

Н.М.Ненашева

Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения

Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

N.M.Nenasheva

Control of asthma and its achievement

Бронхиальная астма (БА) относится к одним из самых распространенных заболеваний человека во всех возрастных группах. Особенно резкий скачок БА произошел во 2-й половине XX в., когда за 50-летний период с 30-х по 80-е гг. ее распространенность в США и Европе выросла в 7–10 раз [1]. В 1998 г. во всем мире насчитывалось приблизительно 155 млн человек с БА, а в настоящее время их число достигло 300 млн [2], увеличившись почти вдвое. По данным некоторых прогностических аналитических исследований, к 2025 г., если процесс урбанизации будет продолжаться теми же темпами и доля городского населения в мире изменится с 45 до 59 %, БА разовьется еще у 100–150 млн человек [3]. В настоящее время в Европе этой болезнью страдают более 30 млн человек. Распространенность БА в России, по данным Министерства здравоохранения и социального развития, лишь за 4-летний период с 1991 г. по 1994 г. возросла на 32,3 %, а с 1998 г. по 2002 г. отмечался дальнейший рост этого показателя на 28,2 % [1]. Считается, что в нашей стране количество пациентов с БА составляет около 5 млн человек.

Угрожающим является тот факт, что в 1 случае из каждых 250 смертей в мире повинна БА, причем большую часть этих летальных исходов можно было предотвратить [3]. Анализ причин смерти от БА свидетельствует, прежде всего, о недостаточной базисной противовоспалительной терапии у большинства больных, а также о не оказанной своевременно неотложной помощи при обострении заболевания, ставшего фатальным [3].

Экономическое бремя БА существенно как в отношении прямых медицинских затрат (госпитализации, лекарственные препараты), так и непрямых затрат (дни нетрудоспособности и преждевременная смерть). Количество лет нетрудоспособности вследствие БА, так называемых DALY (*Disability-Adjusted Life Year*), рассчитанных за год, составляет около 15 млн; и на долю БА приходится 1 % в общей структуре DALY, что свидетельствует о высокой распространенности и отсутствии контроля над заболеванием [3].

Однако несмотря на все эти малооптимистичные данные, очевиден прогресс в терапии БА за последние годы. За 50 с небольшим лет фармакотерапия в данной области прошла путь от неселективных бронхолитиков, принимаемых внутрь и имеющих

массу нежелательных явлений, до высокотехнологичных препаратов, обладающих высокой эффективностью и практически лишенных побочного действия. В 1956 г. был создан первый дозированный аэрозольный ингалятор "Медихалер" с неселективным адrenomиметиком изопrenalином. В 1965 г. R. Altounyan создает Интал (кромогликат натрия) и именно это открытие показало, что лечение БА не сводится только к использованию бронхолитических препаратов. Появилась идея о целесообразности контроля воспаления, являющегося причиной развития данного заболевания. В 1968 г. был разработан селективный β_2 -агонист сальбутамол (Вентолин, GSK).

Наконец, в 1972 г. происходит революционное событие, изменившее подход к терапии БА и позволившее многим пациентам почувствовать себя полноценными и социально активными членами общества. Был создан первый ингаляционный кортикостероид беклометазона дипропионат. Однако потребовались долгие годы, чтобы сломать стереотипы стероидофобии у врачей и внедрить ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в качестве базисной противовоспалительной терапии. Борьба со стероидофобией пациентов продолжается и в настоящее время, что обусловлено низким уровнем их знаний о БА. В 1990 г. синтезируется длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА) — сальметерол, а в 1998 г. появляется первый комбинированный препарат иГКС и ДДБА: флутиказон пропионат (ФП) и сальметерол (САЛ) — Серетид.

