

## ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.П. Княжеская

Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ, Москва

Комбинация ингаляционного глюкокортикостероида (иГКС) и длительно действующего  $\beta_2$ -адреноагониста (ДДБА) в настоящее время является основой терапии бронхиальной астмы (БА) у взрослых со среднетяжелым и тяжелым, у детей с тяжелым течением заболевания. Появление комбинированных препаратов, составными компонентами которых являются иГКС и ДДБА отражает эволюцию взглядов на терапию БА. Исследования показали, что применение ДДБА, к числу которых относятся салметерол и формотерол, позволяет не только предупреждать ночные симптомы и астму физического усилия, но и уменьшать дозу иГКС, необходимую для достижения адекватного контроля БА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, комбинированная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие  $\beta_2$ -адреноагонисты

**Б**ронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать жизнь пациентов, а в ряде случаев приводить к госпитализации в реанимационное отделение и даже быть причиной смерти. По данным Masoli M. и соавт., в современном мире БА страдают около 300 млн человек. К 2025 г. их число увеличится еще на 100 млн [1].

Несмотря на то что в последние два десятилетия отмечен безусловный прогресс как в диагностике, так и в лечении БА; ряд вопросов ее диагностики, терапии, а главное — проблема достижения контроля над заболеванием остаются актуальными.

Исполнительный комитет GINA (Global Initiative for Asthma) в 2006 г. рекомендовал не только включить в обновленный доклад новые научные данные, но и применить более рациональный подход к лечению БА, основанный на уровне ее контроля, а не степени тяжести [2].

Достижение контроля БА означает устранение проявлений заболевания с помощью адекватной и рациональной медикаментозной терапии. Рекомендации по лечению БА сконцентрированы вокруг четырех основных аспектов:

1. Использование показателей функции внешнего дыхания (ФВД) как объективного отражения степени тяжести течения и мониторинга ответа на проводимую терапию.
2. Идентификация и элиминация факторов, усугубляющих симптомы, провоцирующие обострение и поддерживающие воспаление дыхательных путей.
3. Адекватное фармакологическое лечение с целью устранения бронхоконстрикции, предотвращения и подавления воспаления дыхательных путей.
4. Достижение партнерских отношений между пациентом и врачом. Критерии хорошо контролируемой БА [2]:
  - отсутствие дневных симптомов (или 2 и менее в неделю);
  - отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки;
  - отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за астмы;

**Исполнительный комитет GINA в 2006 г. рекомендовал более рациональный подход к лечению бронхиальной астмы, основанный на уровне ее контроля, а не степени тяжести.**

- отсутствие потребности в препаратах неотложной помощи (или 2 и менее эпизодов в неделю);
- нормальные или близкие к нормальным показатели ФВД;
- отсутствие обострений.

В GINA-2006 подчеркивается, что увеличение потребности в препаратах неотложной помощи, особенно ежедневное их использование, указывает на утрату контроля БА и необходимость пересмотра терапии.

В GINA-2002, а также во всех последующих руководствах по лечению БА при лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА рекомендуется использовать комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими  $\beta_2$ -адреноагонистами (ДДБА, или LABA) [2, 3]. Многочисленные исследования показали (уровень доказательности А), что включение ингаляционных ДДБА (салметерола и формотерола) в схему лечения больных, у которых не удается полностью контролировать БА с помощью различных доз иГКС, позволяет достичь лучшего контроля заболевания, чем просто увеличение дозы иГКС в два и более раза [4–6, 8–11].

В исследовании FACET (Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy) сравнивали частоту обострений у пациентов, получающих терапию будесонидом (100 или 400 мкг 2 раза в сутки) в качестве монотерапии или в

комбинации с формотеролом (12 мкг 2 раза в сутки). Добавление формотерола к низким или средним дозам будесонида сокращало число легких и тяжелых обострений по сравнению с монотерапией будесонидом. Также улучшалась ФВД, уменьшалась потребность в препаратах для облегчения симптомов, снижалось число ночных пробуждений [6].

Мета-анализ многих исследований показал сходные результаты, свидетельствующие, что добавление ДДБА к низким или средним дозам иГКС превосходит удвоение дозы иГКС по следующим показателям: уменьшению симптомов, улучшению ФВД и сокращению применения препаратов для облегчения симптомов. В значительной степени необоснованным представляется убеждение, что добавление ДДБА к низким дозам иГКС способно маскировать прогрессирование скрытого воспаления дыхательных путей. Таким образом, совокупность имеющихся в настоящее время данных, свидетельствует о том, что пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА при низком контроле заболевания на фоне лечения иГКС в схему терапии эффективно добавлять ДДБА.

