

Bir Rehber Güncellemesi: Astım Tedavisinde Kurtarıcı Olarak İKS/ Formoterol Kombinasyon Kullanımı

An Update of Guideline: Use of Combination IKS/Formoterol as a Reliever Therapy in Asthma Management

Dr. Kadriye TERZİOĞLU, Dr. Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Global Initiative for Asthma (GINA) astım tedavi rehberindeki son güncellemede basamak tedavisine 3.4. ve 5. basamakta kurtarıcı olarak inhale kortikosteroid (İKS)/formoterol içeren kombinasyon preparatı kullanımı seçeneği eklenmiştir. Bu güncellemeye kaynak oluşturan Symbicort'la İdame ve Semptom Giderici Tedavi (Smart) çalışmalarını özetlemeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Astım, GINA güncelleme, Smart, formoterol, kurtarıcı

SUMMARY

Global Initiative for Asthma (GINA) asthma therapy guideline have been updated recently which suggests the use of a maintenance dose of formoterol/inhale corticosteroid (IKS) as well as formoterol/IKS for relief in the 3rd to 5th steps. We aim to summarize the studies of Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART) protokol which lead to this update.

Keywords: Asthma, GINA update, Smart, formoterol, reliever

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Kadriye TERZİOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa
e-posta: dr.kadriyete@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2015.061

GİRİŞ

Astım, hava yolunun, pek çok hücrenin ve hücresel ögenin rol oynadığı kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Kronik inflamasyon, tekrarlayan hışıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve öksürük nöbetlerine neden olan hava yolu aşırı yanıtılılığına yol açmaktadır⁽¹⁾.

Astımın tedavisinde kullanılan en etkili antiinflamatuar ilaçlar inhale kortikosteroidlerdir (İKS). Bronkodilatör olarak kısa etkili salbutamol ve terbutalin ile uzun etkili inhaler B2-agonistler (LABA) olan formoterol ve salmeterol'ün astımda tek başlarına kullanılmaları kesinlikle önerilmemektedir. Bu ilaçlar inhaler kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında en yüksek etkiyi gösterir⁽²⁾.

Düşük veya orta doz İKS ile kontrol edilemeyen persistan astımlı hastalarda kortikosteroid dozunun 2 katına artırılması yerine LABA eklenmesinin gece semptomlarında azalma, akciğer fonksiyonlarında düzelme ve ataklarda azalmada daha üstün olduğu bilinmektedir⁽³⁻⁷⁾. Astım tedavisinde bir arada kullanılan kortikosteroid ve LABA'nın birbirlerini tamamlayıcı etkileri olduğuna ve moleküler düzeyde sinerjistik etki gösterdiklerine ilişkin bilimsel veriler bulunmaktadır⁽⁸⁾. Kombinasyon tedavisinin yüksek etkinliği nedeniyle hem İKS hem de LABA içeren sabit doz kombinasyon preparatları geliştirilmiş, kullanımı hastalar için daha kolay olan bu ilaçlar hastanın tedaviye uyumunu artırıp LABA'nın her zaman İKS ile birlikte verilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle günümüzde astım tedavisinde kombinasyon içeren preparatlar daha çok tercih edilmektedir.

Klinik uygulamada astım ağırlığına göre kombinasyon içeren inhaler ilaçlar değişik dozlarda uygulanmakta, ortaya çıkan beklenmedik semptomları gidermek için de kurtarıcı olarak çabuk etki başlangıcına sahip kısa etkili B2-agonistlerden (SABA) salbutamol, terbutalin ve LABA olan formoterol önerilmektedir. Bundan yaklaşık 10 yıl kadar önce formoterol/budesonid içeren sabit doz kombinasyonun idame kullanımına ek olarak semptom sırasında kurtarıcı olarak da kullanılabilceği düşüncesi ortaya çıktığında yapılan klinik araştırmalarda idame tedavisi olarak kombinasyon tedavisi alan hastalarda gerektiğinde kullanılan formoterol/budesonid'in, kısa etkili B2-agonist kullanımına kıyasla şiddetli alevlenmelere karşı daha fazla koruduğu ve görece düşük dozlarda İKS kullanımıyla astım kontrolünde düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Kurtarıcı olarak kombinasyon ilacının kullanılmasının gerekçesi; astım atağı öncesi belirtilerin henüz atak gelişmeden tedavi edilmesi gereksinimi olarak gösterilmektedir. FACET çalışmasında ağır astım atağına giren hastaların astım atağından günler öncesinde semptomların ortaya çıktığı, kurtarıcı ilaç gereksinimlerinin arttığı, zirve ekspiratuar akım (PEF)