В 1993 г. была создана Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA), а в 1995 г. — опубликован доклад рабочей группы, который на основании данных доказательной медицины предоставил врачам руководство по диагностике и лечению БА в зависимости от степени тяжести заболевания. Совершенствование научных знаний и накопление клинического опыта определяют постоянное развитие концепции БА, требующее постоянного пересмотра существующих руководств. В докладе GINA 2002 г. приведена цитата председателя GINA проф. П. О'Бирна: "Есть все основания полагать, что у большинства пациентов, страдающих БА, возможен и должен быть достигнут контроль над заболеванием с последующим удержанием ремиссии в течение длительного времени". Доклад GINA, опубликованный

в 2006 г., опирается на это утверждение и включает обновленную научную информацию с описанием подходов к ведению пациентов с БА, основанных в большей степени на принципах контроля заболевания, чем на тяжести заболевания. Достижение контроля БА становится главным показателем эффективности терапии.

Контроль БА означает контроль клинических проявлений заболевания, критерии которого определены в GINA 2006 г. [2]:

- отсутствие дневных симптомов БА (или ≤ 2 эпизодов в неделю);
- отсутствие ночных симптомов;
- отсутствие ограничений повседневной активности (включая физические упражнения);
- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или ≤ 2 в неделю);
- отсутствие обострений;
- нормальные показатели функции внешнего дыхания.

В идеале полный контроль БА должен означать не только устранение признаков и нормализацию функции легких, но и отсутствие воспаления в нижних дыхательных путях (слизистой бронхиального дерева), которое, как известно, может сохраняться и приводить к бронхиальной гиперреактивности (БГР) даже без явных клинических симптомов. Воспалительные изменения и ремоделирование бронхиальной стенки наблюдаются не только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, но и у больных с легкой формой болезни, у которых они отличаются лишь меньшей интенсивностью [4]. У пациентов с легкой БА могут развиваться тяжелые обострения: 30–40 % госпитализаций по поводу обострения БА приходится на долю пациентов с легкой формой [4]. В инфраструктуре БА легкая форма болезни занимает ведущее место: от 50 до 75 % больных страдают легкой БА [4] и, как правило, именно для этих пациентов характерна переоценка контроля над своим заболеванием, использование симптоматического лечения и отсутствие адекватной противовоспалительной терапии.

Основными составляющими контроля над БА являются: своевременная диагностика БА и сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, подбор и назначение адекватной терапии для достижения и длительного поддержания контроля над симптомами БА, элиминационные мероприятия и меры по сокращению контакта с аллергенами и другими триггерами, приверженность лечению и правильная техника ингаляционной терапии, отказ от курения, сотрудничество между пациентом и врачом, обучение пациента.

Итак, первым шагом на пути достижения контроля над БА является оценка тяжести БА и существующего уровня контроля. Критерии оценки тяжести БА и уровня контроля одинаковы: частота использования бронхолитических препаратов, степень ограничения обычной дневной активности, ночные астматические проявления, степень нарушения легочной функции и частота обострений.

Очень важна оценка всех критериев, т. к. они отражают различные проявления болезни и могут не коррелировать друг с другом. Кроме того, время, необходимое для достижения контроля над различными показателями, варьирует. Например, ночные симптомы и показатели легочной функции улучшаются относительно быстро, в то время как для снижения гиперреактивности дыхательных путей требуется несколько месяцев и даже лет [5]. Таким образом, оценка какого-то одного из проявлений БА может искажать истинную степень контроля над заболеванием. В хорошо известном исследовании GOAL [6] было изучено, насколько возможно достижение полного или хорошего контроля при использовании рекомендуемой поддерживающей терапии комбинированным препаратом САЛ / ФП или ФП. Эффективность оценивалась посредством многокомпонентного показателя на основании клинических критериев, используемых для оценки контроля БА и рекомендованных GINA. Результаты четко показали, что достижение контроля возможно у большого числа пациентов, — наблюдалась тенденция к росту их числа в течение 12-месячного периода исследования, даже если больные получали стабильную дозу препарата.

