

Многоцентровое исследование эффективности препарата комбинированной терапии Серетид Мультидиск у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой

И.В. Смоленов¹, Л.М. Огородова², А.П. Ребров⁴, А.А. Панин³, О.С. Кобякова², Ю.В. Пономарева¹,
Ю.А. Стреж⁵, У.В. Иванова², Н.А. Кароли⁴, Н.Г. Машикова⁶

¹ Волгоградская государственная медицинская академия

² Сибирский государственный медицинский университет

³ Смоленская государственная медицинская академия

⁴ Саратовский государственный медицинский университет

⁵ Томская областная клиническая больница

⁶ Ангарский Астма-центр

В современных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) предлагаются два фармакотерапевтических подхода в ведении пациентов - *step up* и *step down* [1]. Первый из них (*step up*) подразумевает назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в качестве стартовой терапии. В случае недостаточной эффективности этого подхода рекомендуется увеличение дозы стероидов или назначение комбинированной терапии - «ступень вверх». Подход *step down* заключается в назначении заведомо эффективных доз препаратов (обычно средних или высоких доз ИКС или их комбинации с бронхорасширяющими средствами), которые обеспечивают достижение быстрого контроля над симптомами БА, а затем - последовательное сокращение объема противовоспалительной терапии - «ступень вниз». В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях показано неоспоримое преимущество подхода «*step down*» с позиции максимально быстрого подавления воспаления и снижения уровня бронхиальной гиперреактивности у больных БА [2, 3, 4].

В последние 5-10 лет все большее признание среди специалистов, ориентированных на поиск новых подходов в лечении больных БА, приобретает комбинированная терапия. Концепция комбинированной терапии заключается в превосходстве пролонгированных β_2 -агонистов, обладающих аддитивным эффектом, перед используемыми в удвоенной дозе ИКС в случае отсутствия контроля над симптомами БА на низких и средних дозах ИКС [5, 6, 7, 8]. Однако комбинация ИКС и пролонгированных β_2 -агонистов является лишь одним из возможных вариантов комбинированной терапии. Существуют и другие способы усиления базисной терапии, в частности с применением теофиллинов и антилейкотриеновых препаратов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появились препараты комбинированной терапии, сочетающие ИКС и пролонгированные β_2 -агонисты в одном ингаляторе. Первым препаратом комбинированной терапии является Серетид Мультидиск (GlaxoSmithKline). Данный препарат, наряду с высокой клинической эффективностью, позволяет повысить комплаентность пациента (удобный режим дозирования, привлекательный дизайн), что связано с новой системой доставки лекарственного вещества.

Цель настоящего исследования - комплексная оценка эффективности комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск у пациентов с БА средней степени тяжести.

Дизайн и методы исследования

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое «ADULT-STEP» (Волгоград, Саратов, Смоленск, Томск) исследование в параллельных груп-

пах проведено согласно требованиям GCP. Координация проекта осуществлялась Волгоградской медицинской академией, где располагалась Центральная лаборатория. Координатором исследования поддерживалась двухсторонняя электронная связь с другими участниками программы, что позволяло в течение 24 ч решать все вопросы, возникающие в ходе проведения проекта.

В исследование были включены 65 пациентов, соответствующие следующим критериям:

- амбулаторные пациенты в возрасте от 16 до 60 лет;
- диагноз БА ранее был подтвержден данными инструментального исследования (снижение $ОФВ_1$ менее 80% должного, обратимость обструкции при проведении пробы с короткодействующим β_2 -агонистом более 15%, суточная лабильность бронхов свыше 20%);
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;
- больные со среднетяжелым течением заболевания, согласно требованиям программы GINA.

Критериями исключения служили: наличие других хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных инфекций, а также терапия системными и ингаляционными кортикостероидами в течение трех недель, предшествующих включению в исследование.

Фармакотерапевтические режимы

Методом рандомизации пациенты разделялись на две группы в зависимости от фармакотерапевтического режима:

- группа 1 - подход step up: пациенты, получавшие флутиказона пропионат (ФП) 500 мкг/сут в течение всего периода лечения — 32 чел.;
- группа 2 - подход step down: пациенты, получавшие Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день (1-й — 3-й мес. терапии, а затем ФП 500 мкг/сут - 4-й-5-й мес.) — 33 чел.