değerlerinde azaldığı ve gece semptomlarının arttığı görülmüştür⁽⁹⁾. Bu dönemde altta yatan inflamasyonda artış olduğu bilinmektedir. Bu aşamadaki hasta kurtarıcı olarak sadece salbutamol kullandığında bronkodilatasyon sağlanmakta, formoterol/budesonid kombinasyonu kullandığında ise bronkodilatasyonun yanı sıra artan inflamasyona yönelik ilave antiinflamatuar tedavi almış olmaktadır.

İnflamasyonun kontrol altına alınarak etkin bir tedavi ile atakların önlenmesi ve kontrole ulaşmak hedefi ile günümüzde yeni bir yaklaşım olarak semptom gidermek amacıyla salbutamol ve terbutalin gibi SABA'lar yerine formoterol/budesonid kombinasyonu kullanılması esasına dayanan bu tedaviye ilacın adından yola çıkarak Symbicort'la İdame ve Semptom Giderici Tedavi-Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART) adı verilmiştir. Geçmişte yapılan çalışmalarda formoterolün astımda, etkisinin hızla ortaya çıkması ve uzun süreli olması nedeniyle, etkin bir rahatlatıcı ilaç olduğu ve sistemik yan etkilerinin bir SABA ile benzer süre devam etmesi nedeniyle, yitileyen doz uygulamalarının mümkün olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Salmeterol ve formoterol, benzer süreli bronkodilatasyon sağlasa da, formoterolün etki başlangıcı salmeterole göre daha hızlıdır ve bu nedenle kurtarma tedavisinde kullanılabilir⁽²⁾. Akut ağır astımda formoterol/budesonid ile tekrarlayan salbutamol dozlarının etkinlik açısından benzer olduğu saptanırken⁽¹³⁾, güvenlik profili formoterol/ budesonid lehine bulunmuştur⁽¹⁴⁾.

Akut Ataklarda Formoterol

Formoterol oldukça güçlü uzun etkili selektif B2-agonisttir, adenilat siklaz aktivasyonu ile hücre içi sıklık adenozin monofosfat (cAMP) artışına yol açarak havayolu düz kas hücrelerinde gevsemeye yol açar⁽¹⁵⁾. Ataklar sırasında kullanılan formoterol semptomlarda hızlı ve kalıcı rahatlama sağlar. Bununla birlikte formoterol/budesonid kombinasyonu da benzer şekilde hızlı etki başlangıcı göstermekte ve akut ağır astım tedavisindeki yüksek doz salbutamole eş değer bronkodilatör etki yaratmaktadır⁽¹⁴⁾.

Formoterolün doğrudan bronş düz kaslarında gevşeme etkisinin yanında mikrovasküler sızıntıları engelleyerek hava yollarında ödem oluşumunu engeller ve mast hücre stabilizasyonu etkisi de vardır.

Yüksek dozlar kullanıldığında, β_2 -agonistlerin her iki etkisine karşı tolerans geliştiği gösterilmiştir. Ancak kortikosteroidlerin mikro vasküler sızıntıya karşı toleransa etkisi bilinmiyorken⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, kortikosteroidlerin mast hücrelerinin β -agonistlere karşı tolerans gelişimini engellediği gösterilmiştir⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Ataklarda İKS'lerin Yeri

Astım tedavisinde, İKS'lerin hava yolu inflamasyonun

da var olan etkinliğinin geç ortaya çıktığı, maksimum etkisinin ise aylar içinde oluştuğu düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin inflamasyon üzerinde daha hızlı baskılayıcı etki gösterdiğine dair sonuçlar bulunmuştur.

Kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkilerinin moleküler mekanizmaları konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Kortikosteroidler solunum yollarındaki hedef hücrelerin hücre zarlarını geçerek sitoplazmadaki glukokortikoid reseptörlere (GR) bağlanarak hücre çekirdeğine doğru hızla yer değiştirir. İKS-GR kompleksi bazı genlerin promoter bölgelerinde GRE (glukokortikoid yanıt elemanı -glucocorticoid response element) bağlanır ve gen aktivasyonuna neden olur. Kortikosteroidlerle gen aktivasyonuna en iyi örnek B2-reseptördür; invitro koşullarda kortikosterid uygulandıktan 2 saat sonra akciğer dokusunda B2-reseptör sayısında anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Bir diğer önemli anti-inflamatuvar enzim ise kortikosteroidlerle aktifleşen mitojenle-aktifleşen protein kinaz fosfataz (MKP)-1'dir. MKP-1, bir proinflamatuvar ajan olan mitojenle aktifleştirilen protein (mitogen-activated protein MAP) yolağının endojen inhibitördür. Kortikosteroid maruziyet sonrası 2 saat içinde MKP-1 mRNA'sında, 4 saat içinde MKP-1 proteininde artışa yol açtığı ve MAP kinaz sinyalleşmesini baskıladığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin esas anti-inflamatuvar etkileri, nükleer faktör (NF)- κ B gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin inhibisyonu ile gerçekleşmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kortikosteroidlerin bu etkilerinin dakikalar içinde geliştiği anlaşılmıştır. İnflamatuvar gen bir kez kapatılınca şifrelenmiş inflamatuvar proteinler, hızla yıkıma uğralar, 6-12 saat içinde sitokin ya da kemokin salınımlarında anlamlı azalmalar gerçekleşir. Tüm bu in vitro veriler kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerinin oldukça erken başladığına işaret etmektedir⁽²⁸⁾.

Kortikosteroidlerin hızlı anti-inflamatuvar etkilerinin araştıran klinik çalışmalar yapılmıştır;

Hafif astımlı hastalarda 2400 μ g budesonid tek doz olarak uygulandıktan 6 saat sonra balgam eozinofil düzeylerinde belirgin azalma ve hipertonic tuzlu su ile oluşan bronkospazma karşı korunma ortaya çıktığı görülmüştür⁽²⁹⁾. Topikal steroidlerin alerjenler tetiklenen nazal sekresyondaki IL-5 artışını tamamen engellediği ortaya konmuştur⁽³⁰⁾.

Bu çalışmalar, inhale kortikosteroidlerin nispeten hızlı antiinflamatuvar etkisi olduğunu, 6 saat içinde inflamasyonu baskıladığını ve bu etkinin birkaç saat sürdüğünü ortaya koymaktadır. Budesonid/formoterol ile kurtarıcı tedavi çerçevesinde düşünülürse, bu etkinlik inflamasyondaki artışı baskılayarak akut atağın gelişmesini önleyebilir, böylece hafif ve ağır atakların sayısında anlamlı azalma sağlanabilir.

B2-agonist ve Kortikosteroidler Arası Etkileşim

Kortikosteroidler β 2-reseptör geni transkripsiyonunu artırarak, hücre yüzeyinde β 2-reseptör ekspresyonunun artmasına neden olur. Yukarıda tartışıldığı gibi kortikosteroidlerin β 2-ekspresyon artışına olan etkisi saatler içerisinde meydana gelir. Deney hayvanlarında kortikosteroidler akciğer β 2-reseptörlerinin down regülasyonunu ve uzun süreli β 2-agonist uygulaması sonrasında gelişen toleransı engellemekte ve β 2-agonist maruziyeti sonrasında ortaya çıkan β 2-reseptör çözülmesini (uncoupling) geri döndürmektedir. Böylece, normal olarak β 2-agonistlerle hızla taşıflaksi gelişen mast hücreleri ve nötrofillerde β 2-agonistlere verilen yanıt sürdürülebilir. Budesonid/formoterolün kurtarıcı tedavide kullanılması ile formoterolün mast hücreleri ve nötrofiller üzerindeki akut etkileri, inhale budesonid idame tedavisi ile sağlanabilir⁽²⁹⁾.