В ходе недавно проведенного дополнительного анализа итогов GOAL [7] было обнаружено, что каждый из индивидуальных критериев, составляющих определение многокомпонентного контроля, требует различного времени для достижения ответа. Сравнительно быстро удалось добиться эффекта в отношении количества эпизодов ночного пробуждения и возрастания показателя утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), по крайней мере, до 80 %_{долж.}, в то время как прекращение приема коротко действующих β_2 -агонистов по требованию и облегчение дневных симптомов требовало большего времени, хотя в целом улучшение перечисленных показателей было отмечено на протяжении всего периода исследования. Для каждого из критериев, за исключением эпизодов ночного пробуждения, был отмечен лучший ответ в группе САЛ / ФП, чем при монотерапии ФП. Учитывая, что наиболее значимое влияние на общий контроль было отмечено в группе САЛ / ФП, есть вероятность того, что добавление в терапию ДДБА позволяет достичь контроля и поддерживать его с использованием более низкой дозы и ГКС. Кроме того, сальметерол и флутиказона пропionato показали способность оказывать синергический эффект на клеточном уровне при воздействии на рецепторы [8]. Путем увеличения внутриклеточной концентрации циклического аденозин монофосфата и, как следствие, активации протеинкиназы, β_2 -агонисты увеличивают ядерную транслокацию глюкокортикоидных (ГК) рецепторов и непрямым путем оказывают влияние на них через активацию митоген-активированной протеинкиназы [8]. Повышение контроля БА нашло свое отражение и в продолжающихся улучшающихся показателях качества жизни пациентов, оцененных с помощью AQLQ (Вопросник оценки качества жизни пациента с БА).

В настоящее время обсуждается эффективность оценки т. н. биомаркеров – минимально инвазивных маркеров аллергического воспаления, таких как оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе и эозинофилы в мокроте. Однако, учитывая трудоемкость, необходимость специального оборудования и неоднозначность интерпретации результатов, эти методы требуют дальнейшего изучения, чтобы быть рекомендованными для обычной практики. И напротив, использование Теста по контролю над астмой (АСТ) может быть полезным для оценки контроля БА в рутинной клинической практике.

Международные и отечественные исследования последних лет демонстрируют, что число больных БА с полным или частичным контролем заболевания не превышает 50 %, остальные пациенты имеют неконтролируемое течение БА. Неудовлетворительный контроль БА обусловлен многими факторами, которые могут зависеть как от пациента, так и от врача.

Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от пациента:

- низкий уровень знаний пациента о своем заболевании, методах и способах его лечения;
- неадекватная оценка контроля БА;
- низкий уровень ожиданий от лечения;
- низкая приверженность назначенной терапии;
- неправильная техника ингаляции;
- несоблюдение элиминационных мероприятий;
- нежелание постоянно поддерживать фармакотерапию;
- страх перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарств.

Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от врача:

- неадекватная оценка контроля заболевания;
- назначение неадекватной противовоспалительной фармакотерапии;
- низкий уровень ожиданий от лечения;
- несоблюдение существующих национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА;
- частая замена одного препарата другим вследствие отсутствия в аптечной сети (последний фактор, безусловно, зависит не столько от врача, сколько от регулирующих административных медицинских учреждений).

Одним из ключевых моментов в достижении контроля над БА является адекватная противовоспалительная фармакотерапия. Среди препаратов безусловный приоритет имеют иГКС. Они показаны для лечения персистирующей БА любой степени тяжести (рисунок). Начальная доза иГКС зависит от выраженности клинических проявлений заболевания и степени нарушения функции легких. У большинства взрослых пациентов эффект достигается при применении сравнительно низких доз иГКС, эквивалентных 400 мкг будесонида в сутки. Он имеет дозозависимый характер, и контроля БА можно добиться быстрее, используя более высокие дозы лекарственного препарата. Однако с увеличением доз иГКС повышается риск развития нежелательных

побочных эффектов. Поэтому при отсутствии контроля над заболеванием следует предпочесть добавление к иГКС препаратов другого класса. Наиболее эффективной и перспективной является комбинация иГКС и ДДБА. Это направление фармакотерапии БА активно развивается в настоящее время: создаются и регистрируются новые комбинированные препараты.