Согласно дизайну настоящего исследования, пациенты из группы 1, не достигшие критериев «хорошо контролируемой астмы» в течение 8 нед. терапии, переводились в группу 1А, где им назначался объем терапии, соответствующий подходу «step down».

В случае развития обострения использовалась следующая тактика:

- увеличение суточной дозы короткодействующих β_2 -агонистов;
- увеличение объема противовоспалительной терапии, сопровождающееся в группе 1 исключением из данной группы и переводом в группу 1А; в группах 2 и 1А — исключением больного из программы с возможным назначением системных кортикостероидов и/или другой, по мнению исследователя, терапии.

Исследование «ADULT- STEP» состояло из двух этапов (табл. 1).

Подготовительный этап — терапия «run-in», продолжительностью 2 нед., в течение которых больной не получал препараты базисной терапии БА (ИКС, мембраностабилизирующие препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, пролонгированные β_2 -агони-

сты). Во время проведения этого этапа предполагалось оценить исходную тяжесть астмы и подтвердить соответствие критериям включения.

Второй этап — собственно назначение активной терапии: step up и step down.

Общая продолжительность проекта — 5,5 мес.

Критерии оценки

Перед назначением активной терапии, а также ежемесячно, проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

1) определение выраженности клинических проявлений БА за предшествующие 4 нед. (число дневных и ночных симптомов, количество дней без симптомов, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения;

2) проведение пикфлоуметрии с определением среднесуточных показателей ПСВ и суточной лабильности бронхов (СЛБ);

3) исследование функции внешнего дыхания: спирометрия, кривая «поток — объем» по стандартной методике (Master lab Pro «Erich Jaeger»);

4) проведение пробы с физической нагрузкой по стандартной методике [9];

5) анализ уровня контроля над симптомами БА по критериям E. Bateman «хорошо контролируемая астма» (табл. 2) [10].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета «Statistica for Windows 5,0». Данные представлены в виде $\bar{X} \pm SE$, где $\bar{X}$ — среднееарифметическое, SE — ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U — критерий Манна-Уитни, в связанных — критерий Вилкоксона. Степень тесноты связи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика пациентов

В проекте «ADULT- STEP» принимали участие 65 пациентов: 20 мужчин и 45 женщин. Средний возраст пациентов в анализируемых группах составил $36,2 \pm 1,9$ лет (от 16 до 50 лет); стаж болезни — $10,2 \pm 1,4$ года; число обострений — $1,3 \pm 0,14$ в год. В результате наблюдения пациентов в течение 4 нед., предшествующих включению в программу, установлены следующие характеристики течения БА: частота дневных симптомов — $2,34 \pm 0,15$; ночных — $2,03 \pm 0,15$; уровень $ОФВ_1$ — $70,9 \pm 2,8\%$; наличие постнагрузочного бронхоспазма (ПНБ) зарегистрировано у 87,5% пациентов. Таким образом, обе группы пациентов были сопоставимы по клинико-анамнестическим параметрам, что позволило избе-

Блок-схема исследования "ADULT-STEP"

Процедуры	Этап I – RUN-IN		Этап II – проведение сравнительных курсов терапии				
	Визит 0-скрининг, начальное обследование, терапия	Визит 1-начало терапии в соответствии с результатами рандомизации (В0+1-28дн. *)	Визит 2 (В ₁ +1 мес. ±7 дн.)	Визит 3 (В ₁ +2 мес. ±7 дн.)	Визит 4 (В ₁ +3 мес. ±7 дн.)	Визит 5 (В ₁ +4 мес. ±7 дн.)	Визит 6-окончательная оценка эффективности терапии (В ₁ +5 мес. ±7дн.)
Информированное согласие	X						
Включение/исключение	X		X	X	X	X	X
Демографические данные	X						
Оценка ФВД**	X	X	X	X	X	X	X
Выдача стандартного дневника самоконтроля	X	X	X	X	X	X	X
Оценка выраженности клинико-функциональных показателей***	X	X	X	X	X	X	X
Бронхопровокационная проба с физической нагрузкой	X	X	X	X	X	X	X
Анализ уровня контроля над симптомами БА (E. Bateman)			X	X	X	X	X
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X
Выдача лекарственных средств		X	X	X	X	X	
Испытание лекарственных средств			X	X	X	X	X
Проверка соблюдения порядка приема лекарств	X	X	X	X	X	X	X
Сбор лекарств			X	X	X	X	X
Выводы для испытуемого							X

