

## Bronchų astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais ir $\beta_2$ agonistais

Edvardas Danila

Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika, VŠĮ VUL Santariškių klinikos Pulmonologijos centras

*Bronchų astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Kvėpavimo takų uždegimo slopinimas yra svarbiausias ilgalaikio gydymo tikslas. Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai yra veiksmingiausi kvėpavimo takų uždegimą mažinantys vaistai. Inhaliuojamieji  $\beta_2$  agonistai yra veiksmingiausi bronchus plečiantys vaistai, skiriami bronchų astmai gydyti. Įkvėpti prieš fizinį krūvį jie trumpam sumažina kvėpavimo takų jautrumą ir bronchų spazmo tikimybę. Tačiau vartojami reguliariai jie praranda savo veiksmingumą, gali maskuoti kvėpavimo takų uždegimo stiprėjimą ir sunkinti bronchų astmos eigą. Sergantiesiems nesunkia bronchų astma pirmiausia turi būti skiriama pakankama inhaliuojamojo gliukokortikosteroido dozė. Jei, gydant pakankama inhaliuojamojo gliukokortikosteroido doze, dar išlieka reikšmingų bronchų astmos simptomų, gydymą rekomenduojama papildyti ilgai veikiančiu inhaliuojamuoju  $\beta_2$ -agonistu. Ilgai veikiančio inhaliuojamojo  $\beta_2$  agonisto nuolatiniam bronchų astmos gydymui be inhaliuojamojo gliukokortikosteroido skirti negalima. Ligai paūmėjus, skiriama greitai veikiančių bronchus plečiančių vaistų ir sistemškai veikiančių gliukokortikosteroidų. Nesunkus paūmėjimas galėtų būti gydomas skiriant papildomas inhaliuojamojo gliukokortikosteroido ir bronchus plečiančių vaistų inhaliacijas.*

**B**ronchų astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga. Uždegimas lemia klinikinius ligos simptomus ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius (remodeliavimąsi) [1]. Liga pasireiškia bronchų obstrukcijos priepuoliais (kosuliu, dusuliu), tačiau svarbiausias klinikinis požymis, atspindintis patofiziologinius pokyčius, būdingus bronchų astmai, yra padidėjęs bronchų reaktyvumas (jautrumas įvairiems dirgikliams). Padidėjęs bronchų reaktyvumas yra plaučių funkcijos blogėjimo ir bronchų astmos eigos sunkėjimo rodiklis, nepriklausantis nuo to, ar ligoniui yra atopijos požymių, ar jų nėra [2,3].

Kvėpavimo takų uždegimo slopinimas yra svarbiausias ilgalaikio gydymo strateginis tikslas. Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai (IGKS) yra veiksmingiausi kvėpavimo takų uždegimą mažinantys vaistai. Reguliarus, nepertraukiamas jų vartojimas yra visų dabartinių nuolatinės (persistuojančios) bronchų astmos gydymo metodikų pagrindas vaikams ir suaugusiesiems. IGKS mažina bronchų reaktyvumą, bronchus plečiančių vaistų poreikį, lemia struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių regresiją [1,4,5].

Kai kvėpavimo takų uždegimas yra ne visiškai nuslopintas (dėl nepakankamos IGKS dozės, nesugebėjimo įkvėpti vaisto iš inhaliatoriaus), liga paūmėjo (dažniausiai dėl ūminės virusinės respiracinės infekcijos), įkvėpus oro teršalų ar alergeno, bronchų reaktyvumas padidėja. Gerokai rečiau didesnį bronchų reaktyvumą lemia genetiniai pokyčiai.

Bronchus plečiantys vaistai atpalaiduoja bronchų

lygiuosius raumenis ir sumažina bronchų spazmą. Inhaliuojamieji  $\beta_2$  agonistai (IBA) yra veiksmingiausi bronchus plečiantys vaistai, skiriami bronchų astmai gydyti. Įkvėpti prieš fizinį krūvį IBA trumpam sumažina kvėpavimo takų jautrumą ir bronchų spazmo tikimybę [6, 7]. Tačiau vartojami reguliariai jie praranda savo veiksmingumą (tachifilaksija), gali maskuoti kvėpavimo takų uždegimo stiprėjimą ir pabloginti bronchų astmos eigą [8–10].

Šiame straipsnyje aptariamas bronchinės astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais ir inhaliuojamaisiais  $\beta_2$  agonistais.

