

Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Современный взгляд на роль β_2 -агонистов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ РОЛЬ β_2 -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С УЧЕТОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ РУКОВОДСТВ. ИНГАЛЯЦИОННЫЕ β_2 -АГОНИСТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, К КОТОРЫМ ОТНОСЯТСЯ ФОРМОТЕРОЛ И САЛЬМЕТЕРОЛ, ПРИМЕНЯЮТСЯ В КОМБИНАЦИИ С ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОХО КОНТРОЛИРУЕМЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ФОНЕ МОНОТЕРАПИИ ИГКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: β_2 -АГОНИСТЫ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ, ФОРМОТЕРОЛ, САЛЬМЕТЕРОЛ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ.

Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна,
кандидат медицинских наук,
заведующая лабораторией разработки
стандартов диагностики, лечения,
диспансерного наблюдения
в амбулаторно-поликлинических условиях;
врач аллерголог-иммунолог отделения
восстановительного лечения детей
с аллергическими болезнями НИИ ПП и ВЛ
ГУ Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-14-12
Статья поступила 09.01.2008 г.,
принята к печати 16.04.2008 г.

Бронхиальная астма является одним из самых распространенных хронических заболеваний детского возраста, и частота ее продолжает расти. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают бронхиальной астмой. В детской популяции этот показатель повышается до 5–10%.

Целью лечения бронхиальной астмы является достижение и поддержание клинического контроля над болезнью. Современная адекватная терапия подразумевает воздействие на оба компонента патогенеза бронхиальной астмы — воспаление и спазм бронхов. Выбор противовоспалительных и бронхорасширяющих препаратов, а также их дозы определяется тяжестью и периодом заболевания.

Многочисленные современные руководства по лечению и диагностике бронхиальной астмы свидетельствуют о том, что в настоящее время препаратами первой линии, наиболее эффективными в базисной терапии для поддержания длительного контроля над бронхиальной астмой, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) также являются очень важным классом препаратов, которые применяются для лечения бронхиальной астмы у пациентов с плохо контролируемым течением заболевания на фоне монотерапии ИГКС. Руководства Национального института легких, сердца и крови (NHLBI) и Глобальная стратегия профилактики и лечения астмы (GINA) рекомендуют применять ДДБА в комбинации с ИГКС в качестве базисной противоастматической терапии. Кроме того, в рекомендациях GINA предлагается использовать формотерол (Форадил, Новартис Фарма, Швейцария) в комбинации с ИГКС как для базисной, так и для симптоматической терапии (вместо дополнительных ингаляций β_2 -аго-

85

Yu.G. Levina, L.S. Namazova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Modern view on the long-acting β_2 -agonists in therapy for the bronchial asthma among children

THE ARTICLE DEALS WITH THE LONG-ACTING β_2 -AGONISTS IN THERAPY OF CHILDREN, SUFFERING FROM THE BRONCHIAL ASTHMA, WITH REGARDS TO THE RECOMMENDATIONS OF THE MODERN MANUALS. INHALANT LONG-ACTING β_2 -AGONISTS, WHICH FORMOTEROL AND SALMETEROL BELONG TO, ARE APPLIED IN COMBINATION WITH THE INHALATORY GLUCOCORTICOSTEROIDS AMONG THE PATIENTS WITH POOR CONTROL ASTHMA AT INHALATORY GLUCOCORTICOSTEROIDS BASED MONOTHERAPY.

KEY WORDS: LONG-ACTING β_2 -AGONISTS, FORMOTEROL, SALMETEROL, BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN.

нистов короткого действия) [1]. Комбинированная терапия с добавлением ДДБА сальметерола и формотерола позволяет использовать минимальные дозы ИГКС для контроля симптомов болезни [2, 3]. В современных руководствах подчеркивается, что β_2 -агонисты длительного действия не должны заменять базисную противовоспалительную терапию, а могут использоваться в качестве дополнительной терапии к низким и средним дозам ИГКС для пациентов со среднетяжелой и тяжелой персистирующей бронхиальной астмой [1, 4, 5]. ДДБА не рекомендуются в виде монотерапии для лечения астмы, так как отсутствуют данные о том, что эти препараты угнетают воспаление при бронхиальной астме. О том же свидетельствуют исследования, подтверждающие, что монотерапия β_2 -агонистами длительного действия у детей приводит к большему количеству обострений бронхиальной астмы, чем терапия низкими дозами (200 мкг в сут) беклометазона [6]. Рандомизированное исследование, проведенное у детей, свидетельствует о том, что эти препараты могут улучшать контроль над симптомами заболевания у пациентов, получающих средние дозы ИГКС [7]. В США монотерапия ДДБА рекомендуется пациентам с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для предотвращения бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой [8–11].