β 2-agonistlerin özellikle GR translokasyonunu güçlendirmek yoluyla kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar etkisini artırdığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Astım hastalarından alınan uyarılmış balgam örneklerinde, in vitro koşullarda hem formoterol hem de salmeterol, GR'lerin kortikosteroidlere yanıt olarak çekirdeğe doğru yer değiştirmesini sağlamakta ve kortikosteroidlerin nötrofil ve eozinofillerin göçünü sağlayan CXCL8 ve CCL5 üzerindeki baskılayıcı etkisini de artırmaktadır⁽³⁰⁾.

Bu veriler kortikosteroidler ve β 2-agonistler arasında iki yönlü bir etkileşim olduğunu, her ilacın bir diğerinin etkisini güçlendirdiğini ve bu etkileşimin kurtarıcı tedavide budesonid/formoterol kullanımına destek olabileceğini göstermektedir.

SMART Klinik Çalışmalar

Astım tedavisinde SMART yaklaşımının etkinliğini gösteren birçok çalışma mevcuttur.

Yaklaşık 2500 hastanın katıldığı, çift-kör randomize paralel gruplu bir çalışmada 3 grup oluşturulmuş. Bir gruba, günde iki kez formoterol/ budesonid idame tedavisi ile birlikte, semptom giderici olarak budesonid/formoterol (smart), 2. gruba aynı doz budesonid/formoterol ve gereğinde rahatlatıcı terbutalin, 3. gruba da tek başına dört kat dozda budesonid ve gereğinde rahatlatıcı terbutalin verilmiş. Smart protokolünün diğer tedavilerle karşılaştırıldığında ağır atakları belirgin olarak azalttığı, oral kortikosteroid gereksinimini düşürdüğü ve semptom kontrolü ve solunum fonksiyonlarında iyileşme sağladığı görülmüştür⁽³¹⁾.

Çok merkezli çift-kör, 12 ay süren bir başka çalışmada 3394 idame tedavisinde formoterol/ budesonid alan astımlı hasta dahil edilmiş. Kurtarıcı olarak formoterol, terbutalin ve formoterol/ budesonid alan 3 grup karşılaştırılmış. Her 3 grupta benzer astım kontrolü

Tablo 1. GINA tedavi rehberinde basamak tedavisi⁽²⁾.

	1. Basamak	2. Basamak	3. Basamak	4. Basamak	5. Basamak
Önerilen kontrol edici tedavi		Düşük doz İKS	Düşük doz İKS/LABA	Orta/yüksek doz İKS/LABA	Tedavi eklenmesi için refere et (Örn. Anti-IgE)
Diğer kontrol edici seçenekler	Düşük doz İKS başlamayı düşün?	Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) veya düşük doz teofilin	Orta/yüksek doz İKS Düşük doz İKS+LTRA (ya da +teofilin)	Yüksek doz İKS+LTRA (ya da +teofilin)	Düşük doz oral steroid ekle
Kurtarıcı	Gerektiğinde inhale kısa etkili beta2 agonist (SABA)		Gerektiğinde inhale SABA ya da düşük doz İKS/Formoterol		
İKS: inhale kortikosteroidler; LABA: uzun etkili inhaler B2-agonistler; SABA: kısa etkili inhaler B2-agonistler; LTRA: lökotrien reseptör antagonistleri					

sağlanırken, Smart gurubunda ilk atağa kadar geçen süre daha uzun, kurtarıcı olarak sadece formoterol alan gurupla kıyaslandığında şiddetli atak oranında yılda %33 azalma olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. Çalışma, kortikosteroidlerin “gerektiği zaman” ek olarak kullanılmasının astım ataklarını azaltan ve astım kontrolünü iyileştiren kritik bir öneme sahip olduğu fikrine güçlü bir destek sağlamaktadır.