### BRONCHŲ ASTMOS GYDYMAS

Tiksliausi ir objektyviausi duomenys apie bronchų astmos eigą, vaistų veiksmingumą gaunami, kai kartu vertinami net tik klinikiniai simptomai ir spirometrijos rodikliai, bet ir bronchų reaktyvumas, kvėpavimo takų uždegimas (tiesioginiais ar netiesioginiais metodais).

Bronchų biopsinės medžiagos tyrimai rodo, jog struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių atsiranda jau pradinėje ligos stadijoje sergantiesiems netgi lengva bronchų astma, bet nevartojantiems IGKS, kvėpavimo takų pokyčiai yra gerokai didesni nei ligoniams, vartojantiems IGKS [11]. Be to, morfologiniai kvėpavimo takų tyrimai rodo, jog didesnės IGKS dozės gerokai veiksmingiau skatina remodeliacijos regresiją nei mažos dozės [5].

Įvairūs tyrimai patvirtina, kad kvėpavimo takų už-

degimas gali paūmėti tam tikrą laiką nepasireikšdamas jokiais klinikiniais simptomais [9,12]. O nuolatinis (t. y. „prevencinis“) gydymas bronchus plečiančiais vaistais gali maskuoti prasidedantį paūmėjimą. Svarbu prisiminti, kad dusulys (oro trūkumo pojūtis) dažniausiai atsiranda dėl stambiųjų kvėpavimo takų spazmo. Tokiems ligoniams dažniausiai randamas teigiamas bronchų dilatacinis mėginys. Tuo tarpu sunkesne bronchų astma sergantiems ligoniams, kurių bronchų obstrukciją didžiaja dalimi lemia uždegimas, dusulio pojūčio slenkstis yra padidėjęs. Dėl lėtinio uždegimo ir progresuojančios kvėpavimo takų obstrukcijos atsiranda pripratimas. Todėl tokiems ligoniams yra daug didesnė sunkaus bronchų obstrukcijos paūmėjimo rizika [13,14]. Ištyrus mirties nuo bronchų astmos priežastis, nustatyta, jog didelė dalis ligonių mirė nuo nepakankamo gydymo inhaliuojamaisiais ar geriamaisiais gliukokortikosteroidais [15].

Histologiniai kvėpavimo takų tyrimai ligoniams, sergantiems bronchų astma, parodė, kad, pradėjus gydyti IGKS, bronchų reaktyvumas ir struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai sumažėja gerokai vėliau nei susinormina plaučių funkcijos rodikliai (pvz., FEV<sub>1</sub>) [4].

Gydant pagal bronchų reaktyvumo lygį, reikia ilgesnio gydymo didesnėmis IGKS dozėmis, bet toks gydymas lemia geresnę plaučių funkciją, gerokai retesnius ligos paūmėjimus ir mažesnius struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius [16].

**Nereguliarus IGKS vartojimas** ar visiškai jų nutraukimas lemia blogesnius plaučių funkcijos rodiklius ir kvėpavimo takų uždegimo sustiprėjimą [17,18]. Ilgalaikiai ligonių, sergančių bronchų astma, stebėjimo tyrimai rodo, kad reguliarus IGKS vartojimas gerokai (daugiau kaip 30 proc.) sumažina ligos paūmėjimų ir hospitalizacijų skaičių palyginus su nereguliariu šių vaistų vartojimu [19].

Kita vertus, daugybė klinikinių tyrimų parodė, kad reguliariai vartojami visi inhaliuojamieji  $\beta_2$  agonistai praranda savo veiksmingumą, t. y. mažėja jų bronchus plečiantis poveikis ir apsauginės savybės: gebėjimas mažinti bronchų reaktyvumą (jautrumą fiziniam krūviui ir įkvepiamiems dirgikliams) [8,20–23]. Nors geriamieji ir inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai lėtina inhaliuojamųjų  $\beta_2$  agonistų veiksmingumo mažėjimą, bet jo nesustabdo ir nepanaikina [8,24–26].

**Reguliariai vartojami IBA** ne tik mažiau veiksmingi už epizodiškai vartojamus IBA, bet gerokai padidina komplikacijų, ligos paūmėjimų riziką, o vartojami be gliukokortikosteroidų didina ir mirties nuo bronchų astmos riziką [10,27,28]. Todėl nuolatiniam gydymui skirti jų be IGKS negalima [29].

Ligoniams, sergantiems lengva bronchų astma, kurie dar nebuvo gydyti IGKS, mažos IGKS dozės veiksmingai kontroliuoja ligos simptomus. Papildomai skiriami inhaliuojamieji ilgai veikiantys  $\beta_2$ -agonistai

(IVBA) tokiems ligoniams simptomų kontrolės nepagerina [30].

