

Лещенко И.В.¹, Баранова И.И.², Бочарова М.А.³, Ливерко Е.В.⁴, Мазур Т.А.⁵,
Петухова А.Ю.⁶, Романова С.Е.⁷, Хасанова Р.Б.⁸, Эсаулова Н.А.²

Современный алгоритм для терапевта рациональной фармакотерапии при бронхиальной астме у взрослых

1 - ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, 2 - ООО «Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург, 3 - ГКБ № 2, г. Белгород, 4 - городская поликлиника № 12, г. Тюмень, 5 - НУЗ «Дорожная клиническая больница» ОАО РЖД, ст. Челябинск», 6 - ГКБ № 6 г. Екатеринбург, 7 - ГКБ № 8 г. Ижевск, 8 - ГБОУ ВПО "Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера" МЗ РФ

Leshchenko I.V., Baranova I.I., Bocharova M.A., Liverko E.V., Mazur T.A., Petuchova A.U.,
Romanova S.E., Chasanova R.B., Esaulova N.A.

Advanced algorithms for therapists rational pharmacotherapy of bronchial asthma in adults

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой здравоохранения, как в нашей стране, так и во всем мире. Современные подходы к ведению пациентов с БА призваны учитывать не только модификацию факторов окружающей среды, коморбидные состояния, но и адекватную фармакотерапию с учетом вариабельности течения заболевания.

Одним из перспективных и, в то же время, наиболее изученных подходов к лечению персистирующей БА является применение фиксированной комбинации будесонида 160 мкг/ формотерола 4,5 мкг, как для базисной терапии, так и для купирования симптомов БА (режим SMART — Symbicort Maintenance And Reliever Therapy).

В настоящее время достигнуты существенные успехи в лечении больных БА в Российской Федерации и, в частности, в Свердловской области. Так, например, показатель смертности при БА на 100 тыс. населения в Российской Федерации в 2014 году составил 1,2, а при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) 22,0, т.е. более, чем в 18 раз выше. Аналогичные показатели смертности в Свердловской области в 2015 году соста-

вили соответственно 0,83 и 18,9 (ниже Федеральных значений соответственно на 30,8% и на 14%). Заслуживает внимания, что за последние 5 лет произошло снижение числа госпитализируемых больных по поводу обострения БА в Свердловской области среди всего населения и среди взрослого контингента больных более, чем на 23% (см. рисунок).

Приоритетное применение фиксированных комбинации ингаляционных глюко-кортикостероидов (ИГКС) и длительнодействующих β_2 -агонистов (ДДБА) в качестве базисной терапии больных БА по программам льготного лекарственного обеспечения, безусловно, оказывает существенное положительное влияние на течение заболевания и позволяет снизить число больных, требующих стационарного лечения. Сокращение госпитализации больных с БА приводит к снижению прямых и непрямых расходов на БА.

Тем не менее, до настоящего времени сохраняются проблемы достижения контроля над симптомами БА. По данным многоцентровых Российских исследований только у 23% больных достигнут контроль над симптомами

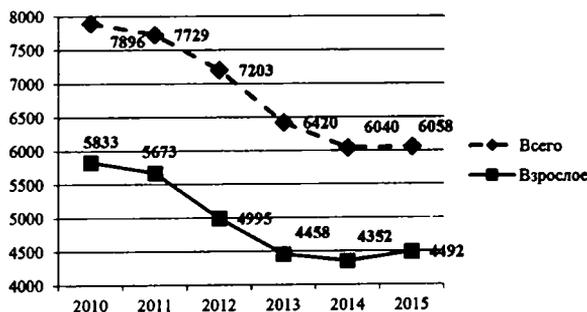


Рисунок. Число больных, госпитализируемых по поводу обострения бронхиальной астмы в ЛПУ Свердловской области

БА. 82% взрослых больных согласных с положением: «Я использую препараты только когда необходимо», а 68% опрошенных пациентов согласны с положением: «Я предпочитаю регулировать базисную терапию иГКС/ДДБА по самочувствию, принимаю меньший объем терапии, когда чувствую хорошо и, увеличивая объем терапии, когда чувствую себя хуже».