Примечание:

- * - в случае, если к моменту Визита 0 имеются данные о динамике симптомов и показателях пикфлоуметрии, согласно стандартному для данной программы дневнику самоконтроля за последние 4 нед., то временной интервал между Визитами 0 и 1 может быть минимальным;
- ** - ФВД- функция внешнего дыхания;
- *** - дневные, ночные симптомы, потребность в бронхолитиках, показатели пикфлоуметрии.

жать систематической ошибки при анализе результатов лечения.

Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших Серетид Мультидиск, — подход step down

Статистически значимая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов БА, частоты применения β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов, количества бессимптомных дней была отмечена у пациентов группы 2 (step down) уже через 4 нед. терапии (рис. 1, а-д). Указанная тенденция сохранялась до окончания настоящего исследования. В этой группе зарегистрирован прирост уровня ОФВ₁ на 20% от исходного значения уже на 4-й нед. наблюдения. К моменту окончания программы величина ОФВ₁ составила $96,67 \pm 2,6\%$ (рис. 1, е). Сходная ситуация отмечалась

и в отношении ПНБ. Так, после 4 нед. терапии положительная проба с физической нагрузкой зарегистрирована только у 15% больных, получавших Серетид Мультидиск. На этапе завершения исследования ПНБ отсутствовал у всех пациентов этой группы (рис. 1, ж).

На различных этапах исследования из данной группы были исключены 10 больных (30,3%), которым не удалось достичь критериев «хорошо контролируемой астмы». При этом поводом для исключения из проекта являлось несоответствие хотя бы 1 из 7 критериев E. Bateman.

В соответствии с данными критериями проведен анализ причин исключения пациентов данной группы из исследования (табл. 3).

Наибольшее количество больных выбыли в связи с несоответствием критериям E. Bateman по шкале дневных и ночных симптомов, а также потребности в β_2 -аго-

Таблица 2

Критерии «хорошо контролируемой астмы» по E. Bateman

Критерии контроля	Значения контроля
Дневные симптомы	Минимальное число (средняя оценка по шкале дневных симптомов за предшествующий месяц < 1)
Ночные симптомы	Полностью отсутствуют (средняя оценка по шкале ночных симптомов за предшествующий месяц < 0,05)
Переносимость физических нагрузок	Нормальная (отрицательная проба с физической нагрузкой)
Использование бронхолитиков «по требованию»	< 2 доз/сут (в среднем за предыдущий месяц)
Обращения за неотложной помощью	Отсутствовали в течение последнего месяца (госпитализации, вызовы СМП, увеличение объема противовоспалительной терапии не проводилось)
Суточная лабильность бронхов	< 20% (среднее значение за предыдущий месяц)
ПСВ среднесуточные значения	> 80% (в среднем за предыдущий месяц)
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствовали

нистах. Наиболее редкими причинами исключения были нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) на фоне проводимой терапии, наличие эпизодов обращения за неотложной помощью.

Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших флутиказона пропионат — подход step up

Динамика дневных, ночных симптомов БА, потребности в бронхолитиках, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов, количества бессимптомных дней у пациентов группы 1 в процессе проведения исследования была в целом положительной. Однако темпы редукции клинико-функциональных показателей значительно отставали от таковых у пациентов, получавших Серетид Мультидиск. Кроме того, на 4-й нед. терапии положительная проба с физической нагрузкой была зарегистрирована у 56,25% пациентов, получавших ФП, и по окончании исследования ПНБ сохранялся у 10% больных (рис. 1).

Необходимо отметить, что у большинства представителей группы 1 (71,88%) не удалось достичь контроля над симптомами БА, что повлекло их исключение из исследования. При этом наиболее частым основа-

нием для выбывания пациентов этой группы вновь оказались клинические симптомы (дневные, ночные эпизоды, использование β_2 -агонистов). Основная причина исключения — несоответствие стандартам «хорошо контролируемой астмы» по шкале ночных симптомов (табл. 3).