*Cochrane* metaanalizė parodė, kad IGKS nevertojantiems ligoniams, kuriems yra lengvo ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija, pradinis gydymas IGKS ir IVBA deriniu nesumažina paūmėjimo tikimybės ir neatidėliotinos pagalbos vaistų poreikio palyginus su gydymu tik IGKS, todėl nepakanka įrodymų rekomenduoti juos kaip pirmojo pasirinkimo vaistą šiai ligonių grupei [31].

Klinikinių tyrimų duomenų analizė rodo, kad IBA ir mažesnės dozės IGKS derinys ne tik nėra veiksmingesnis ilgalaikio gydymo atžvilgiu už didesnių dozių IGKS, bet blogiau kontroliuoja kvėpavimo takų uždegimą bei jo sąlygojamus reiškinius, lemia didesnę ligos paūmėjimų skaičių [32–39]. Tyrimai taip pat parodė, kad sunkaus bronchų astmos paūmėjimas nepriklauso nuo IGKS dozės ir nuo to, ar ligonis vartoja IBA, ar jų nevertuoja [40].

Bronchų astmai paūmėjus, skiriama greitai veikiančių bronchus plečiančių vaistų ir sistemiskai veikiančių gliukokortikosteroidų [1]. Duomenų apie didelių IGKS dozių veiksmingumą ligos paūmėjimui gydyti dar nepakanka. Tačiau nesunkus paūmėjimas galėtų būti gydomas skiriant papildomas IGKS ir bronchus plečiančių vaistų inhaliacijas.

Formali, vien klinikiniais simptomais pagrįsta ligos kontrolė neužtikrina bronchų astmos patofiziologinio pagrindo – kvėpavimo takų uždegimo kontrolės. Uždegimas ir padidėjęs reaktyvumas didelei daliai ligonių, kuriems yra klinikinių simptomų kontrolė, toliau persistuoja [41].

Taigi morfologiniai, klinikiniai ir ilgalaikio stebėjimo tyrimai parodė, jog gydymas pakankama IGKS doze turėtų būti tęsiamas mažiausiai dar kelis mėnesius po to, kai klinikiniai ligos simptomai išnyksta, o spirometrijos rodikliai sunormalėja.

Kai, gydant pakankama IGKS doze, yra reikšmingų ligos simptomų, gydymą rekomenduojama papildyti epizodiškai ar nuolat skiriamais IBA. *Cochrane* metaanalizė parodė, kad ligoniams, kuriems nuolatiniam bronchų astmos gydymui reikia vidutinių ar didelių IGKS dozių, papildomai skyrus IBA ligos simptomų kontrolei, gali pakakti mažesnių IGKS dozių [42]. Svarbu prisiminti, kad didesnės IGKS dozės kvėpavimo takų uždegimą slopina veiksmingiau [34,36,39].

Kai IGKS ir IBA skiriama kartu, juos galima įkvėpti iš atskirų inhaliatorių ar iš vieno inhaliatoriaus (fiksuotas IGKS ir IBA derinys). Kiekvienas šių būdų turi savo privalumų ir trūkumų. Svarbiausi fiksuoto IGKS ir IBA derinio privalumai: patogumai vartoti (tik vienas inhaliatorius), ligoniai negali nevertoti IGKS (t. y. kiekvieną kartą įkvepia gliukokortikosteroidų). Tokiu atveju fiksuoto IGKS ir IBA derinio skiriama planiniam ligos gydymui. Kai ligoniai gydomi fik-

suotu budezonido ir formoterolio deriniu, jo gali būti skiriama nuolatiniam ilgalaikiam gydymui ir nesunkiems paūmėjimams gydyti. Svarbiausi fiksuoto IGKS ir IBA derinio trūkumai: ne visuomet įmanoma parinkti optimalią IGKS dozę, skiriami tais atvejais, kai pakaktų tik IGKS, neatitinka pakopinio gydymo principo, ne pirmojo pasirinkimo vaistas pradiniam bronchų astmos gydymui, simptomų palengvinimas gali maskuoti uždegimo paūmėjimą, didėja nepageidaujamų reiškinių rizika [43]. Kita vertus, IGKS ir IBA vartojimo būdas, t. y. iš dviejų skirtingų inhaliatorių ar iš vieno inhaliatoriaus (kai yra fiksuotas IGKS ir IBA derinys) jų veiksmingumui poveikio neturi [15].