Информация о комбинации иГКС и ДДБА при более тяжелом течении заболевания с наличием симптомов на фоне высоких доз иГКС длительное время оставалась ограниченной. Но к настоящему времени известны два исследования, в которых проводилось сравнение эффективности удвоения дозы иГКС и добавления ДДБА к прежней дозе иГКС у пациентов, исходно получавших высокие дозы иГКС. В исследовании Woolcock A. и соавт. [5] изучали добавление салметерола к высоким дозам беклометазона дипропионата (БДП), а в исследовании Mitchell C. и соавт. — добавление формотерола к высоким дозам БДП. [9]. В этих исследованиях также показано, что комбинированная терапия значимо улучшала объективные параметры при обструкции дыхательных путей по сравнению с лечением высокими дозами БДП.

Исследование Mitchell C. и соавт. — одно из немногих, в котором документированы эффекты, наблюдаемые при

добавлении ДДБА к терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА на фоне сравнительно высоких доз иГКС. Его результаты соответствуют данным, полученным при лечении заболевания с более легким течением, и подчеркивают положительный (с точки зрения как эффективности, так и безопасности) эффект добавления ДДБА к существующей терапии иГКС у пациентов с плохо контролируемой БА. Эти данные не стали неожиданными, поскольку считается, что у кортикостероидов кривая “доза—ответ” относительно плоская: наиболее выраженного противовоспалительного эффекта иГКС можно достичь при использовании более низких доз, и, таким образом, наращивание дозы вряд ли приведет к возрастанию эффективности. Особого внимания в данной работе заслуживает оценка базального уровня кортизола, т. к. применение высоких доз иГКС сопряжено с повышенным риском системных эффектов. Добавление ДДБА позволяет достичь контроля заболевания, не прибегая к повышению доз иГКС.

### Спарринг-эффект ДДБА и иГКС

Известно, что иГКС повышают число  $\beta$ -адренорецепторов и их активность. В свою очередь  $\beta$ -адренорецепторы запускают каскад внутриклеточных биохимических реакций, что приводит к активированию глюкокортикоидного рецептора (ГКР) и образованию активного комплекса ГКС + ГКР под действием меньших доз иГКС. Кроме того, они увеличивают транслокацию активного стероид-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует со специфичной областью генамишени (глюкокортикоидчувствительным элементом). Это приводит к усилению противовоспалительной активности и повышению экспрессии  $\beta$ -адренорецепторов.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют рассматривать данные классы препаратов в качестве синергистов, поскольку они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровнях:  $\beta_2$ -адреноагонисты повышают ядерную транслокацию комплекса ГКС + ГКР. При этом в присутствии ДДБА

для активации рецептора требуются более низкие дозы иГКС [12, 13]. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается вдвое меньшими дозами иГКС. В свою очередь присутствие иГКС обеспечивает высокую плотность  $\beta$ -адренорецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена “down”-регуляции [12–14].

Врачам следует помнить, что использование монотерапии  $\beta_2$ -адреноагонистами приводит к развитию феномена “down”-регуляции  $\beta$ -адренорецепторов [15], что может привести к тяжелым последствиям для пациентов вплоть до развития астматических состояний. Существующие руководства по терапии БА предусматривают раннее назначение иГКС, особенно в тех случаях, когда пациент более 4 раз в неделю нуждается в использовании препаратов для облегчения симптомов. ДДБА могут назначаться только в дополнение к иГКС. Регулярное применение ДДБА для плановой терапии требует обязательного сочетания их с иГКС.

FDA (Food and Drug Administration) провело 13 июля 2005 г. дополнительную оценку безопасности ДДБА при лечении БА [16]. Причиной беспокойства послужили сведения о повышении риска тяжелых обострений у некоторых пациентов, получавших салметерол. Из предоставленных данных, однако, следует, что повышенный риск отмечался в первую очередь у вполне определенной группы пациентов: у темнокожих американцев, не получавших терапии ингаляционными гормональными препаратами до начала лечения салметеролом. Также отмечено повышение риска тяжелых обострений в тех случаях, когда лечение салметеролом было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имеющегося обострения БА. В сообщении приведены случаи использования салметерола с нарушением условий, указанных в аннотации к препарату (назначение салметерола было проведено в отсутствие терапии иГКС или в период обострения БА). При соблюдении правил применения салметерол является высокобезопасным лекарственным средством, что доказано в многочис-

ленных клинических исследованиях. В соответствии с действующими рекомендациями он является препаратом базисной терапии и не применяется при обострении заболевания, астматическом состоянии, а также для купирования приступа.