Множество исследований, проведенных у взрослых и подростков с неконтролируемым течением астмы, показывают преимущества добавления β_2 -агонистов длительного действия к основной терапии в сравнении с добавлением антилейкотриеновых препаратов или повышением дозы ИГКС, включающих значительное улучшение функции легких, уменьшение количества обострений, облегчение симптомов заболевания, снижение потребности в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия, повышение качества жизни [1, 12–16]. Австралийский национальный совет по астме рекомендует добавлять эти препараты к терапии в том случае, если симптомы заболевания сохраняются на фоне терапии ИГКС в дозе до 800 мкг в сут по беклометазону пропionato и будесониду или 250 мкг в сут по флутиказону [17]. Британское торакальное общество предлагает добавлять β_2 -агонисты длительного действия, если ребенок достигает дозы беклометазона или будесонида 400 мкг в сут [18].

В пересмотренных рекомендациях NHLBI и GINA существует несколько очень важных различий относительно роли ДДБА в терапии бронхиальной астмы. Так, в руководстве NHLBI утверждается, что если у пациентов 12 лет и старше со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой не удастся достичь контроля над заболеванием на фоне терапии низкими дозами ИГКС, необходимо повысить дозу ИГКС или добавить к терапии ДДБА. Если на этом фоне также не удастся достичь контроля над заболеванием, предпочтительно использовать ИГКС в средней дозе в комбинации с ДДБА. Теофиллины и антилейкотриеновые препараты рассматриваются как альтернативная, но не предпочтительная терапия в дополнение к ИГКС. В случае недостаточного контроля над астмой терапия этими альтернативными препаратами должна быть прекращена и начата предпочтительная терапия. В руководстве GINA у подростков и взрослых при отсутствии контроля над заболеванием на фоне монотерапии низкими дозами ИГКС рекомендуется отдавать предпочтение комбинированной терапии ИГКС/ДДБА, а не повышению дозы ИГКС. Как альтернатива рассматри-

вается комбинация ИГКС в низкой дозе с антилейкотриеновыми препаратами или низкими дозами теофиллинов длительного действия. У детей 5–11 лет с астмой, не контролируемой низкими дозами ИГКС, руководство NHLBI рекомендует или повысить дозу ИГКС до средней, или добавить ДДБА, антилейкотриеновые препараты или теофиллины к низким дозам ИГКС. Руководство не указывает, каким из дополнительных препаратов необходимо отдавать предпочтение ввиду отсутствия достаточного количества доказательных данных в этой возрастной группе. Добавление ДДБА к терапии средними дозами ИГКС предпочтительно у тех пациентов этой возрастной группы, у которых астма не контролируется на фоне терапии средними дозами ИГКС или низкими дозами ИГКС с дополнительной терапией. В этом случае до перехода на следующую ступень терапии с применением таких дополнительных препаратов, как антилейкотриеновые средства и теофиллины, должна быть прекращена и начата терапия ДДБА. Руководство GINA у детей с 6 до 11 лет рекомендует увеличить дозу ИГКС до средней перед добавлением ДДБА к низким дозам ИГКС. Для детей младше 5 лет в руководстве GINA нет подробных рекомендаций по лечению в связи с недостаточными данными в этой возрастной группе. Однако, указывается, что добавление ДДБА к низким дозам ИГКС может быть не настолько эффективным в отношении уменьшения обострений бронхиальной астмы, как увеличение дозы ИГКС. В связи с этим одинаково возможно добавление к терапии ИГКС монотеракта или ДДБА. Руководство GINA указывает, что применение формотерола для купирования и предотвращения симптомов астмы возможно в связи с его быстрым началом действия, в то же время руководство NHLBI свидетельствует о том, что для купирования симптомов астмы и лечения обострений в настоящее время использование ДДБА не рекомендуется. В США формотерол не рекомендуется для применения в качестве неотложной терапии у пациентов, страдающих астмой. В других странах формотерол разрешен к применению в качестве средства неотложной терапии, однако только у пациентов, получающих постоянную базисную терапию ИГКС [1, 5, 19].