Dauguma ligonių serga nesunkia bronchų astma. Taigi bronchų astmos ekspertai rekomenduoja gydymą visuomet pradėti pakankama IGKS doze. Kartu su IGKS ilgai veikiančių  $\beta_2$  agonistų nuolatiniame gydymui skirti tik tuomet, jei vis dar išlieka reikšmingų ligos simptomų [44, 45]. Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai yra idealūs vaistai nuolatiniame lengvos bronchų astmos gydymui [46].

2007 m. publikuotose JAV ekspertų bronchų astmos gydymo rekomendacijose [47] nurodoma, kad kai gydant nedidele IGKS doze (pvz., iki 600  $\mu\text{g}$  budezonido per parą), ligos kontrolės pasiekti nepavyksta, galimos dvi tolesnio gydymo galimybės – skirti vidutinę IGKS dozę (pvz., iki 1200  $\mu\text{g}$  budezonido per parą) arba gydymą papildyti IBA. Ekspertai neteikia pirmenybės nė vienai šių galimybių nurodydami, jog

gydantis gydytojas, atsižvelgęs į aukščiau pateiktą informaciją, turėtų nuspręsti, koks gydymas būtų geriausias konkrečiam pacientui.

Taigi tyrimai parodė, kad kuo ilgiau ir reguliariau ligonis vartos  $\beta_2$  agonistus, tuo jų veiksmingumas bus silpnesnis, o nepageidaujamas poveikis stipresnis. Tačiau kuo ilgiau ir reguliariau ligonis vartos inhaliuojamuosius gliukokortikosteroidus, tuo jų teigiamas poveikis bus stipresnis ir reikšmingesnis, o veiksmingumas nebus silpnesnis.

## APIBENDRINIMAS

Sergantiesiems nesunkia bronchų astma pirmiausia turi būti skiriama pakankama inhaliuojamojo gliukokortikosteroido dozė. Reguliariai vartojami inhaliuojamieji  $\beta_2$  agonistai praranda veiksmingumą. Jei, gydant pakankama inhaliuojamojo gliukokortikosteroido doze, dar išlieka reikšmingų bronchų astmos simptomų, gydymą rekomenduojama papildyti ilgai veikiančiu inhaliuojamuoju  $\beta_2$  agonistu, kurio skiriama priklausomai nuo ligonio būklės, t. y. periodiškai, ar nuolatos. Ilgai veikiančio inhaliuojamojo  $\beta_2$  agonisto nuolatiniame bronchų astmos gydymui be inhaliuojamojo gliukokortikosteroido skirti negalima. Ligai paūmėjus, skiriama greitai veikiančių bronchus plečiančių vaistų ir sistemiškai veikiančių gliukokortikosteroidų. Nesunkus paūmėjimas galėtų būti gydomas skiriant papildomas inhaliuojamojo gliukokortikosteroido ir bronchus plečiančių vaistų inhaliacijas.

## Literatūra

1. O'Byrne P. Global Strategy for asthma management and prevention. GINA Report. Bethesda (MD): Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); 2006.
2. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006;61(8):671-7.
3. Koh MS, Irving LB. The natural history of asthma from childhood to adulthood. *Int J Clin Pract* 2007;61(8):1371-4.
4. Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, Johns D, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Thorax* 2002;57(4):309-16.
5. Cheta A, Zanini A, Foresi A, Donno M, Castagnaro A, D'Ippolito R, et al. Vascular component of airway remodeling in asthma is reduced by high dose of fluticasone. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):751-7.
6. Delvaux M, Henket M, Lau L, Kange P, Bartsch P, Djukanovic R, et al. Nebulised salbutamol administered during sputum induction improves bronchoprotection in patients with asthma. *Thorax* 2004;59(2):111-5.
7. Palmqvist M, Ibsen T, Mellen A, Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):244-9.
8. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular  $\beta$ -agonists use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140(10):802-13.
9. McIvor RA, Pizzichini E, Turner MO, Hussack P, Hargreave FE, Sears MR. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(3):924-30.
10. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting  $\beta$ -agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144(12):904-12.
11. Shiba K, Kasahara K, Nakajima H, Adachi M. Structural changes of the airway wall impair respiratory function, even in mild asthma. *Chest* 2002;122(5):1622-6.
12. de Kluijver J, Evertse CE, Schrupf JA, van der Veen H, Zwinderman AH, Hiemstra PS, et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low-dose allergen exposure in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):294-300.
13. Veen JC, Smits HH, Ravensberg AJ, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH. Impaired perception of dyspnea in patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(4):1134-41.
14. Lavietes MH, Matta J, Tiersky LA, Natelson BH, Bielory L, Cherniack NS. The perception of dyspnea in patients with mild asthma. *Chest* 2001;120(2):409-15.
15. Douglas G, Higgins B, editors. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf>. Rev. ed. July 2007.
16. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
17. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352(15):1519-28.
18. Manechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Kharitonov SA, Adcock IM, Barnes PJ. Loss of control of asthma following inhaled corticosteroid withdrawal is associated with increased sputum interleukin-8 and neutrophils. *Chest* 2007;132(1):98-105.
19. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57(10):880-4.
20. Verberne AA, Frost C, Roorda RJ, van der Laag H, Kerrebijn KF. One Year Treatment with Salmeterol Compared with Beclomethasone in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):688-95.
21. Jokic R, Swystun V, Davis BE, Cockcroft DW. Regular inhaled salbutamol. Effect on airway responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate and tolerance to bronchoprotection. *Chest* 2001;119(2):370-5.
22. Jones SL, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, Herbison GP, Taylor DR. Reversing acute bronchoconstriction in asthma: the effect of bronchodilator tolerance after treatment with formoterol. *Eur Respir J*

