойства которых определяют терапевтические стратегии их применения: длительное стабильное дозирование и SMART. Эффективность длительного стабильного дозирования доказана во многих исследованиях, а сам подход является традиционным: комбинированный препарат используется в фиксированной дозе для базисной терапии, а отдельный ингалятор с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия (КДБА) – для купирования симптомов [5, 10]. В зависимости от уровня контроля объем базисной терапии должен регулярно переоцениваться. Применение ФОР / БУД в базисной и симптоматической терапии SMART также всесторонне изучено [11–14]. Этот подход основан на том, что, используя комбинированный препарат для купирования симптомов, пациент увеличивает его суммарную суточную дозу. В случае развития обострения повышение потребности в ингаляциях препарата для купирования симптомов происходит за 5–7 дней до их максимальной выраженности [15]. Таким образом, повышение объема противовоспалительной терапии за счет применения препарата по требованию происходит как раз в то время, когда существует возможность пред-

отвратить обострение (купировать его дальнейшее развитие).

Какой из вариантов терапии представляется наиболее перспективным при тяжелом течении БА? Достаточно убедительно на этот вопрос отвечают результаты исследования *J.Bousquet et al.* [11]. Применение стратегии SMART оказалось существенно эффективнее в отношении предотвращения тяжелых обострений, обращений за неотложной помощью и госпитализаций в сравнении с более высокой (максимально разрешенной) фиксированной дозой САЛ / ФП [11]. Также можно сопоставить эффективность терапии SMART, по данным исследований *J.Bousquet et al.*, и SMILE с показателями, достигнутыми в 3-й страте исследования GOAL в группе САЛ / ФП (более 80 % пациентов на протяжении почти всего периода исследования получали максимальную дозу препарата 50 / 500 мкг дважды в день). Определения обострений, использовавшиеся в этих исследованиях, почти идентичны, поэтому эти показатели можно сравнить. При терапии SMART в исследовании *J.Bousquet et al.* частота обострений составила 0,25 случая на пациента в год (исходно – 1,8; снижение частоты в 7,2 раза; табл. 2), а при применении САЛ / ФП в исследовании GOAL – 0,27 (исходно – 0,7; снижение частоты в 2,6 раза; табл. 2) [10, 11]. Исходная клиническая характеристика больных в работе *J.Bousquet et al.* была значительно хуже в сравнении с 3-й стратой исследования GOAL, поэтому корректнее будет сопоставить результаты исследований GOAL и SMILE: при SMART (ФОР / БУД в дозе 4,5 / 160 мкг дважды в день и по требованию) частота обострений составила 0,19 (исходно –  $\geq 2$ ; снижение частоты в  $> 10$  раз; табл. 2) [13]. Таким образом, стратегия SMART является более эффективной.

При сравнении результатов исследований *J.Bousquet et al.* и GOAL стоит также обратить внимание на эффективность длительного стабильного дозирования САЛ / ФП: в первом случае удалось достичь частоты обострений 0,31, тогда как во втором – 0,27 (при вдвое большей продолжительности терапии) [10, 11]. При условии того, что исходно клиническая характеристика больных в работе *J.Bousquet et al.* была намного более худшей, включая высокую частоту обострений, можно сделать вывод о том, что традиционный подход имеет определенный предел эффективности.

Результаты рандомизированных клинических исследований могут существенно отличаться от реальной практики, поскольку они проводятся, как правило, в группах больных с высокой комплаентностью. Низкая приверженность ингаляционной терапии, в особенности иГКС, описана и расценивается как одна из наиболее значимых проблем фармакотерапии БА [5, 16]. Подходы, использующиеся для повышения комплаентности больных (образовательные программы, совершенствование ингаляторов), не имеют значительного эффекта [16]. Применение средства базисной терапии для купирования симптомов открывает новые возможности для



повышения ее объема у пациентов, не склонных в полной мере следовать рекомендациям врача. Было показано, что у больных с исходной низкой приверженностью терапии иГКС (< 70 % от рекомендованной дозы) и неконтролируемым течением БА применение стратегии SMART в сравнении со стабильным дозированием БУД приводит к использованию существенно большей (почти в 2 раза) дозы кортикостероида: 448 мкг в сутки (было прописано 200 / 6 мкг в сутки регулярно и 200 / 6 мкг по требованию) и 252 мкг в сутки (было прописано 400 мкг в сутки) соответственно; указаны отмеренные дозы препаратов [16]. Важно отметить, что эти результаты были получены в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике.

Известно, что большей частью клинический эффект иГКС наблюдается при применении низких и средних доз препаратов [17]. Если не стремиться к идеальному "полному контролю", значительного успеха можно достичь уже на фоне относительно небольшого объема терапии. Однако при тяжелой БА, которая характеризуется меньшей чувствительностью к кортикостероидам, для получения желаемого результата дозы противовоспалительных препаратов должны быть больше [17]. При том, что существующие методы улучшения комплаентности малоэффективны, стратегия SMART является фактически единственным подходом, способным привести к увеличению объема противовоспалительного лечения у пациентов с низкой приверженностью к терапии иГКС. Эта особенность стратегии SMART может быть наиболее значима именно при тяжелой БА.