В основе механизма действия β_2 -агонистов длительного действия лежит расширение бронхов через увеличение внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ), что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов и подавлению высвобождения медиаторов воспаления из тучных клеток [20]. β_2 -агонисты длительного действия купируют бронхоспазм на протяжении 12 ч, тогда как β_2 -агонисты короткого действия, такие как сальбутамол, устраняют бронхоконстрикцию в течение 4–6 ч после ингаляции [21, 22]. Режим дозирования β_2 -агонистов длительного действия обычно составляет 2 раза в сут.

Для лечения астмы у детей в настоящее время применяются два β_2 -агониста длительного действия — формотерол (разрешен к применению у детей 5 лет и старше) и сальметерол (у детей старше 4 лет) [23, 24]. Эти препараты обладают выраженным бронходилатирующим эффектом, снижают гиперреактивность бронхов и уменьшают потребность в применении бронхолитиков [25–27].

Основное отличие между этими двумя препаратами заключается в том, что формотерол является полным, а сальметерол — частичным агонистом β_2 -адренорецепторов. Множество исследований, проведенных *in vitro*, показывают такие различия в действии этих препаратов, как мембранная аффинность, продолжительность действия, β -адренергическая селективность, торможе-

ние активации тучных клеток, активация эозинофилов [28]. Формотерол, возможно, имеет больше противовоспалительных свойств, чем сальметерол [29]. Клиническое значение этих различий остается неясным. Ключевым фактором, определяющим время начала и продолжительность бронхолитического эффекта, является липофильность препаратов, а плазмаллема (пространство между двумя слоями липидов клеточной мембраны) играет роль своеобразного депо β_2 -агониста с умеренной или высокой липофильностью. β_2 -агонист длительного действия обладает длинными липофильными боковыми цепями, закрепляется в смежном к β_2 -адренорецептору месте, что пролонгирует эффективность препарата. При этом объективно достигается максимальный бронходилатирующий эффект и минимизация побочного действия [30]. Формотерол имеет среднюю липофильность. Молекулы формотерола могут непосредственно проникать в сердцевину β_2 -рецептора, напрямую взаимодействовать с активными сайтами и таким образом обеспечивать быстрое начало эффекта.

Формотерол и сальметерол демонстрируют одинаковую эффективность в отношении улучшения функции легких и облегчения симптомов астмы [31]. Основным клиническим отличием этих препаратов является начало бронходилатирующего эффекта. Так, начало действия формотерола практически соответствует β_2 -агонисту короткого действия сальбутамолу (приблизительно 3–15 мин, в зависимости от дозы, для формотерола и 5–6 мин для сальбутамолу), и оба бронхолитика имеют более быстрое начало действия, чем сальметерол (> 30 мин) [32–35]. Такое быстрое начало и большая продолжительность действия формотерола являются большим преимуществом, эти характеристики свойственны большинству других ДДБА, находящихся в настоящее время в разработке.

ДДБА помогают контролировать ночные симптомы астмы, а также бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. Так, при наличии только ночных симптомов возможен прием одной дозы препарата в ночное время. В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, посвященном сравнению продолжительности действия сальбутамолу и формотерола через порошковые ингаляторы для предотвращения бронхоспазма, связанного с физической нагрузкой, участвовали 16 пациентов в возрасте от 10 до 14 лет. Ингаляция 12 мкг формотерола обеспечивала значительно лучшую защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, через 3 и 12 ч, чем сальбутамол 400 мкг или плацебо [36].

До настоящего времени продолжаются дискуссии относительно возникновения системных эффектов при длительной терапии ИГКС. Однако большинство исследований показали, что риск развития системных побочных эффектов при применении ИГКС в низких и средних дозировках и правильной технике ингаляции незначительный [37]. Таким образом, потенциальным преимуществом добавления ДДБА к терапии у пациентов с плохо контролируемой астмой на фоне монотерапии ИГКС яв-

ляется возможность применения ИГКС в дозировках, не вызывающих системные эффекты, снижение риска возникновения системных побочных эффектов при длительном их применении [38].