Bir diğer çalışmada ise 2300 hasta 2 gruba ayrılarak; bir gruba salmeterol/flutikazon gereğinde terbutalin, diğer gruba formoterol/ budesonid gereğinde formoterol/ budesonid verilmiş ve 6 ay çift kör takip edilmiş. Formoterol/ budesonid alan grupta total alevlenme sayısı, oral steroid kullanımı ve acil başvurusunda anlamlı azalma saptanmıştır⁽³³⁾.

Bousquet ve arkadaşlarının⁽³⁴⁾ randomize, çift-kör, çok-merkezli bu çalışmasında Smart yaklaşımı flutikazon/salmeterol için önerilen en yüksek doz uygulaması ile karşılaştırılmış, astımlı hastalar budesonid/formoterol (160/4,5 µg, 2x2) + gereğinde budesonid/formoterol ve flutikazon/salmeterol (500/50 µg, 2x1) + gereğinde terbutalin gruplarında altı ay süreli izlenmiş. Birincil sonuçları noktası olan ilk ağır atağa kadar geçen süre ile astım kontrol parametreleri iki grup arasında farklı bulunmazken, Smart uygulanan hastalarda flutikazon/salmeterol grubuna göre toplam atak sıklığı %21 oranında düşük saptanmıştır. Çalışma süresince kullanılan günlük ortalama İKS dozu beklometazon eş değeri olarak Smart gurubunda 1238 µg iken flutikazon/salmeterol gurubunda 2000 µg olup anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Smart yaklaşımı daha yüksek sabit doz flutikazon/salmeterole göre dahi ağır astım ataklarını azaltmış ve daha düşük günlük İKS dozları ile benzer astım kontrolü sağlamıştır.

Genel olarak tüm çalışmalarda Smart yaklaşımının uygulandığı olgularda günlük ortalama İKS dozları karşılaştırılan gruplardan daha düşük bulunmuştur.

Çoğu çalışmada düşük İKS dozları ile astım kontrolü daha iyi sağlanmış, solunum fonksiyon testlerinde artış ve oral steroid kullanımında azalma dikkati çekmiştir.

Tüm bu çalışmalar ışığında GINA rehberinde 2006 yılında kanıt A düzeyi ile önerilen, astım tedavisinde sabit doz kombinasyon ve gereğinde kurtarıcı formoterol/budesonid kullanımı, en son 2015 yılı güncellemesinde 3.-4.-5. basamak tedavisinde astım kontrolsüzlüğünde kısa etkili SABA ‘ya alternatif olarak düşük doz İKS/formoterol kombinasyon tedavisi yerini almıştır (Tablo 1)⁽²⁾.