Комбинированная терапия иГКС и ДДБА является эффективной в лечении БА, начиная с 3-й степени (рисунок). В частности, комбинация САЛ и ФП облегчает симптомы, улучшает легочную функцию, снижает риск развития обострений у пациентов с умеренно выраженными нарушениями легочной функции ($ОФВ_1 < 80 \%_{\text{долж.}}$) при сравнении с ФП в тех же или даже удвоенных дозах [9, 10]. В некоторых исследованиях выявлен более выраженный эффект комбинированной терапии САЛ / ФП (50 / 100 мкг 2 раза в день) по сравнению с ФП (100 мкг 2 раза в день) в отношении легочной функции больных с легкой БА, уже получавших ранее низкие дозы иГКС [11]. Преимущества комбинированной терапии у этой группы больных трудно оценить, используя обычную спирометрию, т. к. у большинства таких пациентов показатели $ОФВ_1$ изначально нормальные. Однако с помощью более чувствительных методов оценки функции легких, в частности бодиплетизмографии, было показано достоверное уменьшение сопротивления (Raw) дыхательных путей у пациентов, получавших комбинированную терапию САЛ / ФП, по сравнению с больными, лечившимися ФП, при этом увеличение $ОФВ_1$ было не столь выраженным, хотя разница между группами была достоверна [11].

Это исследование важно с точки зрения изучения влияния фармакотерапии на периферические дыхательные пути. Доказано участие мелких дыхательных путей в развитии БА – даже у пациентов с легкой формой заболевания [12]. Поэтому увеличение депозиции иГКС в них может привести к значимому клиническому эффекту за счет противовоспалительного действия [12]. Существует мнение, что комбинированная терапия может привести к увеличению объема доставки иГКС в периферические дыхательные пути [13]. Кроме того, ДДБА могут оказывать прямое бронхолитическое действие в малых дыхательных путях [13]. В рассматриваемом исследовании было выявлено, что показатели легочной функции, измеренные после приема дозы препаратов, оставались стабильными в течение 4 недель в обеих группах. Ранее высказывались некоторые опасения по поводу развития десенситизации β_2 -адренорецепторов в результате длительного лечения ДДБА. Вместе с тем долгосрочные исследования (≥ 12 месяцев) не показали никаких признаков тахифилаксии или изменения ответа бронхов на короткодействующие β_2 -агонисты после длительного постоянного применения комбинированного САЛ / ФП [14, 15]. Кроме того, была отмечена тенденция в уменьшении бронхиальной гиперреактивности у пациентов, получавших терапию комбинированным

препаратом САЛ / ФП по сравнению с монотерапией ФП, но она была недостоверна. Однако в другом, недавнем, исследовании возможности достижения длительного контроля БА у пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания, проведенном в Швеции, было показано достоверное снижение БГР [16]. Уменьшение БГР в тесте с метахолином через 12 месяцев лечения оказалось значительно более выраженным у пациентов, получавших комбинированную терапию САЛ / ФП: провокационная концентрация метахолина, вызывающая падение $ОФВ_1$ на 20 %, увеличилась с 0,5 до 1,8 мг по сравнению с пациентами, применявшими ФП (с 0,6 до 1,1 мг; $p < 0,01$). Это исследование еще раз продемонстрировало, что длительная (в течение 12 месяцев) комбинированная терапия САЛ / ФП значительно эффективнее монотерапии ФП в отношении как клинических проявлений болезни, так и влияния на БГР. Важно, что частота и спектр побочных эффектов были одинаковы как среди пациентов, получавших САЛ / ФП, так и в группе терапии ФП.

В последние годы активно изучается стратегия раннего назначения комбинированных препаратов при БА. *R.A.Rojas et al.* [17] изучили эффективность стартовой поддерживающей терапии комбинацией препаратом САЛ / ФП (50 / 250 мкг 2 раза в день) в сравнении с монотерапией ФП (250 мкг 2 раза в день) у 362 пациентов со среднетяжелой персистирующей БА, получавших на момент участия в исследовании только β_2 -агонисты по требованию. В результате 12-недельного лечения повысилась утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ), бывшая первичным критерием эффективности, в обеих группах пациентов, однако достоверная разница составила 21 л/мин в пользу группы больных, получавших САЛ / ФП. В течение периода лечения процент дней, в которые не проявлялись симптомы БА, увеличился до 78 % в группе САЛ / ФП и до 61 % – в группе ФП. Число ночей без астматических симп-