В отличие от салметерола формотерол редко вызывает парадоксальный бронхоспазм, обладает дозозависимым эффектом и выраженными бронхолитическими свойствами, может использоваться для купирования симптомов. Проведенные исследования показали безопасность даже высоких доз формотерола по показателям интервала QTc, содержания глюкозы и калия в плазме крови. Однако назначение и формотерола, и салметерола больным БА возможно только при одновременном назначении адекватных доз иГКС.

#### Фиксированные комбинации иГКС и ДДБА

Комбинированная терапия иГКС и ДДБА делает возможным эффективное лечение БА с помощью относительно низких доз иГКС, что привело к внедрению в практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы иГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Контролируемые исследования также показали, что введение иГКС и ДДБА в виде комбинированного препарата столь же эффективно, как и раздельное введение каждого из них (уровень доказательности В) [3].

Ингаляторы с фиксированными комбинациями препаратов более удобны для пациентов, повышают приверженность лечению, обеспечивают одновременное введение β<sub>2</sub>-агониста и иГКС. В настоящее время существуют три препарата с фиксированными комбинациями лекарственных средств: флутиказона пропионат + салметерол (Серетид), будесонид + формотерол (Симбикорт), беклометазон + формотерол (Фостер).

#### Препарат Серетид

Серетид используют как препарат для длительного контроля над симптомами БА. Компоненты, входящие в состав Серетида, применяются достаточно давно: флутиказона про-

пионат – с 1993-го, салметерола ксинафоат – с 1990 г. [17]. Флутиказона пропионат является на сегодняшний день одним из самых высокоактивных противовоспалительных лекарственных средств. Препарат имеет низкую системную биодоступность (~1%), абсолютная биодоступность составляет 10–30% в зависимости от типа ингалятора. Флутиказон обладает высоким сродством к ГКР и имеет с ними длительную связь. С учетом выраженного противовоспалительного действия флутиказон показан пациентам с тяжелым течением БА и зависимостью от системных ГКС. Дозы флутиказона должны подбираться строго индивидуально в зависимости от тяжести течения, индивидуальной чувствительности пациента и ответа на противовоспалительную терапию.

Салметерола ксинафоат относится к ингаляционным ДДБА с медленным началом действия. Его назначают только для базисной терапии и не применяют по потребности. Необходимо использовать только рекомендованные дозы, а для купирования симптомов использовать β<sub>2</sub>-адреноагонисты короткого действия. Следует отметить, что салметерол обладает рядом неожиданных свойств; в частности, этот

препарат вызывает снижение патогенности *Pseudomonas aeruginosa* [18] и оказывает протективный эффект в отношении *Haemophilus influenzae* [19] в культурах эпителия респираторного тракта.

Клинические исследования Серетида доказали его высокую эффективность, причем при терапии БА она была выше, чем у компонентов препаратов, назначаемых по отдельности. Серетид выпускается в порошковых ингаляторах Мультидиск и в виде дозированных аэрозолей. Следует помнить, что Серетид не назначают для купирования симптомов БА, когда предпочтительно использовать β<sub>2</sub>-адреноагонисты короткого действия. При необходимости увеличения дозы иГКС не следует превышать допустимые дозы салметерола (100 мкг/сут). В этом случае следует применять Серетид с более высоким содержанием флутиказона.

#### Особенности терапии препаратом

##### Симбикорт

“Если выбран комбинированный ингалятор, содержащий формотерол и будесонид (Симбикорт), он может применяться как для поддерживающей терапии, так и для купирования симптомов. Показано, что такой подход

## НОВЫЕ ВАКАНСИИ И РЕЗЮМЕ каждый день



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ИНТЕРНЕТ-РЕСУРС  
ДЛЯ ПОИСКА РАБОТЫ И ПОДБОРА ПЕРСОНАЛА  
НА РЫНКЕ ФАРМАЦИИ, МЕДИЦИНЫ И КОСМЕТИКИ

[WWW.PHARMPERSONAL.RU](http://WWW.PHARMPERSONAL.RU)

к лечению приводит к уменьшению числа обострений и улучшению контроля астмы у взрослых и подростков при относительно низких дозах препаратов (уровень доказательности А) [2]. Такой подход к терапии БА получил название стратегии или концепции SMART (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy).

