

А.Г.Чучалин, Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов, О.Ю.Стулова, М.В.Беда

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ β_2 -АГОНИСТОВ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.

НИИ пульмонологии МЗ РФ; Глаксо Вэллком, Москва

В последние годы взгляды на то, какой должна быть современная терапия бронхиальной астмы претерпели существенные изменения. Целью противоастматической терапии стало не облегчение симптомов, а эффективный контроль заболевания. Эта цель чаще всего достигается применением препаратов, которые входят в категорию так называемых "контролеров".

Теоретическими предпосылками создания фиксированных комбинаций ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов были данные о том, что ингаляционные кортикостероиды, такие как флутиказона пропионат, и длительно действующие β_2 -агонисты являются наиболее рациональным и эффективным сочетанием, что нашло отражение в большинстве международных рекомендаций, включая Глобальную Инициативу по астме. Преимущества комбинирования длительно действующих β_2 -агонистов с ингаляционными стероидами были продемонстрированы во многих исследованиях, где было показано, что эти препараты при сочетанном назначении обладают взаимодополняющим и взаимоусиливающим эффектами. С помощью комбинированной терапии большая часть пациентов с выраженной симптоматикой достигает того, что в литературе называется "идеальным контролем" заболевания. Другим важным фактором, обосновывающим широкое использование комбинации, является то, что эти классы препаратов действуют на разные физиологические механизмы, участвующие в развитии болезни. Таким образом, создание и появление на рынке комбинированных препаратов, включающих ингаляционные глюкокортикоиды и длительно действующие β_2 -агонисты в одной лекарственной форме, было ожидаемым и логически новым шагом в развитии противоастматической терапии.

Первым в этом ряду фиксированных комбинаций на фармацевтическом рынке появился препарат Серетид™. Он представляет собой комбинацию из дли-

тельно действующего β_2 -агониста — сальметерола (С) и ингаляционного стероида — флутиказона пропионата (ФП), где компоненты представлены в различных соотношениях: соответственно 50/100 мкг, 50/250 мкг, 50/500 мкг. В качестве средства доставки для всех трех форм порошкового ингалятора применяются Дискус™ или Аккухалер™.

Предполагалось, что основными потенциальными преимуществами комбинированного препарата будут: улучшение комплаентности (или комплаенса, т.е. готовности выполнять врачебные рекомендации), поскольку пациент использует одно вместо двух ингаляционных устройств, снижение стоимости (комбинация всегда стоит дешевле, чем отдельные препараты), а также простота и удобство. Было показано, что комплаенс при двукратном суточном применении препарата составляет 71%, при трехкратном — 34%, а при четырехкратном — 18% [6]. Таким образом, чем более сложный режим дозирования, тем меньшей комплаентности можно ожидать от пациента.

Дополнительным преимуществом применения фиксированных комбинаций является и то, что пациент не может самостоятельно произвольно прекратить прием ингаляционного стероида и продолжить ингаляцию только пролонгированного β_2 -агониста. Потенциальное неудобство любого комбинированного препарата — это снижение возможности варьирования доз составных компонентов. Однако этот потенциальный недостаток полностью устраняется наличием трех фиксированных форм с разным содержанием ФП.

Еще одним интересным наблюдением в нескольких проведенных исследованиях явилось достижение (хотя и статистически недостоверное) более высоких показателей легочной функции при применении комбинированного препарата, чем при раздельном использовании составляющих компонентов. Это наблюдение даст дополнительный толчок к проведению

исследований механизмов лекарственного взаимодействия препаратов, входящих в состав данной лекарственной формы.

В исследованиях, где монотерапия ингаляционными стероидами не обеспечивала достаточный контроль за симптомами астмы, включение сальметерола обеспечивало более эффективное уменьшение симптоматики, чем двукратное увеличение дозы стероидов [12, 15, 28]. Применение подобной комбинации рекомендовано большинством современных руководств по лечению астмы для пациентов, у которых применение низких или средних доз стероидов (эквивалентных ≤ 500 мкг беклометазона дипропионата) плюс коротко действующих β_2 -агонистов не обеспечивает удовлетворительного контроля симптоматики [21, 26].