томов также повысилось до 91 % в группе САЛ / ФП и до 75 % – в группе ФП. В период с 5-й по 12-ю недели лечения 46 % пациентов в группе комбинированной терапии САЛ / ФП и 32 % – в группе монотерапии ФП достигли статуса хорошо контролируемой БА, тогда как в базальный период (за 2 недели до лечения) такие пациенты составляли по группам лишь 2 % и < 1 % соответственно. Таким образом, стартовая поддерживающая терапия комбинированным препаратом САЛ / ФП в суточной дозе 50 / 250 мкг 2 раза в день оказалась эффективнее монотерапии ФП в суточной дозе 250 мкг дважды в день как в отношении влияния на легочную функцию, так и на симптомы БА, причем при сравнимом профиле безопасности (вид, частота и выраженность нежелательных явлений практически не отличалась в обеих группах).

Проведен анализ 4 рандомизированных двойных слепых исследований в параллельных группах эффективности стартовой поддерживающей терапии САЛ / ФП в дозе 50 / 100 мкг 2 раза в день в сравнении с монотерапией ФП 100 мкг дважды в день у пациентов с персистирующими симптомами БА, получавшими на момент участия в исследовании только β_2 -агонисты по требованию [18]. Результаты этого исследования продемонстрировали, что пациенты, имевшие изначально 2-3 признака неконтролируемой БА (ограничение воздушного потока, астматические симптомы, потребность в бронхолитиках), значительно быстрее и лучше достигали хорошо контролируемой БА на фоне лечения САЛ / ФП, чем на фоне монотерапии ФП. Раннее назначение комбинированной терапии имеет ряд преимуществ. Быстрое наступление эффекта усиливает приверженность лечению со стороны пациента, способствует профилактике обострений и необратимых изменений бронхиальной стенки. Применение САЛ / ФП может быть рекомендовано в качестве стартовой поддерживающей терапии у пациентов с персисти-