Научное обоснование этого способа контроля БА связано:

- с доказанным преимуществом увеличения дозы будесонида на период обострения астмы [20];
- с быстрым началом противовоспалительного эффекта будесонида [20];
- с быстрым началом действия формотерола [21, 22];
- эффективностью использования формотерола по требованию для купирования симптомов БА [21];
- с большой эффективностью гибкого дозирования Симбикорта по сравнению с фиксированными режимами дозирования как Симбикорта, так и Серетида [23, 24];
- с эффективностью терапии Симбикортом в лечении острых ситуаций [23–25];
- с хорошей переносимостью высоких доз Симбикорта [25].

Следует подчеркнуть, что каждое изложенное положение подтверждено клиническими исследованиями, в которых доказано, что Симбикорт обеспечивает необходимую скорость достижения бронхолитического эффекта и безопасен в высоких дозах [23–25].

Эффективность и безопасность стратегии SMART были подтверждены в ходе шести крупных международных контролируемых рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие 14 219 больных БА [26–31]. Результаты этих исследований показали, что использование SMART-режима значительно эффективнее предотвращает обострения БА, чем применение более высоких доз иГКС или фиксированных комбинаций Серетида или Симбикорта. Кроме того, применение SMART позволяет уменьшить потребность в ингаляциях для купирования симптомов у больных БА, увеличить число ночей без про-

буждений из-за симптомов БА и улучшить показатели спирометрии.

Итак, стратегия SMART заключается в том, что больной, получающий Симбикорт 160,0/4,5 мг в качестве базисной терапии (как правило, по 1 ингаляции 2 раза утром и вечером), вместо дополнительных ингаляций  $\beta_2$ -адреноагонистов короткого действия по потребности также использует Симбикорт. При ухудшении состояния потребность в бронхолитике короткого действия для купирования симптомов возрастает, следовательно, заменив  $\beta_2$ -адреноагонист короткого действия Симбикортом, больной не только эффективно купирует симптомы БА, но и восполняет дефицит ГКС, на фоне которого обычно развивается обострение. Число дополнительных ингаляций определяется состоянием пациента, но общее число ингаляций Симбикорта в сутки не должно превышать 12.

Таким образом, согласно положениям GINA-2006 [24], в процессе использования по потребности Симбикорта оба его компонента вносят свой вклад в повышение защиты от тяжелых обострений у пациентов, получающих поддерживающую комбинированную терапию, а также обеспечивают улучшение контроля астмы при применении относительно низких доз препаратов. Положительный эффект, выражающийся в предотвращении обострений, по-видимому, является следствием вмешательства на очень ранней стадии угрожающего обострения [2].

#### Особенности препарата

##### Фостер

В конце 1990-х гг. исследователями компании “Къези” (Ciesi) была разработана гибкая современная технология, позволяющая выпускать аэрозоли с требуемым аэродинамическим размером частиц. С ее помощью можно создавать лекарственные формы, обеспечивающие высокую стабильность дозирования и высвобождение одинаковой дозы препарата в течение всего срока применения ингалятора, а также после его длительного хранения и воздействия высоких и низких температур. Это достигается в резуль-

тате применения нового пропеллента гидрофторалкана (ГФА) и дополнительного вещества, которое формирует нужные размеры частиц. Эта технология называется Модулит. На ее основе были созданы ингаляционные препараты, которые обеспечивают точное попадание лекарственного вещества в нужную зону бронхиального дерева, уменьшают его оседание в верхних дыхательных путях, а также облегчают пациенту вдох, координированный с активацией ингалятора.

Последняя модель представляет собой дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) на основе ГФА-134а, разработанный с использованием технологии Модулит. Он содержит 100 мкг БДП и 6 мкг формотерола в одной ингаляционной дозе в виде ультрамелких частиц, которые характеризуются высокой степенью депонирования и равномерным распределением в легких. Показано, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА эффективность при использовании этого препарата сравнима с двумя другими фиксированными комбинациями.

Депонирование препарата в легких чрезвычайно важно для оптимального лечения БА. Воспалительный процесс в мелких дыхательных путях (с внутренним диаметром < 2 мм) – важная составляющая БА, и терапевтическое воздействие на воспаление в дистальных отделах дыхательных путей является ключевым моментом адекватной фармакотерапии этого заболевания. ДАИ, содержащие ГФА в качестве пропеллента, диспергируют лекарство на мелкие частицы, которые могут достигнуть нижних отделов дыхательных путей [32].