При выборе регулярной фармакотерапии необходимо учитывать ее стоимость. По данным Российского фармакоэпидемиологического исследования, пациенты с тяжелой БА указывают высокую стоимость как основную причину нерегулярного базисного лечения в 38 % случаев (значительно чаще других) [7, 9]. Несмотря на очевидно большую стоимость купирования симптомов при помощи комбинированного ингалятора в сравнении с КДБА, в нескольких исследованиях были показаны значительные фармакоэкономические преимущества стратегии SMART, когда регулярное применение ФОР / БУД составляло 1 ингаляцию 2 раза в день [13, 18]. В исследовании *J. Bousquet et al.*, где было показано клиническое превосходство использования этого препарата для базисной и симптоматической терапии в сравнении с применением САЛ / ФП в максимальной дозе при тяжелой БА, режим дозирования ФОР / БУД включал 2 ингаляции дважды в день. Пациенты обеих групп нуждались в купировании симптомов в среднем 1 раз в день (средняя потребность в симптоматической терапии составила 0,95 и 1,01 ингаляции в сутки в группах ФОР / БУД и САЛ / ФП соответственно) [11]. Несложно посчитать, что в этом случае стоимость применения стратегии SMART будет сопоставима со стоимостью использования САЛ / ФП в высокой дозе.

## Заключение

Как стабильное дозирование, так и стратегия SMART отличаются очень высокой и во многом сопоставимой эффективностью и позволяют контролировать течение БА у подавляющего большинства пациентов. Это было продемонстрировано в целом ряде исследований в популяциях больных легкой и среднетяжелой БА. При более тяжелом течении достижение контроля заболевания и бессимптомного ее течения является сложной задачей. В ходе исследования *J. Bousquet et al.* в группах САЛ / ФП и в рамках терапии SMART приблизительно одинаковые доли пациентов имели эпизоды увеличения потребности в применении препарата для купирования симптомов до потребности в > 4, > 6 и > 8 ингаляций в день (29, 13, 4 % в группе САЛ / ФП и 27, 9, 3 % в группе SMART соответственно) [11]. Однако различия в частоте обострений были существенными, особенно у пациентов с наиболее тяжелым течением заболевания. Таким образом, применение одного ингалятора для базисного и симптоматического лечения, предполагающее значительное увеличение объема противовоспалительной терапии при купировании симптомов, представляет собой наиболее эффективный подход к терапии тяжелой БА и предотвращению обострений.

## Литература

1. *Wenzel S.E.* A different disease, many diseases or mild asthma gone bad? Challenges of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 397–398.
2. World Health Organization, 2000. WHO fact sheet no 206: Bronchial asthma. WHO. Доступно на: <http://www.who.int/inf-fs/en/fact206.html>
3. The ENFUMOSA Study Group. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 470–477.
4. *Dolan C.M., Fraher K.E., Bleecker E.R. et al.* Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 32–39.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Workshop Report [Электронный ресурс], 2007. Доступ: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309>
6. *Фассахов Р.С., Ильина Н.М., Решетникова И.Д. и др.* Гормональнозависимая бронхиальная астма: эффективный подход к снижению дозы системных глюкокортикостероидов (результаты российского многоцентрового исследования ГРОЗА). *Атмосфера. Пульмонолог. и алергол.* 2005; 2: 56–59.
7. *Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др.* Мониторинг и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ. *Тер. арх.* 2005; 3: 36–43.
8. *Jenkins H.A., Cherniack R., Szefler S.J. et al.* A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest* 2003; 124: 1318–1324.

# Симбикорт® SMART\*

## Поддерживающая и симптоматическая терапия бронхиальной астмы одним ингалятором

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

# АСТМА

\* Симбикорт® SMART  
Symbicort Maintenance and Reliever Therapy

Симбикорт® SMART  
Симбикорт® для поддерживающей и симптоматической терапии

АстраЗенека 

Регистр донное удостоверение: П 19013167191.  
Препарат может иметь противопоказания и побочные эффекты.  
Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата.  
Для получения дополнительной информации с препаратом обращайтесь в государственные учреждения.  
119994, Москва, ул. Вавилова, д.24, стр.1. Тел: +7 495 796 6699. Факс: +7 495 796 6698

Симбикорт®  
будесонид/формотерол

9. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. Пульмонология 2004; 6: 68–77.
10. 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 (8): 836–844.
11. Bousquet J., Boulet L., Peters M.J. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir. Med. 2007; 101: 2437–2446.
12. Kuna P., Peters M., Buhl R. Budesonide/formoterol for maintenance and relief vs. higher dose ICS/LABA therapy: outcomes in patients symptomatic on high-dose inhaled corticosteroids (HDICS). Eur. Respir. J. 2007; 30 (suppl. 51): 357s.
13. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P. et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomized controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368: 744–753.
14. Sears M.R., Boulet L.P., Laviolette M. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: impact on airway inflammation in asthma. Eur. Respir. J. 2008; Jan 23; [Epub ahead of print].
15. Tattersfield A.E., Postma D.S., Barnes P.J. et al. Exacerbations of asthma: a descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160 (2): 594–599.
16. Sovani M.P., Whale C.I., Osborne J. et al. Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: can using a single inhaler containing budesonide and formoterol help? Br. J. Gen. Pract. 2008; 58 (546): 37–43.
17. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А. Клиническая фармакология бронхиальной астмы. 2 / Под ред. Чучалина А.Г. Томск: Изд-во СибГМУ; 2006.
18. Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2007; 3: 34–40.

Поступила 14.03.08  
© Петровский Ф.И., Огородова Л.М., 2008  
**УДК 616.248-085.234**