Возможность использования будесонида/формотерола одновременно в качестве базисной терапии и средства скорой помощи (концепция SMART терапии) доказана в ходе широкомасштабной программы клинических исследований, включившей более 37 тыс. пациентов с сохраняющимися симптомами БА на фоне терапии иГКС. Глобальная инициатива по бронхиальной астме (международные рекомендации Global Initiative Asthma - GINA) рекомендует использовать SMART терапию в качестве основной схемы терапии у больных со средне-тяжелым и тяжелым течением БА, которые имели хотя бы одно обострение БА за последний год.

Создание алгоритма по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART терапия) для терапевтов, врачей первичного звена призвано оптимизировать и более широко внедрить в клиническую практику режим SMART терапии. Внедрение в практику работы терапевта и пульмонолога принципа SMART терапии станет важным шагом в оказании помощи пациентам с неконтролируемой БА.

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание. Течение БА включает в себя эпизодические ухудшения и обострения на фоне хронического персистирующего воспаления и/или структурных изменений, которые могут быть связаны с персистенцией симптомов и снижением функции легких. Широкое разнообразие проявлений астмы у различных пациентов обусловлено сочетанием триггерных факторов с фенотипом, выраженностью воспаления в дыхательных путях, степенью гиперреактивности и обструкции дыхательных путей [2].

Основная и главная цель лечения астмы – достижение контроля заболевания. Сегодня в контроле выделяют два компонента: текущий контроль и снижение будущих рисков заболевания. Текущий контроль включает в себя оценку частоты возникновения симптомов, использования препаратов по требованию и переносимости физической нагрузки [3].

Будущие риски обострения БА можно уменьшить путем предотвращения развития обострений и прогрессирующего снижения функции лёгких, а также путем минимизации побочных эффектов проводимого лечения. Любое обострение астмы, особенно тяжелое, приводит к снижению функции лёгких, которое зачастую сохраняется длительное время и далеко не всегда восстанавливается до исходного уровня, ухудшая прогноз заболевания [3].

Контроль БА в большинстве случаев может быть достигнут при применении иГКС или иГКС/ДДБА в соответствии с тяжестью течения заболевания [2].

В то же время высокая лабильность клинической картины, недостаточное следование рекомендациям, приверженность пациента к лечению «по потребности», как было отмечено выше, заставляет оптимизировать подходы к режимам лекарственной терапии бронхиальной астмы [17].

Для оценки контроля заболевания на терапии SMART подходят критерии рекомендованные экспертами GINA 2015 г (хороший контроль БА: наличие дневных симптомов и потребности в препаратах неотложной терапии не более 2 раз в неделю, отсутствие ночных пробуждений и ограничения активности, вызванной симптомами БА).

Ниже мы приводим рекомендации для терапевта по оценке контроля течения заболевания у больных БА средне-тяжелого и тяжелого течения, при объеме терапии соответствующей 3 и 4 ступени:

1. Бывали ли у Вас дневные симптомы более, чем 2 раза в неделю за прошедший месяц?
2. Отмечали ли Вы пробуждения ночью из-за симптомов астмы за прошедший месяц?
3. Применяли ли Вы препарат «скорой помощи» для купирования приступов удушья более 2 раз в неделю за прошедший месяц?
4. Отмечаются ли любые ограничения активности из-за астмы в течение последних 4-х недель?

При положительном ответе на 1-2 вопроса диагностируется частично контролируемая астма, при положительном ответе на 3-4 вопроса – неконтролируемая астма. В этих случаях, если пациенту не применялся ранее, врач-терапевт может рекомендовать лечение по принципу SMART-терапии (см. таблицы 1, 2). Больные БА, нуждающиеся в лечении базисными препаратами в объеме 5-й ступени подлежат направлению к пульмонологу или аллергологу-иммунологу.