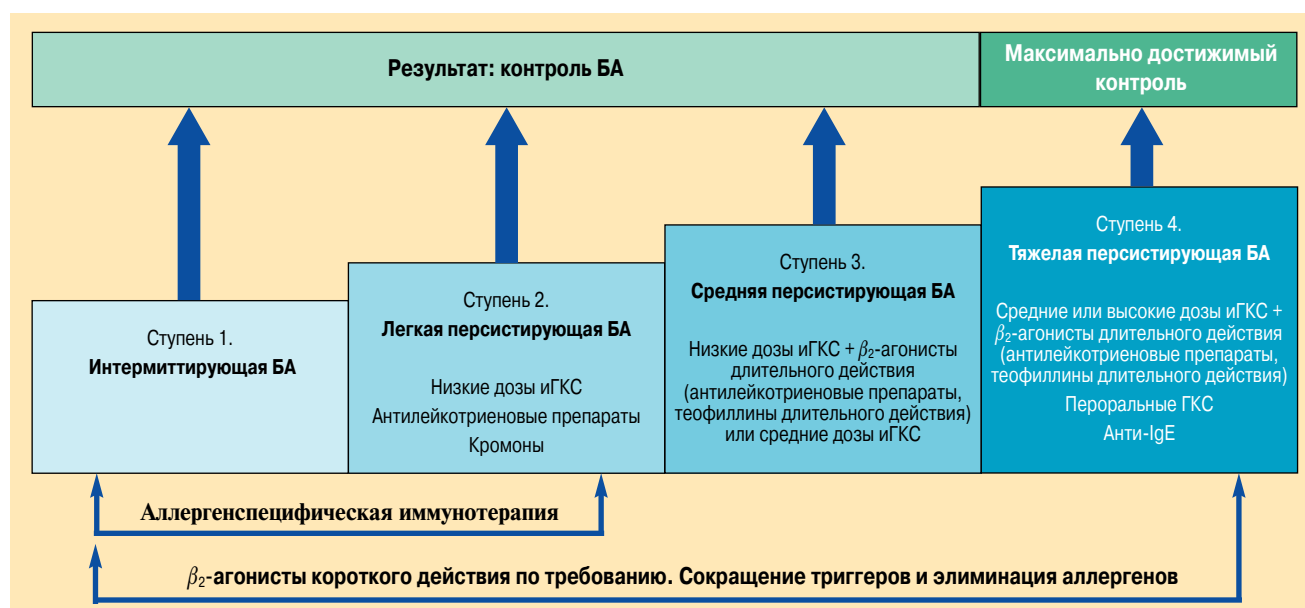


Рисунок. Терапия БА

рующей БА, когда необходимо быстро добиться контроля над заболеванием.

Даже в рамках клинических исследований не все пациенты достигают уровня полного или хорошего контроля БА. Всего 1 206 (35 %) больных (710 из них получали ФП и 496 – САЛ / ФП) в исследовании GOAL не удалось достичь как минимум хорошо контролируемой БА. В работе *S.Pedersen et al.* [19] были проанализированы возможные причины этого. По сравнению с пациентами, у которых контроль заболевания был хорошим, в группу с неконтролируемой БА вошло большее число курильщиков или бывших курильщиков, более высокими были исходная частота применения короткодействующих β_2 -агонистов, число ночных симптомов / пробуждений и средние показатели по шкале симптомов в предшествующие 24 ч, а показатель ПСВ – более низким. В обеих группах соотношение мужчин и женщин и исходный возраст были одинаковыми. Оказалось, что статус табакокурения и применяемая ранее терапия имеют наибольшее влияние на достижение контроля БА, вместе с тем тяжесть заболевания не была связана со статусом табакокурения. У курильщиков ослаблен ответ на терапию иГКС.

Исследования, в которых оценивались клеточные эффекты, позволили сделать некоторые выводы о влиянии табакокурения на патофизиологию БА. У курильщиков происходит повреждение фенотипов воспалительных клеток дыхательных путей, изменения в соотношении α/β -глюкокортикоидных рецепторов, снижение активности деацетилазы гистонов, уменьшение количества рецепторов к ГК, отмечается сниженный аффинитет лигандов к ГК, ослабевает способность ГК связываться с ДНК или повышается экспрессия воспалительных факторов транскрипции, взаимодействующих с комплексом ГК-ДНК. Кроме того, у них наблюдается выраженное ремоделирование дыхательных путей. В исследовании *S.Pedersen et al.* было показано, что у женщин и пациентов, не принимавших иГКС прежде, на 65 и 55 % соответственно была выше возможность достичь как минимум хорошо контролируемой БА, нежели у мужчин и у больных, получавших иГКС ранее ($p < 0,0001$).

Важно отметить, что у 86 до 96 % пациентов с неконтролируемой БА (в зависимости от группы – ФП или САЛ / ФП) произошло полноценное улучшение как минимум 1 из критериев, используемых для оценки клинической эффективности. У большего числа пациентов значимо улучшились показатели легочной функции (ПСВ – от 45 до 73 %, ОФВ₁ – от 42 до 67 % в зависимости от группы) и количество ночных пробуждений (от 63 до 69 % в зависимости от группы), по сравнению с другими критериями, включая показатели шкалы дневных симптомов (от 15 до 38 %, в зависимости от группы) и применения β_2 -агонистов (от 28 до 50 %, в зависимости от группы). Примерно у 1/2 пациентов были отмечены улучшения по 3–6 критериям. В целом у пациентов в группе САЛ / ФП наблюдалось улучшение большего числа критериев, чем в группе монотерапии ФП, не-

зависимо от статуса табакокурения. При объединении данных всех подгрупп доли пациентов в группах САЛ / ФП и ФП, у которых не наступило улучшение ни по одному из критериев, в зависимости от статуса табакокурения, составили соответственно 5 и 11 % некурящих, 10 и 10 % бывших курильщиков и 10 и 10 % курильщиков. В этом исследовании был поднят весьма важный вопрос о необходимости тщательного анализа причин, по которым не удается достичь контроля БА при том, что пациент получает адекватную базисную терапию. Среди них основными являются табакокурение, наличие неконтролируемых сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, постоянный контакт с аллергеном или профессиональными факторами.