Крупное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 4-й фазы, проведенное Wolfe и соавт., не выявило увеличения количества побочных эффектов, связанных с астмой, а также тяжелых обострений астмы при различных режимах дозирования Форадила Аэролайзера. Фактически при применении всех доз формотерола (24 мкг 2 раза в сутки, 12 мкг 2 раза в сутки, а также 12 мкг 2 раза в сутки + возможность дополнительного применения 1–2 доз Форадила) количество обострений было незначительно больше, чем при применении плацебо. В другом исследовании не было выявлено увеличения риска смерти, связанного с применением ДДБА [39]. В исследовании FACET 852 пациента получали ИГКС (будесонид) в низких или более высоких дозах с плацебо или ИГКС (будесонид) в комбинации с формотеролом. Количество тяжелых обострений астмы было значительно ниже (63%) у пациентов, получавших формотерол с высокими дозами ИГКС, по сравнению с получавшими монотерапию будесонидом в низких дозах, количество обострений у пациентов, получавших монотерапию высокими дозами будесонида, составило 49%. По окончании исследования у 81% пациентов, получавших формотерол с высокими дозами ИГКС, в сравнении с 72% пациентов, получавшими монотерапию высокими дозами будесонида, и 61% пациентов, получавших монотерапию будесонидом в низких дозировках, отсутствовали обострения бронхиальной астмы. Ни один из пациентов, получавших комбинированную терапию будесонидом в высокой дозе с добавлением формотерола, не был исключен из исследования в связи с тяжелым обострением бронхиальной астмы, в отличие от пациентов, получавших монотерапию будесонидом в высоких или низких дозировках. Кроме того, добавление формотерола значительно уменьшало частоту легких обострений и приводило к значительному увеличению среднего количества дней без симптомов заболевания [40].

Независимый мета-анализ 18 рандомизированных исследований (12 229 человек), проведенный Jaeschke и соавт., показал, что добавление формотерола к терапии ИГКС значительно уменьшает риск госпитализаций в связи с астмой (на 41%) и все связанные с астмой серьезные нежелательные явления (на 44%) [41].

Таким образом, добавление ДДБА к терапии ИГКС значительно улучшает легочную функцию легких, купирует симптомы астмы, снижает потребность в средствах неотложной терапии, риск обострений в сравнении с добавлением антилейкотриеновых препаратов или монотерапией ИГКС. Основными преимуществами этих препаратов являются возможность их применения 2 раза в день, а также минимальный риск развития побочных эффектов. **ДДБА должны использоваться только на фоне базисной противовоспалительной терапии ИГКС.**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prenner B.M. Role of long-acting beta2-adrenergic agonists in asthma management based on updated asthma guidelines // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2008. — V. 14, № 1. — P. 57–63.
2. Rabinovitch N., Gelfand E.W. New approaches to the treatment of childhood corticosteroids on growth // Curr. Opin. Pediatr. — 1998. — V. 10, № 3. — P. 243–249.