В многочисленных исследованиях показано, что количество дополнительных ингаляций у пациентов с среднетяжелой и тяжелой БА, получающих режим SMART, как правило, не превышает 1 дополнительную ингаляцию «по требованию» (среднее число дополнительных ингаляций в сутки). Более того, приблизительно 60% времени в году пациентам не требуются дополнительные ингаляции [8-10, 13-15].

Кроме текущего контроля, важной целью в лечении пациентов с БА является предотвращение обострений, так как они являются причиной прогрессирования заболевания, снижения качества жизни и инвалидизации [2-4].

Режим SMART обеспечивает достижение лучшего контроля заболевания, снижает риск обострений БА, улучшая качество жизни пациентов и их приверженность к терапии на фоне более низких среднесуточных доз иГКС. Формотерол действует так же быстро и купирует симптомы астмы так же надежно, как и бронхолитики короткого действия. В то же время с каждой ингаляцией пациент получает противовоспалительную терапию будесонидом в составе Симбикорта и реализует возможность ежедневной коррекции терапии.

Таким образом, в отличие от традиционной концепции фармакотерапии БА, которая не предусматривает возможности быстрого изменения дозы иГКС в ответ на ухудшение состояния больного, при режиме SMART терапии при ухудшении состояния и потере контроля больные, прежде всего:

- получают дополнительные дозы ингаляционного ГКС, чтобы возместить возникший дефицит противовос-

палительного действия этих препаратов, кроме того,

- дополнительные дозы ГКС доставленные в дыхательные пути уже в первые часы при ухудшении самочувствия больного позволяют предотвратить прогрессирование воспаления в дыхательных путях и сократить потребность в дополнительных ингаляциях, одного из самых ранних объективных симптомов неконтролируемого течения заболевания,

Таблица 1. Показания и режим дозирования, фиксированной комбинации будесонид/формотерол (SMART терапия) для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, соответствующих 3-5 ступеням терапии по GINA 2015

Ступень	Показания для назначения фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме поддерживающей терапии и для купирования симптомов (SMART)	Режим дозирования
Ступень 3	<ul style="list-style-type: none"> ● Пациенты, не достигшие контроля заболевания на фоне пролонгированной монотерапии иГКС в низких дозах (перевод на режим SMART терапии) [5]. ● Пациенты, уже достигшие контроля заболевания на фоне терапии иГКС и ДДБА (перевод на режим SMART для снижения риска обострений, уменьшения дозы иГКС и улучшения приверженности к терапии) [5]. ● Пациенты со следующими факторами риска обострения БА [2]: <ul style="list-style-type: none"> ● спонтанно неконтролируемой БА; ● ≥1 обострения БА за последние 12 месяцев; ● плохая приверженность к базисной терапии; ● чрезмерное, частое использование короткодействующих β₂-агонистов (≥1 ингалятора в месяц); ● постоянный контакт с триггерами, который невозможно преодолеть: курение, причинно-значимые аллергии и др.; ● эозинофильная мокрота или кровь. <p>Если у пациента есть показания для комбинированной терапии иГКС/ДДБА, возможно назначение SMART в виде стартовой терапии*</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Будесонид/формотерол 80 мкг/4,5 мкг 2 р/сут (доп-но до 10-ти ингаляций в сутки по потребности) ● Будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг 2 р/сут (доп-но до 10-ти ингаляций в сутки по потребности) <p><i>Star down:</i> Будесонид/формотерол 80-160 мкг/4,5 мкг до 1р/сут + пролонгировать по потребности</p> <p>Для предупреждения вирус-индуцированных и/или сезонных обострений БА возможно увеличение дозы будесонид/формотерола в качестве базисной терапии в два раза на период ОРВИ (10-14 дней) и/или сезона цветения (3-6-12 недель) с последующим снижением до обычной контролирующей дозы.</p>
Ступень 4	<ul style="list-style-type: none"> ● Пациенты, у которых за предшествующий год было ≥1 обострения ● Пациенты с неконтролируемой астмой, использующие низкие дозы иГКС/ДДБА, или альтернативные препараты базисной терапии БА, соответствующие 3 ступени терапии: монотерапия иГКС в средней и высокой дозе, иГКС в низкой дозе+ антилейкотриеновые препараты (или теофиллин) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг (2 дозы 2 сут). Доп-но до 8 ингаляций в сутки. Препотребительна для больных с ПСВ < 80% от должной величины и у курящих больных. <p><i>Star down:</i> Будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг 1-2 инт. – 1-2 раза в сут + по потребности</p> <p>Для предупреждения вирус-индуцированных и/или сезонных обострений БА возможно увеличение дозы Симбиорага в качестве базисной терапии в два раза на период ОРВИ (10-14 дней) и/или сезона цветения (3-6-12 недель) с последующим снижением до обычной контролирующей дозы</p> <p>Аналогичная тактика Оценка терапии через 1 месяц</p>
Ступень 5	<p>Показания ограничены, но также, как и любая другая базисная терапия у пациентов с тяжелой БА, недостаточно контролируемой на терапии, соответствующей 4 ступени по GINA 2015, носит индивидуальный характер и определяется решением специалиста (аллерголог-пульмонолог, пульмонолог) или лечащего консилиума.</p>	