Фармакодинамические свойства обоих препаратов были изучены в некоторых ранее проведенных исследованиях [1, 3, 12, 16]. Как С, так и ФП обладают высокой липофильностью и высокой продолжительностью действия непосредственно в точке приложения в легких [7, 18]. Бронходилатационный эффект С длится примерно в течение 12 часов и является результатом высокой аффинности связывания с экзосайтом, локализованным внутри β_2 -адренорецептора [1, 7, 13, 18]. В свою очередь ФП обладает высоким аффинитетом к глюкокортикоидным рецепторам, а период полураспада стероидно-рецепторного комплекса составляет более 10 часов [18].

С и ФП воздействуют на различные аспекты патологического процесса, и существуют данные, подтверждающие их взаимодополняющее действие при лечении астмы. Хотя окончательно механизмы их сочетанного положительного воздействия на функцию бронхиального дерева не установлены, тем не менее уже можно считать установленными некоторые из них:

- уменьшение остаточной бронхоконстрикции под влиянием стероидной терапии;
- ингибирование С сокращения эндотелиальных клеток, а следовательно, и степени выхода плазменных протеинов в околосоудистые пространства;
- протективный эффект кортикостероидов против возможного снижения чувствительности адренорецепторов [5, 7, 10, 16].

С оказывает протективное влияние при гистамин-, метахолин- и SO_2 -индуцированной бронхоконстрикции, а также астме физического усилия. Хотя и нет достоверных свидетельств о выработке толерантности к бронходилатационным эффектам С, тем не менее в ряде исследований была отмечена тахифилаксия к бронхопротективному эффекту препарата. С обладает, кроме того, некоторыми противовоспалительными свойствами и способен снижать гиперреактивность у астматиков [1].

ФП в свою очередь ингибирует эозинофильную активацию и последующее высвобождение воспали-

тельных медиаторов. Он так же, как и С, снижает бронхиальную гиперреактивность у больных бронхиальной астмой. Однако, как и все кортикостероиды, ФП имеет потенциальную способность угнетать функцию коры надпочечников и вызывать нарушение роста [13].

При назначении в фиксированной комбинации системные фармакодинамические эффекты как С, так и ФП остаются неизменными по сравнению с воздействием при совместном или раздельном применении этих препаратов [25]. Нет свидетельств о неблагоприятном воздействии Серетид[™] при применении одной или нескольких доз (в любой из трех стандартно фиксированных комбинаций) на суточное содержание кортизола в моче по сравнению с монотерапевтическим назначением ФП. Кроме того, Серетид[™] 50/100 мкг достоверно не изменяет суточную экскрецию кортизола с мочой по сравнению с плацебо [25].

При проведении кумулятивного сравнительного исследования 8 доз Серетид[™] 50/500 мкг с изолированным назначением С (50 мкг) большинство известных фармакодинамических эффектов С (повышение ЧСС, изменения ЭКГ, снижение уровня калия в плазме, повышение уровня глюкозы) сохранялось и в присутствии ФП. Однако наклон кривой ответа изменения тремора пальцев на каждые 100 мкг С был круче при назначении препарата в комбинации с ФП, чем при изолированном приеме С. Однако конечные показатели уровня тремора были одинаковы в обеих группах [1].

Поскольку оба ингаляционных препарата действуют локально и их концентрации в плазме очень низки или вообще не определяемы, имеющиеся сегодня фармакокинетические данные по ним очень ограничены. Что касается фармакокинетики фиксированной комбинации препаратов, то на сегодняшний день нет публикаций на эту тему.

После ингаляции С в терапевтических дозах препарат в плазме не определяется даже через 30 мин. Тем не менее в исследованиях с применением единичных или множественных доз С не было подтверждений, что одновременное назначение ФП вызывает изменение системной биодоступности препарата по сравнению с монотерапией [25].

Приблизительно так же системная биодоступность ФП после ингаляции очень низка и сравнительные исследования ФП с каждой из фиксированных комбинаций препарата показали отсутствие повышения системной биодоступности ФП в присутствии С [25].