#### Заключение

Хотя комбинации фиксированных доз препаратов хорошо оценены и имеют потенциальные преимущества с точки зрения приверженности терапии и удобства применения, а также ко-диспозиции препаратов, они не всегда обеспечивают возможность индивидуального подбора доз, ингаляционных устройств и сочетания препаратов в каждом индивидуальном случае. Например, в ряде клинических ситуа-

ций необходимо сочетать формотерол (наиболее активный  $\beta_2$ -агонист) с высокими дозами флутиказона (наиболее активный противовоспалительный препарат). Таким образом, назначение

ДДБА и ИГКС в отдельных ингаляторах позволяет подобрать дозу каждого препарата в соответствии с потребностями пациента и создает возможность более эффективного осуществления

планов ведения БА в домашних условиях. Следует еще раз подчеркнуть, что в качестве базисной терапии ДДБА применяются только в сочетании с адекватными дозами ИГКС.

## ЛИТЕРАТУРА

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;59:469–78.
- Global Initiative for Asthma. Workshop Report, 2006. <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
- Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. М., 2002. С. 1–160.
- Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids: Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344:219–24.
- 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 Care Med* 1996; 153:1481–88.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Posthuma DS, 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;337:1405–11.
- Kips JC, O'Connor BJ, Inman MD, et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. *Am Respir Crit Care Med* 2000;161:996–1001.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, 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;164:1392–97.
- Mitchell C, Jenkins C, Scicchitano R, et al. Formoterol (Foradil®) and medium-high doses of inhaled corticosteroids are more effective than high doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2003;16:299–306.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Pedersen SE for the GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836–44.
- Lundback B, Ronmark E, Lindberg A, et al. Control of mild to moderate asthma over 1-year with the combination of salmeterol and fluticasone propionate. *Respir Med* 2006; 100(1):2–10.
- Mak JCW, Nishikawa M, Barnes PJ. Glucocorticoids increase  $\beta_2$ -adrenergic receptor transcription in human lung. *Am J Physiol* 1995;268:L41–6.
- Barnes PJ. Clinical outcome of adding long-acting  $\beta$ -agonists to inhaled corticosteroids. *Respir Med* 2001;95(Suppl. B):S12–S16.
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting  $\beta_2$ -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19:182–91.
- Mak JCW, Nishikawa M, Shirasaki H, et al. Protective effects of a glucocorticoid on down-regulation of pulmonary  $\beta_2$ -adrenergic receptors in vivo. *J Clin Invest* 1995;96:99–106.
- <http://www.fda.gov/>
- Цой А.Н., Архипов В.В., Беда М.В. Клиническая фармакология Серетиды и его место в терапии бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких // *Качественная клиническая практика*. 2002. № 1. С. 90–99.
- Dowling RB, Rayner CFJ, Rutman A, et al. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:327–36.
- Dowling RB, Jonson M, Cole PJ, et al. Effect of salmeterol on *Haemophilus influenzae* infection of respiratory mucosa in vitro. *Eur Respir J* 1998;11:86–90.
- Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000;117:440–46.
- Pauwels RA, Sears NR, Campbell M, et al. Formoterol as reliever medication in asthma: a world safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003;22:787–94.
- Tattersfield AE, Lofdahl C-G, Postma DS, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:257–61.
- Stallberg B, Olsson P, Jorgensen LA, et al. Budesonide/formoterol adjustable maintenance dosing reduces asthma exacerbations versus fixed dosing. *Int J Clin Pract* 2003; 57(8):656–61.
- Aalbers R, Backer V, Kava TTK, et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone in moderate to severe asthma. *Current Medical Research and Opinion* 2004;20(2):225–40.
- Ankerst J, Persson G, Weibull E. A high dose of budesonide/formoterol in a single inhaler was well tolerated by asthmatic patients. *Eur Respir J* 2000;16(Suppl. 31):33s+poster.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129–36.
- Kuna P, Peters MJ, Buhl R. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
- Rabe K, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised, controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744–53.
- Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819–28.
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403–18.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/Formoterol in a Single Inhaler for Maintenance and Relief in Mild-to-Moderate Asthma: A Randomized, Double-Blind Trial. *Chest* Feb 2006;129:246–56.
- Foster Summary of Product Characteristics. Chiesi Farmaceutici S.p.A.