Таблица 2. Алгоритм перевода на SMART больных БА для терапевта

Бронхиальная астма	Терапия базисная *КДБД по потребности (Сальбутамол или беродуал не более 1 ингалятора в 2 месяца)	Терапия SMART
Пациенты со средней переносимостью БА (ступень 3)	<p>Формотерол+будесонид 4,5мкг/160 мкг/доза -1 вдох 2 раза в день</p> <p>Сальметерол+флутиказон 25 мкг/125мкг/доза -1-2 вдоха 2 раза в день или 25 мкг/250мкг/доза -1 вдох 2 раза в день</p> <p>Беклометазон 250 мкг - 1 вдох 2 раза в день и Формотерол 4,5 мкг или 9,0 мкг/или 12 мкг</p>	<ul style="list-style-type: none"> Формотерол+будесонид 4,5 мкг/ 80 мкг/доза - 1 вдох 2 раза в день и по потребности до 10 ингаляций в сутки в течение 3-8 дней* Формотерол+будесонид 4,5мкг /160 мкг/доза - 1 вдох 2 раза в день и по потребности до 10 ингаляций в сутки в течение 3-8 дней*
Пациенты с тяжелой переносимостью БА (ступень 4)	<p>Формотерол+будесонид 4,5 мкг/160 мкг/доза 2 вдоха 2 раза в день (максимально 4 вдоха в сутки т.е. 36 мкг/1280 мкг в течение 3-6 месяцев)</p> <p>Сальметерол+флутиказон 25 мкг/250мкг/доза -1-2 вдоха 2 раза в день (максимально 4 дозы в сутки, т.е. 100 мкг/1000 мкг в течение 3-6 месяцев)</p> <p>Беклометазон 250 мкг - 2-4 вдоха 2 раза в день (максимально 4 вдоха в сутки т.е. 2000 мкг/сут в течение 3-6 месяцев)</p> <p>Формотерол 9,0 мкг или 12 мкг (максимально 4 вдоха в сутки т.е. 36 мкг или 48 мкг/сут в течение 3-6 месяцев , ежемесячный контроль интервала QT на ЭКГ и ежеквартальный контроль уровня гликемии.</p>	<p>Формотерол+будесонид 4,5/160 мкг/доза 2 вдоха 2 раза в день и по потребности до 8 ингаляций в сутки в течение 3-8 дней*</p> <p>*Целевые: При возникновении симптомов необходимо назначение 1-2 дополнительных ингаляций.</p> <p>При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается еще 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Возможно применение не более 12 ингаляций в сутки в течение не более 3-х дней. При отсутствии эффекта - срочное обращение за медицинской помощью (СМП).</p> <p>Выводы: Пациентам, нуждающимся в 8 и более ингаляций в сутки в течение 8 и более дней, рекомендовано срочно обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии.</p>

- используют будесонид/формотерол в оптимальной дозе, соответствующей состоянию больного, что позволяет избежать использования избыточных доз ингаляционных ГКС.