Как С, так и ФП метаболизируются при участии цитохрома Р450 — СYP3A4 (полностью — в случае с ФП и частично — в случае с С). В связи с вышеизложенным можно утверждать, что на сегодняшний день нет свидетельств какого-либо фармакокинетического взаимодействия между двумя препаратами в том случае, если они назначаются совместно [25].

При проведении 12-недельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого сравнительного исследования Серетид[™] (50/100 мкг 2 раза в сутки) с двукратным суточным назначением С (50 мкг) или 100 мкг ФП у 356 астматиков было показано достоверно большее ($p < 0,013$) повышение функциональных легочных параметров (площадь под кривой зависимости ОФВ₁ по отношению ко времени). Это исследование проводилось у пациентов с различной степенью тяжести заболевания (исходные показатели ОФВ₁ составляли от 40 до 85% от должного) [11, 29]. Начало действия наступало раньше при назначении фиксированной комбинации, чем при монотерапии ФП ($p < 0,001$). Около 85% пациентов, принимавших комбинированный препарат, достигали более чем 15% повышения ОФВ₁ в первый же день. Среднее время наступления эффекта составляло 28 мин, а средняя продолжительность действия — 11 часов при проведении комбинированной терапии*. Необходимо отметить, что значительно меньшее число пациентов прекратили лечение при назначении комбинированного препарата, чем при назначении монотерапии каким-либо препаратом или плацебо (5 и 24%, 12 и 44%, соответственно) [11].

Близкие результаты были получены в 12-недельном рандомизированном плацебоконтролируемом сравнительном исследовании Серетид[™] 50/250 мкг с отдельным назначением С (50 мкг), ФП (250 мкг) и плацебо у 349 больных бронхиальной астмой легкой средней и тяжелой степени [27]. Все препараты назначались два раза в сутки. Наибольшее повышение показателей респираторной функции (ОФВ₁) в течение 12 часов достигалось при применении фиксированной комбинации препаратов ($p < 0,03$ по сравнению с другими лекарственными формами). У пациентов с подъемом ОФВ₁ > 15% в течение первых 4 часов было показано, что начало бронходилатационного эффекта при применении комбинированного препарата наступает достоверно быстрее, чем при приеме его компонентов по отдельности [20]. Частота симптомов, ночных пробуждений, использования бронходилататоров и отказов от терапии вследствие отсутствия эффективности была существенно ниже при применении комбинированного препарата по сравнению с применением каждого компонента*.

Результаты сравнительного рандомизированного двойного слепого исследования двукратного суточного назначения комбинированного препарата С/ФП (50/500 мкг) по сравнению с принимаемым 2 раза в сутки ФП (500 мкг) у 332 стероидозависимых астматиков (ОФВ₁ > 50% от должных величин) также показали, что комбинированный препарат достоверно более эффективен в повышении как утренних, так и вечерних показателей пикового экспираторного потока (PEFR) в течение 12 недель [27]. В этом

исследовании дополнительно участвовал 171 пациент, которым отдельно были назначены С и ФП. Отмечались достоверно более высокие показатели общего количества дней без симптоматики и дополнительного приема медикаментозной терапии в тех случаях, когда назначался комбинированный препарат по сравнению с ФП.

При проведении двойного слепого рандомизированного 12-недельного исследования у 244 астматиков, получавших ингаляционные стероиды в течение 4 недель и более (средняя ОФВ₁ = 75% от должных величин), фиксированная комбинация С/ФП (50/100 мкг 2 раза в день) вызывала незначительно больший подъем показателя ОФВ₁ и суточных пиковых экспираторных потоков (PEFR) по сравнению с С (50 мкг) плюс ФП (100 мкг), назначаемых дважды в день. Однако различия в результатах между двумя лечебными режимами были статистически недостоверны [2]. Средние изменения утренних показателей пикового экспираторного потока от 1-й до 12-й недели были 42 и 33 л/мин соответственно для фиксированной комбинации и отдельной терапии. Процентный же рост составлял соответственно с 83 до 92% и с 85 до 93% от должных величин. Отмечалось также увеличение удельного веса пациентов с отсутствием дневных симптомов и минимальной потребностью в медикаментозной терапии в каждой из вышеприведенных групп.