Обострения

Обострения в процессе проведения настоящего исследования наблюдались во всех группах. Однако число их в значительной степени зависело от режима терапии. Так, у пациентов, получавших Серетид Мультидиск, зафиксирован один случай обострения, тогда как у больных, получавших ФП, три случая обострения заболевания.

Анализ уровня контроля над симптомами болезни у пациентов со среднетяжелой БА

Изучаемые режимы стартовой терапии step up и step down у пациентов, страдающих среднетяжелой БА, в целом способствуют положительной динамике клинико-функциональных показателей, характеризующих тяжесть заболевания. Однако выбор фармакотерапевтического подхода имеет важное значение в достижении контроля над симптомами БА (рис. 2). Так, среди

Причины исключения пациентов из исследования

Таблица 3

Стандартное значение	Критерии	Группы		
		1*	2**	1A***
Шкала дневных симптомов	< 1	13/23	5/10	5/11
Шкала ночных симптомов	< 0,05	18/23	8/10	8/11
Переносимость физических нагрузок	Нормальная	6/23	1/10	0/11
Использование бронхолитиков «по требованию»	< 2 доз/сут	9/23	5/10	4/11
Обращения за неотложной помощью	Отсутствовали	3/23	1/10	2/11
Суточная лабильность бронхов	< 20%	2/23	1/10	0/11
ПСВ (среднесуточные значения)	> 80%	2/23	3/10	1/11
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствовали	2/23	1/10	0/11

Примечание.

* - Всего в группе 1 за весь период исследования исключено 23 человека.