Применение SMART-терапии у лиц старшего возраста, у курящих больных БА и у больных с выраженной бронхиальной обструкцией:

По данным открытого рандомизированного сравнительного исследования EuroSmart [19] (8 424 пациентов) у пациентов с среднетяжелой и тяжелой БА использование комбинации будесонид/формотерол в режиме базисной терапии и для купирования симптомов одинаково эффективно снижает частоту обострений в том числе у пациентов ≥ 65 лет и курящих пациентов:

- не выявлены статистически значимые различия по частоте тяжелых обострений в группе пожилых пациентов в сравнении с пациентами < 65 лет. [20, 21]. Возраст пациентов (молодые и пожилые пациенты) не влияет на выбор дозы будесонид/формотерол в режиме SMART [21];

- между группами некурящих и курящих пациентов отсутствовали статистически значимые различия по времени до первого обострения (соответственно, P = 0,3347 и P = 0,6360), а также различия по расчетной частоте обострений в течение года (соответственно для курящих пациентов P = 0,0789, у некурящих пациентов P = 0,2767) [22, 23]. Одинаковая эффективность у курящих и некурящих может быть связана с тем, что формотерол эффективно предотвращает фосфорилирование ГКС-рецепторов [24] и снижает число нейтрофилов в дыхательных путях [25];

- у пациентов с выраженной обструкцией (постбронходилатационная ПСВ<80%) предпочтение следует отдавать удвоенной дозе будесонид/формотерол в режиме базисной терапии и для купирования симптомов [19].

Преимущества режима SMART на ступенях 3-5 по GINA 2015 отражены в таблице 3.

Применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора, для поддерживающей терапии и для купирования симптомов (SMART терапия) упрощает лечение для пациента и приводит к:

- уменьшению числа необходимых для терапии ингаляторов - применение одного ингалятора для поддерживающей терапии и для купирования симптомов [12];
- повышению приверженности пациентов, получающих препараты для длительного контроля 1 раз в день по сравнению с 2-кратным режимом терапии [17].

В рамках сотрудничества между лечащим врачом и пациентом необходимо улучшать знания пациента о заболевании и терапии, а именно, понимание необходимости регулярной поддерживающей терапии БА, знание возможных побочных эффектов [13].

Что необходимо предпринять в случаях ухудшения симптомов БА? Составить письменный план действий для пациента, включающий перечень лекарственных препаратов, который пациент использует для терапии БА, указаний, когда и как необходимо увеличивать объем

Таблица 3. Преимущества режима SMART на ступенях 3-5 по GINA 2015 [7 - 10]

Ступени терапии	Симптомы БА	Обострения БА	Нагрузка ИГКС
Ступень 3	Улучшение контроля 18-30%	Снижение числа обострений на 45%	Снижение ГКС-нагрузки* на 28%.
Ступень 4	Улучшение контроля на 7%	Снижение числа обострений на 43%	Снижение ГКС-нагрузки* на 25%
Ступень 5	Сходное с высокими дозами ИГКС/ДДБА влияние на контроль	Снижение числа обострений на 24%	Снижение ГКС-нагрузки* на 38%
* среднесуточные дозы ИГКС в пересчете на беклометазон дипропионат (БДП)-эквивалент			

терапии препаратами неотложной помощи и препаратами, контролирующими заболевание, указаний, когда и как получить медицинскую помощь, если выраженность симптомов не меняется в ответ на лечение» [3].■

Лещенко Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, *Баранова Илона Игоревна* – к.м.н., врач-пульмонолог. Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург; *Бочарова Марина Александровна* – заведующая пульмонологическим отделением ГКБ №2 г. Белгород; *Ливерко Елена Владимировна* – врач-пульмонолог ГП №12 г. Тюмень; *Мазур Татьяна*