3. Akpinarli A., Tuncer A., Saraclar Y. et al. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomised controlled trial // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — V. 81, № 1. — P. 5–8.
4. The Royal College of Physicians of London, et al The British Thoracic Society, The National Asthma Campaign. The British guidelines on asthma management 1995 review and position statement // *Thorax.* — 1997. — V. 52 (Suppl. 1). — P. 1–20.
5. National Institutes of Health. Global initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): NIH, 2002. NHLBI/WHO workshop report, 02–3659.
6. Verberne A.A., Frost C., Roorda R.J. et al. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. The Dutch Paediatric Asthma Study Group // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 156. — P. 685–687.
7. Akpinarli A., Tuncer A., Saraclar Y. et al. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomized controlled trial // *Arch. Dis. Child.* — 1999. — V. 81, № 1. — P. 45–48.
8. Foradil aerolizer (formoterol fumarate inhalation powder) full prescribing information // Kenilworth, New Jersey: Schering Corporation. — 2006.
9. Serevent Diskus (salmeterol xinafoate inhalation powder) full prescribing information // Research Triangle Park, North Carolina: GlaxoSmithKline — 2007.
10. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma, www.nhlbi.nih.gov/guidelines. — 2007 [Accessed 31 August 2007].
11. Sovani M.P., Whale C.I., Tattersfield A.E. A benefit-risk assessment of inhaled long-acting beta2-agonists in the management of obstructive pulmonary disease // *Drug Saf.* — 2004. — V. 27. — P. 689–715.
12. Ducharme F.M., Lasserson T.J., Cates C.J. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 4:CD003137.
13. Pauwels R.A., Lofdah C.G., Postma D.S. 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. — V. 337. — P. 1405–1411.
14. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group // *Lancet.* — 1999. — V. 344. — P. 219–224.
15. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — V. 153. — P. 1481–1488.
16. O'Byrne P.M., Barnes P.J., 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. — V. 164. — P. 1392–1397.
17. National Asthma Campaign (Australia). Asthma management handbook [online]. Available from URL: <http://www.nationalasthma.org.au> [Accessed 2002 Sep 4].
18. The British Thoracic Society and Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma // *Thorax.* — 2003. — V. 58 (Suppl. 1).
19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2007. <http://www.ginasthma.org/Guidelineitem.asp7911=2&12=1&intId=60> [Accessed 16 August 2007].
20. Johnson M. Pharmacology of long-acting beta agonists // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — V. 75. — P. 177–179.
21. Lotvall J. The long and short of beta2-agonists // *Pulm Pharmacol Ther.* — 2002. — V. 15. — P. 497–501.
22. Ventolin11 (albuterol sulfate HFA inhalation aerosol) full prescribing information. Research Triangle Park, North Carolina: GlaxoSmithKline; 2005.
23. Jeppsson A.B., Kallstrom B.L., Waldeck B. Studies on the interaction between formoterol and salmeterol in guinea-pig trachea in vitro // *Pharmacol. Toxicol.* — 1992. — V. 71. — P. 272–277.
24. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? // *Eur. Respir. J.* — 1994. — V. 7. — P. 569–578.
25. Simons F.E. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — V. 337. — P. 1659–1665.
26. Verberne A.A.P.H., Hop W.C.J., Creighton F.B.M. et al. Airway responsiveness after a single dose of salmeterol and during four months of treatment in children with asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1996. — V. 97. — P. 938–946.
27. Meijer G.G., Postma D.S., Mulder P.G.H. et al. Long-term circadian effects of salmeterol in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 152. — P. 1887–1892.
28. Kips J.C., Pauwels R.A. Long acting inhaled β_2 agonist therapy in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164. — P. 923–932.
29. Miller-Larson A., Persdotter S., Jerre A. et al. Formoterol is more effective than salmeterol in the inhibition of human eosinophil superoxide production induced by conditioned medium from bronchial epithelial cells [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 159. — A591.
30. Johnson M., Butchers P.R., Coleman R.A. et al. The pharmacology of salmeterol // *Life Sciences.* — 1993. — V. 52. — P. 2131–2147.
31. Campbell L.M., Anderson T.J., Parashchak M.R. et al. A comparison of the efficacy of long-acting beta2-agonists: formoterol via Turbuhaler and salmeterol via pressurized metered dose inhaler or Accuhaler, in mild to moderate asthmatics // *Force Research Group. Respir. Med.* — 1999. — V. 93. — P. 236–244.
32. Johnson M. Pharmacology of long-acting beta agonists // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 1995. — V. 75. — P. 177–179.
33. Verberne A.A.P.H., Hop W.C.J., Kerrebijn K.F. Effect of a single dose of inhaled salmeterol on baseline airway caliber and methacholine-induced airway obstruction in asthmatic children // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1993. — V. 91. — P. 51–58.
34. Palmqvist M., Persson G., Lazer L. et al. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency // *Eur. Respir. J.* — 1997. — V. 10. — P. 2484–2489.
35. Seberova E., Andersson A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI // *Respir. Med.* — 2000. — V. 94. — P. 607–611.
36. Daugbjerg P., Nielsen K.G., Scov M., Bisgaard H. Formoterol vs salbutamol for prevention of exercise induced asthma in children // *Acta Paediatr.* — 1996. — V. 85. — P. 684–687.
37. Peters S.P. Safety of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma // *J. Natl. Med. Assoc.* — 2006. — V. 98. — P. 851–861.
38. Walters J.A., Wood-Baker R., Walters E.H. Long-acting beta2-agonists in asthma: an overview of Cochrane systematic reviews // *Respir. Med.* — 2005. — V. 99. — P. 384–395.
39. Anderson H.R., Ayres J.G., Sturdy P.M. et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study // *BMJ.* — 2005. — V. 330. — P. 117.
40. O'Byrne P.M., Naya I., Kallen A. et al. The role of increasing the dose of an inhaled corticosteroid compared to adding a long acting inhaled beta2-agonist in achieving asthma control [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — V. 175. — A188.
41. Jaeschke R., Mejza W., Lesniak W. et al. The safety of formoterol among patients with asthma using inhaled corticosteroids [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — V. 175. — A57.