Günlük Pratikte Kullanım

Tek bir inhalasyon cihazının kullanımını yettiği için hasta uyumu açısından üstünlük oluşturmaktadır. Orta-ağır astımlı olup yetersiz astım kontrolü, sık semptom giderici ihtiyacı olan ve öyküsünde astım atakları olan hastalar için özellikle önerilen bir yöntemdir⁽¹¹⁾. Uyumsuz hastalardaki etkisini araştıran bir çalışmada son 1 yılda reçete edilen ilaçların %70’inden azını kullanan tedaviye uyumu düşük hastalar, smart protokolü ya da budesonid (200 µg, 2x1) olacak şekilde altı ay süreyle iki kola randomize edilmiştir⁽³⁵⁾. Smart alanlarda (448 µg/gün), budesonid koluna göre (252 µg/gün) %80 daha fazla budesonid kullanıldığı gösterilmiştir. Bu çalışma tedavi uyumu düşük hastalarda smart protokolünün inhaler steroid kullanımı ile ilgili problemlerin üstesinden gelmek için uygun bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Tedavide tek inhaler yaklaşımı özellikle astım ataklarını azaltmak konusunda etkili gözükmektedir ve hastanın takibi kolaydır ve maliyet-etkindir. Formoterol içeren kombinasyon inhalerlerin kurtarıcı tedavide kullanılmasının uyumu artıracağı ya da en azından düzenli idame tedavisine kötü uyumu telafi edeceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bethesda, MD. *National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma* 1991. National Institutes of Health 1991.
2. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA Workshop Report 2015 update.
3. Pauwels RA, Lofdahl CG, 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: 1412-8.
4. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-73.
5. 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: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
6. Walters EH, Walters JA, Gibson MD. Inhaled long acting beta agonists for stable chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001385.
7. Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res* 2004; 5: 17.
8. Barnes PJ. Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002; 19: 182-91.
9. 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. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-9.
10. Tattersfield AE, Lofdahl CG, Postma DS, Eivindson A, Schreurs AG, Rasidakis A, et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 257-61.
11. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J* 2003; 22: 787-94.
12. Kaae R, Agertoft L, Pedersen S, Nordvall SL, Pedroletti C, Bengtsson T, et al. Cumulative high doses of inhaled formoterol have less systemic effects in asthmatic children 6–11 years-old than cumulative high doses of inhaled terbutaline. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 411-8.
13. Rubinfeld AR, Scicchitano R, Hunt A, Thompson PJ, Van- Nooten A, Selroos O. Formoterol Turbuhaler as reliever medication in patients with acute asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 735-41.
14. Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 139-47.
15. Barnes PJ. Beta adrenergic receptors and their regulations. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 838-60.
16. Tokoyama K, Lotvall JO, Lofdahl C-G, Barnes PJ, Chung KF. Inhaled formoterol inhibits histamine induced airway obstruction and airway microvascular leakage. *Eur J Pharmacol* 1991; 193: 35-40.
17. Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. *Am J Physiol* 1994; 266: L461-8.
18. Greiff L, Wollmer P, Andersson M, Svensson C, Persson CG. Effects of formoterol on histamine induced plasma exudation in induced sputum from normal subjects. *Thorax* 1998; 53: 1010-3.
19. Scola AM, Chong LK, Suvarna SK, Chess-Williams R, Peachell PT. Desensitisation of mast cell beta2 adrenoceptor mediated responses by salmeterol and formoterol. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 163-71.
20. Chong LK, Morice AH, Yeo WW, Schleimer RP, Peachell PT. Functional desensitization of beta agonist responses in human lung mast cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 540-6.
21. Chong LK, Drury DE, Dummer JF, Ghahramani P, Schleimer RP, Peachell PT. Protection by dexamethasone of the functional desensitization to beta 2-adrenoceptor mediated responses in human lung mast cells. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 717-22.
22. Nielson CP. Beta-adrenergic modulation of the polymorphonuclear leukocyte respiratory burst is dependent upon the mechanism of cell activation. *J Immunol* 1987; 139: 2392-7.
23. Mirza ZN, Kato M, Kimura H, Tachibana A, Fujiu T, Suzuki M, et al. Fenoterol inhibits superoxide anion generation by human polymorphonuclear leukocytes via beta-adrenoceptor-dependent and -independent mechanisms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 494-500.
24. Miyamoto M, Tomaki M, Lotvall J, Linden A. Beta adrenoceptor stimulation and neutrophil accumulation in mouse airways. *Eur Respir J* 2004; 24: 231-7.
25. Maris NA, van der Sluijs KF, Florquin S, de Vos AF, Pater JM, Jansen HM, et al. Salmeterol, a β_2 -receptor agonist, attenuates lipopolysaccharide induced lung inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L1122-8.
26. Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, Dahl R, Faurschou P. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: a placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1378-85.
27. Manechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IM, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128: 1936-42.
28. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-95.
29. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 32-6.

30. Profita M, Gagliardo R, Di Giorgi R, Pompeo F, Gjomarkaj M, Nicolini G, et al. Biochemical interaction between effects of beclomethasone dipropionate and salbutamol or formoterol in sputum cells from mild to moderate asthmatics. *Allergy* 2005; 60: 323-9.
31. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-36.
32. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-53.
33. Bousquet J, Miravittles M, Wirén A. Budesonide/formoterol provides better efficacy at a lower or similar cost as compared to high-dose salmeterol/fluticasone treatment. *Eur Respir J* 2007; 30: 1185.
34. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101: 2437-46.
35. Sovani MP, Whale CI, Osborne J, Cooper S, Mortimer K, Ekström T, et al. Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: Can using a single inhaler containing budesonide and formeterol help? *Br J Gen Pract* 2008; 58: 37-43.