на Александровна – врач-пульмонолог, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск» ОАО РЖД; *Петухова Анна Юрьевна* – к.м.н., Заместитель гл. врача по внебюджетной деятельности, врач-пульмонолог ГКБ №6 г. Екатеринбург; *Раманова Светлана Евгеньевна* – к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением ГКБ №8 г. Ижевск; *Хасанова Рахиль Богдановна* – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии N 2 ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ; *Эсаулова Наталья Александровна* – к.м.н., врач-пульмонолог. Медицинское объединение «Новая больница», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку: *Лещенко Игорь Викторович*, 620109, г. Екатеринбург, ул. Заводская, 29. E-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Литература:

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИ-КА. Пульмонология. 2011; (6): 87-93.
2. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 1: 180(1): 59-99.
3. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Электронный ресурс 17.01.2016г. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
4. Цой А.Н., Архипов В.В., Чапурин С.А. и др. Фармакоэкономическое исследование новой концепции применения Симбикорта у больных бронхиальной астмой. Пульмонология. 2007; 3: 34-40.
5. Wark P.A.B., Gibson P.G. Asthma exacerbations 3: Pathogenesis. Thorax 2006; 61: 909-1015.
6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симби-корт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированный) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N 013167/01 от 28.09.2011 г.
7. Demoly P., Louis R., Saes-Petersen U. et al. Budesonide/formoterol maintenance and re-liever therapy versus conventional best practice. Respir Med. 2009; 103(11): 1623-1632.
8. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Pract. 2010; 64(5): 619-627.
9. Rabe KF, Pizzichini E, Stållberg B. et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest. 2006; 129(2): 246-56
10. 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.
11. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ. et al. Budesonide/formoterol for maintenance and re-lief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respir Med. 2007; 101(12): 2437-2446.
12. Sovani MP, Whale CI, 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.
13. Horne R, Weinman J. Self-regulation and self-management in asthma: exploring the role of illness perceptions and treatment beliefs in explaining non-adherence to preventer medication. *Psychology & Health.* 2002; 17(1): 17 - 32.
 14. Aubier M, Buhl R, Ekström T. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur Respir J.* 2010; 36(3): 524-530.
 15. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J.* 2005; 26(5): 819-828.
 16. Ställberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53(6): 447-55.
 17. Dasgupta R., Guest J.F. Factors affecting UK primary-care costs of managing patients with asthma over 5 years. *Pharmacoeconomics.* 2003; 21(5): 357-69.
 18. Белевский А.С., Архипов В.В., Цой А.Н. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2007; 2: 28-32.
 19. Aubier M., Buhl R., Ekström T. et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur Respir J.* 2010; 36(3): 524-530.
 20. Haughney J. *Eur Respir J* 2010; 36 (Suppl. 54): abstract no. 4491.
 21. Haughney J., Aubier M., Jørgensen L. et al. Comparing asthma treatment in elderly versus younger patients. *Respir Med.* 2011; 105(6): 838-845.
 22. van Schayck C.P. *Eur Respir J* 2010; 36 (Suppl. 54): abstract no. 3119
 23. van Schayck O.C., Haughney J., Aubier M. et al. Do asthmatic smokers benefit as much as non-smokers on budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy? Results of an open label study. *Respir Med.* 2012; 106(2): 189-196.
 24. Mercado N., To Y., Kobayashi Y., et al. p38 mitogen-activated protein kinase-γ inhibition by long-acting β2 adrenergic agonists reversed steroid insensitivity in severe asthma. *Mol Phar-macol.* 2011; 80(6): 1128-1135.
 25. Maneechotesuwan K., Essilfie-Quaye S., Meah S. et al. Formoterol attenuates neutro-philic airway inflammation in asthma. *Chest.* 2005; 128(4): 1936-1942.