- 2001;17(3):368-73.
23. **Lee DK, Jackson CM, Bates CE, Lipworth BJ.** Cross tolerance to salbutamol occurs independently of  $\beta_2$  adrenoreceptor genotype-16 in asthmatic patients receiving regular formoterol or salmeterol. *Thorax* 2004;59(8):662-7.
  24. **Kalra S, Swystun V, Bhagat R, Cockcroft DW.** Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest* 1996;109(4):953-6.
  25. **Grootendorst DC, Sterk PJ, Heijerman HG.** Effect of oral prednisolone on the bronchoprotective effect of formoterol in patients with persistent asthma. *Eur Respir J* 2001;17(3):374-9.
  26. **Lee DK, Jackson CM, Currie GP, Cockburn WJ, Lipworth BJ.** Comparison of combination inhalers vs inhaled corticosteroids alone in moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(5):494-500.
  27. **Martinez F.** Safety of long-acting beta-agonists – an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005;353(25):2637-9.
  28. **Weinberger M, Abu-Hasan M.** Life-threatening asthma during treatment with salmeterol. *N Engl J Med* 2006;355(8):852-3.
  29. **Rees J.** Asthma control in adults. *BMJ* 2006;332(7544):767-71.
  30. **O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al.** Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
  31. **Ni Chroinin M, Greenstone IR, Ducharme FM.** Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD005307.
  32. **Pauwells R, Lofdahl C-G, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al.** Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
  33. **Aziz I, Wilson AM, Lipworth BJ.** Effects of once-daily formoterol and budesonide given alone or in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *Chest* 2000;118(4):1049-58.
  34. **Currie GP, Bates CE, Lee DK, Jackson CM, Lipworth BJ.** Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59(1):11-5.
  35. **Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al.** Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005533.
  36. **Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Neale N, Parker D, et al.** Comparison of asthma treatment given in addition to inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness. *Eur Respir J* 2006;27(6):1144-51.
  37. **Hanania NA, Sockrider M, Giraldo L, Valdez R.** Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356(20):2027-39.
  38. **Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al.** Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356(20):2040-52.
  39. **Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al.** Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the pediatric asthma controller trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):64-72.
  40. **Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, Svensson K, Bauer CA, O'Byrne PM, et al.** Exacerbations of asthma. A descriptive study of 425 severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):594-9.
  41. **Hanxiang N, Jiong Y, Yanwei C, Dunshuang W, Xuhong D, Xiaojun W, et al.** Persistent airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in patients with totally controlled asthma. *Int J Clin Pract* 2007;May 30. [Epub ahead of print].
  42. **Gibson PG, Powell H, Ducharme F.** Long-acting beta2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005076.
  43. **Humbert M.** The right tools at the right time. *Chest* 2006;130(1):29S-40S.
  44. **Kips JC, Pauwels RA.** Long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist therapy in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):923-32.
  45. **Hasford J, Virchow JC.** Excess mortality in patients with asthma on long-acting  $\beta_2$ -agonists. (Editorial). *Eur Respir J* 2006;28(5):900-2.
  46. **O'Byrne PM.** How much is too much? The treatment of mild asthma. *Eur Respir J* 2007;30(3):403-6.
  47. **Busse WW.** Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National asthma education and prevention program. 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.