Близкие результаты были получены в двух других исследованиях, в которых использовался похожий дизайн. В первом из них [4] применение фиксированной комбинации С/ФП (50/250 мкг 2 раза в день, $n = 180$) сравнивалось с отдельным назначением препаратов 2 раза в день в тех же дозировках ($n = 191$) у астматиков, принимавших ингаляционные стероиды в течение не менее 4 недель (средний ОФВ₁ = 76% от должных величин). Оба режима показали одинаковую эффективность в улучшении утренних показателей PEFR (прирост составлял в среднем соответственно 48 и 36 л/мин). Вторичные критерии, включающие показатели ОФВ₁, количество дней, свободных от симптомов, и использование бронходилататоров короткого действия были примерно одинаковы в обеих исследуемых группах. Показатели комплаенса были близки в обеих исследуемых группах (96 и 95%, соответственно).

В другом исследовании [22] прием Серетид[™] (50/500 мкг 2 раза в день) сравнивался с отдельным приемом С и ФП в эквивалентных дозировках 2 раза в день. В это исследование были включены в общей сложности 503 пациента с бронхиальной астмой (ОФВ₁ > 50% от должного), как получавшие, так и не получавшие ранее терапию ингаляционными стероидами. Обе лечебные программы вызвали одинаковые подъемы утренних и вечерних показателей

* Presented at the American Thoracic Society Meeting; 1999 Apr 23-28; San Diego (CA)

PEFR в течение 12-недельного периода [22]. Достоверной разницы между группами по средним показателям прироста ОФВ₁, количества дней и ночей, свободных от симптоматики и приема экстренной бронхолитической терапии, и проценту комплаентности отмечено не было.

Фиксированная комбинация С/ФП 50/100 мкг оказывала достоверно большее влияние по сравнению с будесонидом (400 мкг) на показатели пиковых экспираторных потоков в утренние и вечерние часы у 349 больных бронхиальной астмой (средние исходные показатели ОФВ₁=76% от должного) при проведении 12-недельного исследования*. При этом исследователи отмечали более быстрое наступление эффекта при назначении комбинированной терапии.

В другом подобном исследовании, проведенном с пациентами, страдающими бронхиальной астмой среднетяжелого течения, было также продемонстрировано преимущество двукратного применения Серетид[™] 50/250 мкг перед будесонидом в дозе 800 мкг 2 раза в день*. Это преимущество проявлялось главным образом в достоверно более высоком ($p < 0,01$) проценте дней, свободных от симптоматики, за 6-месячный период наблюдения.

Положительное влияние на качество жизни фиксированной комбинации у больных астмой, постоянно получающих ингаляционные глюкокортикоиды, было продемонстрировано в плацебоконтролируемых исследованиях с использованием вопросника по качеству жизни для астматиков (Asthma Quality of life Questionnaire — AQLQ) [23, 24]. Было выявлено достоверно большее влияние комбинированного препарата на показатели качества жизни по сравнению с отдельным использованием С и ФП. Клинически значимые различия по 4 шкалам AQLQ были также отмечены при сравнении Серетид[™] с С и 3 шкалам при сравнении с ФП.

Хотя применение ингаляционных стероидов остается наиболее эффективной противовоспалительной терапией, тем не менее кривая доза—ответ для этой категории препаратов довольно уплощена. При среднетяжелой или тяжелой астме добавление других препаратов (длительно действующих β_2 -агонистов, теофиллинов или антагонистов лейкотриенов) к низкой или средней дозе ингаляционного кортикостероида оказывается более эффективным, чем простое удвоение первоначальной дозы стероида. Причина этого явления до конца неясна, но, по всей видимости, β_2 -агонисты действуют на компоненты астмы, которые не подвержены влиянию кортикостероидов (например, гипервосприимчивость гладкой мускулатуры бронхов или освобождение лейкотриенов из воспалительных клеток).