** - Всего в группе 2 за весь период исследования исключено 10 человек.

*** - Всего в группе 1A за весь период исследования исключено 11 человек.

Рис. 1а. Динамика дневных симптомов

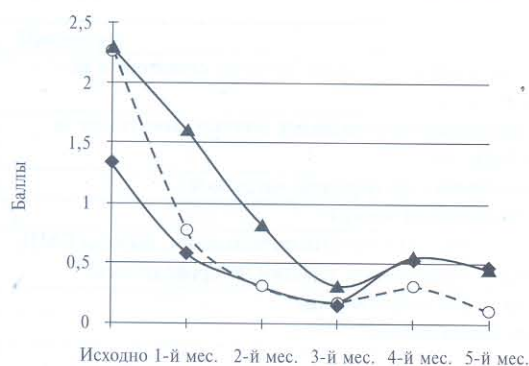


Рис. 1б. Динамика ночных симптомов

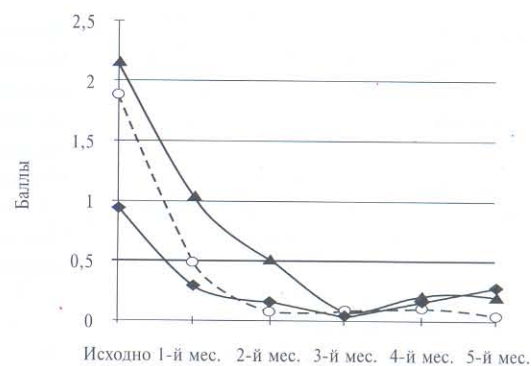


Рис. 1в. Динамика применения β_2 -агонистов

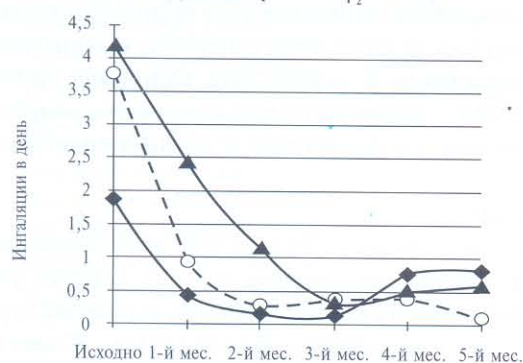


Рис. 1г. Динамика дней без симптомов

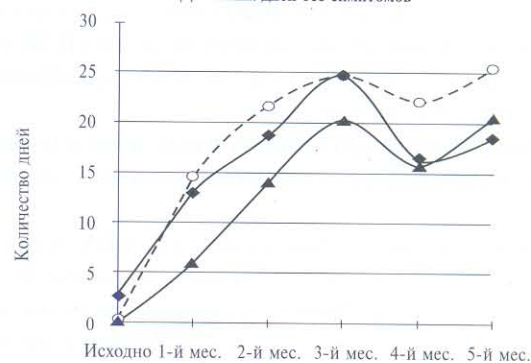


Рис. 1д. Динамика суточной лабильности бронхов

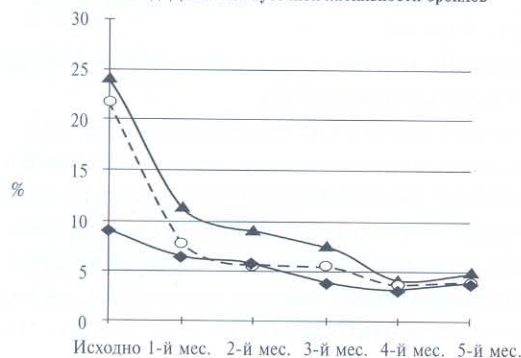


Рис. 1е. Уровень ОФВ₁

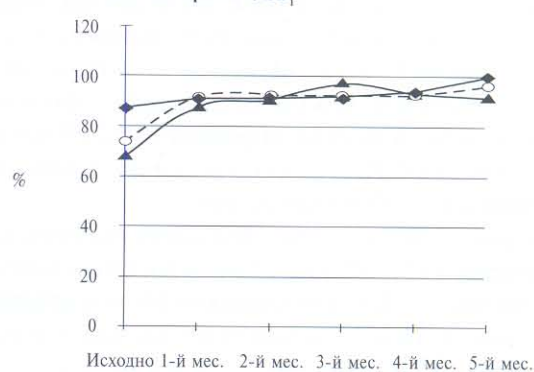
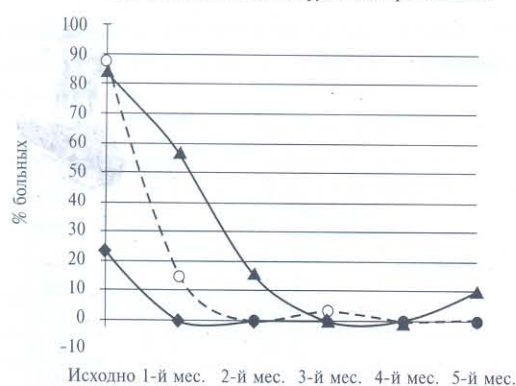


Рис. 1ж. Наличие постнагрузочного бронхоспазма



Примечание:

- ▲— группа 1 (фликсотид 500 мкг/сут.) -1
- группа 2 (серетид 500 мкг/сут.) -2
- ◆— группа 1А (фликсотид-серетид) -3

Рис. 1. Сравнительная динамика клинко-функциональных показателей у пациентов, получавших Серетид-Мультидиск (500/100 мкг/сут.) и флютиказона пропионат в дозе 500 мкг/сут.