Таким образом, на сегодняшний день достижение полного или хорошего контроля БА возможно у большинства пациентов при условии своевременной диагностики БА и сопутствующих заболеваний, адекватной оценки уровня контроля БА и назначения адекватной противоастматической длительной базисной терапии. Причем в базисной терапии должны использоваться наиболее эффективные современные препараты, позволяющие добиться полного контроля заболевания с минимальным риском развития нежелательных побочных эффектов. Эту группу лекарственных средств составляют комбинированные препараты ДДБА и иГКС, применение которых должно быть приоритетным при среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА. Правильно подобранная стабильная доза этих препаратов при постоянном и длительном (на протяжении месяцев и лет) приеме делает возможным контроль БА, оценивать который следует комплексно (клинически, функционально и посредством самооценки пациента с помощью АСТ). Необходимо помнить, что комбинированные препараты (ДДБА и иГКС) и собственно ИГКС позволяют добиться полного контроля БА, однако они не излечивают заболевание и прекращение их приема зачастую приводит к возвращению симптомов. После его достижения возможно снижение дозы поддерживающей терапии и длительное сохранение ее в стабильном режиме при условии регулярной комплексной оценкой уровня контроля БА.

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компании "ГлаксоСмитКляйн".

Литература

1. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 1–2.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2006 г.: Пер.с англ. М.: Атмосфера; 2007.
3. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–478.
4. Dusser D. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendation. *Allergy* 2007; 62: 591–604.

5. Ward C., Pais M., Bish R. et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002; 57: 309–316.
6. Bateman E.D., Boushey H., 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.
7. Bateman E.D., Clark T.J.H., Frith L. et al. Rate of response of individual asthma control measures varies and may overestimate asthma control: an analysis of the GOAL study. *J. Asthma* 2007; 44: 667–673.
8. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
9. Ind P.W., Dal Negro R., Colman N.C. et al. Addition of salmeterol to fluticasone propionate treatment in moderate to severe asthma. *Respir. Med.* 2003, 97: 555–562.
10. Matz J., Emmett A., Rickard K., Kalberg C. Addition of salmeterol to low-dose fluticasone versus higher-dose fluticasone: an analysis of asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (suppl. 5): 783–789.
11. Houghton C.M., Lawson N., Borrill Z.L. et al. Comparison of the effects of salmeterol/fluticasone propionate with fluticasone propionate on airway physiology in adults with mild persistent asthma. *Respir. Res.* 2007, 8: 52.
12. Martin R.J. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109 (suppl. 2): S447–S460.
13. Currie G.P., Stenback S., Lipworth B.J. Effects of fluticasone vs. fluticasone/salmeterol on airway calibre and airway hyperresponsiveness in mild persistent asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 11–17.
14. Britton M.G., Earnshaw J.S., Palmer J.B.D. A twelve month comparison of salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 1992; 5: 1062–1067.
15. Lundback B., Rawlinson D.W., Palmer J.B.D. Twelve month comparison of salmeterol with salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax* 1993, 48: 148–153.
16. Lundback B. et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir. Med.* 2006; 100: 2–10.
17. Rojas R.A., Paluga I., Goldfrad C.H. et al. Initiation of maintenance therapy with salmeterol/fluticasone propionate combination therapy in moderate asthma: a comparison with fluticasone propionate. *J. Asthma* 2007; 44: 437–441.
18. Barnes N.C., Jasques L., Goldfrad C., Bateman E.D. Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 mcg bd versus fluticasone propionate 100 mcg bd alone in patients with persistent asthma: integrated analysis of four randomized trials. *Respir. Med.* 2007; 101: 2358–2365.
19. Pedersen S.E., Bateman E.D., Bousquet J. et al. Determinates of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1036–1042.

Поступила 15.05.08
© Ненашева Н.М., 2008
УДК 616.248-085.234