Единственно важным исключением являются тяжелые обострения астмы [22]. Повышение дозы ин-

галяционных глюкокортикоидов более эффективно для снижения числа тяжелых обострений астмы, чем добавление длительно действующих β_2 -агонистов. Тем не менее сравнительные исследования показали, что комбинация С с ингаляционными глюкокортикоидами более эффективна и лучше переносится, чем добавление к нему теофиллина [8] или зафирлукаста [19].

Представляется, что в будущем необходимо проведение исследований для того, чтобы определить минимальную дозу ФП, которая может быть использована в фиксированной комбинации. Это нужно для возможно более оптимального контроля течения заболевания у каждого конкретного пациента и снижения риска возникновения системных побочных эффектов у тех лиц, которые не нуждаются в таких высоких дозах.

Несколько меньшая эффективность комбинированного применения С и ФП была отмечена у детей [27]. Это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что более высокая эффективность комбинации по сравнению с монотерапией глюкокортикоидами обусловлена большим влиянием длительно действующего β_2 -агониста на проводимость дыхательных путей, чем на само воспаление. Возможно, в будущем появятся масштабные исследования по определению эффективности комбинированной терапии, с одной стороны, и высоких доз ингаляционных стероидов, с другой, в зависимости от продолжительности заболевания. Это позволило бы выявить, существуют ли какие-либо преимущества одной из лечебных программ в их воздействии на процессы ремоделирования дыхательных путей.

Таким образом, результаты проведенных на сегодняшний день исследований показывают, что препараты, представляющие собой фиксированную комбинацию длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных стероидов, по меньшей мере, так же эффективны, как и отдельное назначение этих же препаратов в эквивалентных дозах, а в некоторых случаях демонстрирует и более высокую эффективность. Внедрение в широкую клиническую практику новых комбинированных лекарственных форм ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих β_2 -агонистов (подобных Серетиду[™]), несомненно, является революционным шагом в совершенствовании противовоспалительной терапии бронхиальной астмы и, видимо, окажет влияние на стандартизацию тактики ведения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adkins J.C., McTavish D. Salmeterol: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in management of children with asthma // *Drugs*.— 1997.— Vol.54.— P. 331—354.
2. Bateman E.D., Britton M., Carrillo J., et al. Salmeterol/fluticasone combination inhaler: a new, effective and well tolerated

* Presented at the American Thoracic Society Meeting; 1999 Apr 23-28; San Diego (CA)