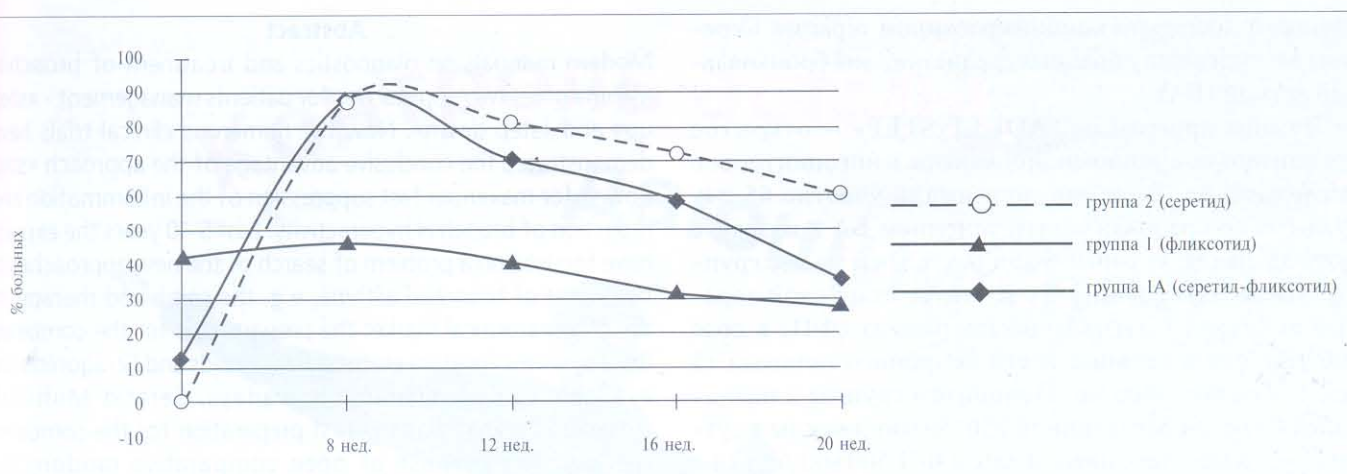


Рис. 2. Число пациентов, достигших критериев «хорошо контролируемой астмы» по E. Bateman на разных этапах терапии

пациентов, получавших терапию в режиме step down, к моменту завершения исследования критериев «хорошо контролируемой астмы» достигли 69,7%. В группе больных, использующих подход step up, соответствие указанным критериям контроля над симптомами болезни продемонстрировали лишь 28,12% пациентов.

Следовательно, подход step down с использованием препарата Серетид Мультидиск демонстрирует превосходящую клинко-функциональную эффективность у пациентов, страдающих среднетяжелой БА. Дополнительным подтверждением служит тот факт, что при переводе больных с ФП на комбинированную терапию Серетидом Мультидиском (группа 1А) уже через 4 нед. терапии удалось достичь статистически значимой динамики изучаемых клинко-функциональных показателей, а также эффективного устранения ПНБ (рис. 1, а-ж).

При анализе уровня контроля над симптомами БА обращает внимание, что независимо от назначения режима терапии максимальное число пациентов достигает критериев «хорошо контролируемой астмы» на этапе 8 нед: 87,9% участников группы 2 и 46,9% — представителей группы 1, а в дальнейшем отмечается некоторое снижение данного показателя (рис. 2). Вероятно, продолжительность стартовой терапии, которая составила 2 мес., была недостаточной для обеспечения эффективного поддерживающего лечения, и степ (пересмотр объема терапии) в группе больных среднетяжелой БА должен осуществляться в более поздние сроки [8, 11, 12].

Безопасность

Безопасность изучаемых режимов терапии оценивалась путем регистрации нежелательных лекарственных явлений методом открытого стандартизованного опроса. НЛЯ зафиксированы на фоне всех изучаемых фармакотерапевтических режимов, в частности при применении ФП — 2 случая, а у больных, получавших

Серетид Мультидиск — 1 эпизод НЛЯ. При этом следует отметить, что в ходе настоящего исследования не было зарегистрировано серьезных НЛЯ, а также тяжелых реакций, повлекших за собой исключение пациента из программы.

Выводы:

1. Подход step down с применением Серетид Мультидиска в качестве стартовой терапии у больных среднетяжелой БА демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с подходом step up.

2. У большинства больных среднетяжелой БА (69,7%) возможно достижение критериев «хорошо контролируемой астмы» E. Bateman по окончании 20-недельного курса комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск.

РЕЗЮМЕ

В современных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) предлагаются два фармакотерапевтических подхода в ведении пациентов — step up и step down. В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях показано неоспоримое преимущество подхода step down для максимально быстрого подавления воспаления при БА и снижения уровня бронхиальной гиперреактивности.

В последние 5-10 лет все большее признание среди специалистов, ориентированных на проблему поиска новых подходов в лечении больных БА, приобретает комбинированная терапия. В настоящее время на фармацевтическом рынке появились препараты комбинированной терапии, сочетающие ИКС и пролонгированные β_2 -агонисты в одном ингаляторе. Первым препаратом комбинированной терапии является Серетид Мультидиск (GlaxoSmithKline).

Цель настоящего исследования — изучение эффек-

тивности препарата комбинированной терапии Серетид Мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой (БА).