- treatment for asthma//Clin. Drug Invest.— 1998.— Vol.16.— P.193—201.
3. *Brogden R.N., Faulds D.* Salmeterol xinafoate: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in reversible obstructive airways disease//Drugs.— 1991.—Vol.42P. 895—912.
 4. *Chapman K.R., Ringdal N., Backer V., et al.* Salmeterol and fluticasone propionate (50/250mcg) administered via combination Diskus inhaler: as effective as when given via separate Diskus inhalers//Can. Respir. J.— 1999.—Vol.6, N.1.— P.45—51.
 5. *Chung K.F.* The complementary role of glucocorticosteroids and long-acting β_2 -adrenergic agonists// Allergy.— 1998.— Vol. 53, Suppl.42.—P.7—13.
 6. *Coutts J.A.P., Gibson N.A., Paton J.Y.* Measuring compliance with inhaled medication in asthma//Arch. Dis. Child.— 1992.— Vol.67.— P.332—333.
 7. *Dahl R.* Salmeterol and fluticasone propionate in the treatment of asthma symptoms//Eur. Resp. Rev.— 1997.—№7.—Vol.P. 338—343.
 8. *Davies B., Brooks G., Devoy M.* The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine control studies//Respir. Med.— 1998.— Vol.92.— P.256—263.
 9. *Edwards T., Gross G., Mitchell D., et al.* The salmeterol xinafoate/fluticasone propionate dry powder combination product via Diskus inhaler improves asthma control compared to salmeterol xinafoate or fluticasone propionate alone [abstract]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.—Vo.157, (Pt2) Suppl., P.A414.
 10. *Eickelberg O, Roth M, Lorx R, et al.* Ligand-independent activation of the glucocorticoid receptor by β_2 -adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells//J. Biol. Chem.— 1999.—Vol.274, N.2.— P. 1005—1010.
 11. *Green S.A., Spasoff A.P., Coleman R.A., et al.* Sustained activation of a G protein-coupled receptor via 'anchored' agonist binding. Molecular localization of the salmeterol exosite within the β_2 -adrenergic receptor//J. Biol. Chem. 1996.— P. 2429—2435.
 12. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Allen&Hanburys Limited UK Study Group, et al.* Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid//Lancet.— 1994.— Vol.344, №.8917.— P. 219—224.
 13. *Holliday S.M., Faulds D., Sorkin L.M.* Inhaled fluticasone propionate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma//Drugs.— 1994.— Vol.47.— P.318—331.
 14. *Ind P.W., Dal Negro R., Colman N., et al.* Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma II: exacerbations [abstract]// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157 (Pt2), Suppl.— P. A415.
 15. *Ind P.W., Dal Negro R., Colman N., et al.* Inhaled fluticasone propionate and salmeterol in moderate adult asthma I: lung function and symptoms [abstract]// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998.— Vol.157, (Pt2), Suppl.— P.A416.
 16. *Jack D.* The use of inhaled β_2 adrenergic bronchodilators and anti-inflammatory steroids in asthma// J. Pharmaceut. Med.— 1996.— Vol.6, №.1—2.— P.5—16.
 17. *Jarvis B., Faulds D.* Inhaled fluticasone propionate: a review of its therapeutic efficacy at dosages <500 mcg/day in adults and adolescents with mild to moderate asthma// Drugs.— 1999.— Vol.57.— P.769—803.
 18. *Johnson M.* Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids// J. Allergy Clin. Immunol.— 1998.— Vol.101, (Part 2) Suppl.—P. 434—439.
 19. *Kalberg J.C., Yancey S., Emmett A.H., et al.* A comparison of salmeterol versus zafirlucast in patients using inhaled corticosteroids [abstract]// J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol.103.— P.S229.
 20. *Lumry W., Windom H., Mendelson L., et al.* The salmeterol/fluticasone propionate (50/250mcg) dry powder combination Diskus has a faster onset of effect compared with salmeterol or fluticasone propionate in patients with asthma// J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol. 103, Pt2.— P.132.
 21. National Institutes of Health. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLB/ WHO workshop report [online]. Global Initiative for Asthma and National Heart, Lung and Blood Institute; 1995 Jan. Available from: URL: <http://www.ginasthma.com/workshop/default.html> [Accessed 1999 May 5].
 22. *Pieters W.R., Steinmetz K.O., Aubier M., et al.* Effectiveness of a new salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mcg) combination inhaler in patients with reversible airways obstruction [abstract]// Eur. Respir. J.— 1998.—Vol.12, Suppl. 28.— P. 35s.
 23. *Reese P.R., Mahajan P., Woodring A.* Salmeterol/fluticasone propionate combination product improves quality of life in asthma patients [abstract]// Eur. Respir. J.— 1998.— Vol.12, Suppl. 28.— P.35s.
 24. *Reese P.R., Mather D.B., Mahajan P., et al.* Combination of salmeterol/fluticasone propionate via Diskus improves quality of life in asthma patients [abstract]//J. Allergy Clin. Immunol.— 1999.— Vol.103, Pt2.— P.69.
 25. Seretide. Monograph. Glaxo Wellcome UK. 1998.
 26. *Sly R.M.* New guidelines for diagnosis and management of asthma// Ann. Allergy Asthma Immunol.— 1997.— Vol.78.— P.427—437.
 27. *Verberne A.A.P.H., Frost C., Duiverman E.J., et al.* Addition of salmeterol versus doubling the dose of beclomethasone in children with asthma// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1998 Vol.158.— P.213—219.\5p
 28. *Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., et al.* Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids// Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1996.— Vol.153, N.5.— P.1481—1488.
 29. *Zimmerman B., Gold M., Wherrett D., et al.* Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate// J. Allergy Clin. Immunol.— 1998.— Vol.101.— P.425—426.

Поступила 21.02.2000