Дизайн программы «ADULT-STEP» — открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование. В работе принимали участие 65 пациентов со среднетяжелым течением БА в возрасте от 16 до 50 лет, которые были разделены на две группы. Пациенты группы 1 в качестве стартовой терапии получали флутиказона пропионат (ФП) в дозе 500 мкг/сут в течение всего лечебного периода (5 мес.) — подход step up. Пациентам группы 2 назначался Серетид Мультидиск 250/50 мкг дважды в сутки (1–3-й мес. терапии), а затем ФП 500 мкг/сут (4–5-й мес.) — подход step down. Конечными показателями эффективности терапии служили критерии «хорошо контролируемой астмы» по E. Bateman. Протокол исследования включал также оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма.

В случае отсутствия контроля над симптомами БА по критериям E. Bateman на этапе 8 нед. терапии пациенты группы 2 исключались из исследования, а представители группы 1 переводились на терапию в режиме step down (группа 1А).

К моменту окончания исследования 69,7% пациентов из группы 2 и 28,1% представителей группы 1 достигли критериев «хорошо контролируемой астмы». Таким образом, применение подхода step down с использованием Серетид Мультидиска в качестве стартовой терапии у больных среднетяжелой бронхиальной астмой демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с подходом step up.

Abstract

Modern manuals on diagnostics and treatment of bronchial asthma offer two approaches for patients management - «step up» and «step down». Now the numerous clinical trials have demonstrated the conclusive advantage of the approach «step down» for maximum fast suppression of the inflammation and reduction of bronchial hyperactivity. Last 5-10 years the experts have focused on a problem of search of the new approaches in treatment of bronchial asthma, e.g. the combined therapy. In the pharmaceutical market the preparations for the combined therapy with inhalatory glucocorticosteroids and (2-agonists are available in one inhalator nowadays. Seretid Multidisk (GlaxoSmithKline) was the first preparation for the combined therapy. The purpose of open comparative randomized multicenter research was studying of efficiency of the combined therapy with Seretid-Multidisk in patients with bronchial asthma of middle severe grade. 65 patients aged from 16 to 50 with bronchial asthma of middle severe grade were divided into two groups. The patients of group 1 have received Fluticasone propionat (500 mcg p.d.) as starting therapy during all medical period (5 months) - approach «step up». To the patients of group 2 have received Seretid Multidisk 250/50 mcg b.i.d. (1t-3d month of therapy), and then Fluticasone propionat (500 mcg p.d.) (4-5th month) - approach «step down». The final parameters of efficiency of therapy were served with criteria «well controllable asthma» according E. Bateman. The protocol of research included also assessment of the basic asthmatic clinical symptoms, parameters of respiratory function and tests. To the moment of the ending of research 69,7% of the patients from group 2 and 28,1% of the representatives of group 1 have achieved criteria «well controllable asthma». Thus, the administration of the approach «step down» with use of Seretid-Multidisk as the starting therapy in patients with bronchial asthma of middle severe grade demonstrates superior clinical efficiency in comparison with the approach «step up».

ЛИТЕРАТУРА

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health pub no 97-4051. Bethesda, MD, 1997.
2. Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А. и др. Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы у детей: step up или step down? // Пульмонология, 2000, №2, с. 62-70.
3. Busse W.W., Nelson J., Wolfe J. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma // J Allergy Clin Immunol. —1999. 4. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid // Lancet, 1994, vol. 344, p. 219. Vol. 103. —P. 1075.
5. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetonide in asthma // Chest., 1999, vol. 116, p. 625.
6. Markham A., Adkins J.C. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of use in the management of asthma // Pharmacoeconomics, 2000, v. 18, p. 591.
7. Shewsbury S., Pyke S., Britton M. A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) // BMJ, 2000, v. 320, p. 1368.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention web site: www.ginasthma.com.
9. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества. М.: Пульмонология, 1993.
10. Bateman E. D. Simplifying asthma treatment / ICC. Berlin, 1999.
11. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой) // Аллергология, 2001, №1. — С. 15-21.
12. Maeda Y., Akiyama K., Hayakawa T. et al. A new steroid therapy for difficult asthmatics - an induction and maintenance, two-step therapy // Alerugi, 1992, v. 41, №12, p. 1687-1693.