

Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action dans le traitement de l'asthme

S. BONIFACE, A. MAGNAN, D. VERVLOET

RÉSUMÉ

Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action représentent un des traitements de fond majeurs de l'asthme. Leur utilisation régulière permet un meilleur contrôle de la maladie asthmatique, en particulier dans le traitement des symptômes nocturnes. Ils ne présentent pas d'effets secondaires graves significatifs. En accord avec les recommandations internationales, ils doivent être utilisés en association à une corticothérapie dans le traitement de fond de l'asthme. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour savoir si cette association thérapeutique permettrait une réduction des glucocorticostéroïdes inhalés. L'effet bronchodilatateur des bêta-2-agonistes de longue durée d'action sur une période prolongée semble maintenue, au contraire de leur effet bronchoprotecteur. Toutefois, même diminuée, cette bronchoprotection reste efficace lorsque les bêta-2-agonistes de longue durée d'action sont utilisés sur une période prolongée. Enfin, une certaine accoutumance peut se révéler dans la bronchoprotection vis-à-vis de l'asthme d'effort.

MOTS-CLÉS: Asthme. – Bêta-2-agonistes. – Bronchodilatateurs.

Dans une précédente revue générale [1], nous avons essayé de répondre à plusieurs questions que pouvaient se poser les pneumologues sur l'utilisation des bêta-2-agonistes de longue durée d'action dans le traitement de fond de l'asthme. L'objectif de cette étude est de faire le point sur ces questions en prenant en compte un certain nombre d'études réalisées depuis, et publiées en 1997 et en 1998.

Service de Pneumo-Allergologie, UPRES 2050, Hôpital Sainte-Marguerite, MARSEILLE.

Tirés à part: Dr S. Boniface, adresse ci-dessus.

SUMMARY

Long-acting beta-2 agonists in the treatment of asthma. – Long-acting beta-2 agonists represent one of the major maintenance treatments of asthma. Regular use allows better asthma control, particularly in the treatment of nocturnal symptoms. They do not present any significant serious adverse effects. In line with international recommendations, they must be used in combination with corticosteroids in the maintenance treatment of asthma. However, other studies are necessary to determine whether this combination treatment allows a reduction of inhaled steroids. The bronchodilator effect of long-acting beta-2 agonists appears to be maintained over a prolonged period, in contrast with their bronchoprotective effect. However, although decreased, this bronchoprotection remains effective when long-acting beta-2 agonists are used for prolonged periods. Finally, a certain degree of habituation of bronchoprotection may be observed in effort-related asthma.

KEY-WORDS: Asthma. – Beta-2 agonists. – Bronchodilator.

LES BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION ET LE CONTRÔLE DE L'ASTHME SUR UNE PÉRIODE PROLONGÉE

Les effets des bêta-2-agonistes de longue durée d'action sur la fonction respiratoire ont été évalués dans de multiples études effectuées chez l'adulte et l'enfant [2-12]. Elles confirment que l'utilisation régulière du salmétérol, du formoté-

BONIFACE S., MAGNAN A., VERVLOET D. – Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action dans le traitement de l'asthme. **Rev. fr. Allergol.**, 1998, **38** (10), 972-978.

rol, et du bambuterol, permet un meilleur contrôle de l'asthme comparé à un placebo ou à un traitement par bêta-2-agoniste de courte durée d'action. En particulier, ils améliorent significativement le débit expiratoire de pointe (DEP), les symptômes, les exacerbations, et diminuent le recours aux bêta-2-agonistes de courte durée d'action pris à la demande.

Le salmétérol, plus souvent étudié que le formoterol, est efficace dans le contrôle de l'asthme [2, 3, 5, 6]. Cette amélioration est retrouvée à différentes posologies.

Chez des enfants asthmatiques modérés [3], le salmétérol à 21 µg ou 42 µg deux fois par jour, est efficace versus placebo sans majoration des effets secondaires. Dans le groupe traité par 42 µg deux fois par jour de salmétérol, il existe un meilleur contrôle de l'asthme comparé à ceux traités par 21 µg deux fois par jour, mais cette différence n'est pas significative.

L'utilisation du salmétérol à 50 µg deux fois par jour [5], est bien tolérée et plus efficace que le salbutamol à 200 µg quatre fois par jour concernant l'amélioration des symptômes et la fonction respiratoire. Cette amélioration est maintenue pendant la durée de l'étude, c'est-à-dire 3 mois.

Il en est de même pour un asthme plus sévère. Dix-neuf patients asthmatiques, présentant un «morning-dip» au décours d'un asthme aigu grave [4], ont été traités par du salmétérol à 100 µg deux fois par jour en comparaison à du salbutamol 400 µg six fois par jour. La fréquence et la sévérité du «morning-dip» étaient réduites de façon significative sous salmétérol.

Concernant le formoterol, une étude [7] a été menée chez 54 patients sur une période prolongée de 5 ans. Elle a évalué l'efficacité de l'utilisation quotidienne de formoterol (25 µg par inhalation) chez des patients asthmatiques traités dans 72 % des cas par des glucocorticostéroïdes (GCS) inhalés et/ou de la théophylline per os.

Au terme de l'étude, il y avait une réduction significative des exacerbations aiguës, une amélioration de la fonction respiratoire, une diminution de l'utilisation concomitante de traitements anti-asthmatiques (GCS inhalés, théophylline). Cette amélioration de l'asthme était maintenue pendant toute la durée de l'étude. De plus, la fréquence quotidienne moyenne de bouffées inhalées de formoterol sur 5 ans est restée stable : 2,5 bouffées par jour. Ceci suggère l'absence d'accoutumance liée à un traitement prolongé par le formoterol.

La prise unique quotidienne de bambuterol est efficace dans le contrôle de l'asthme, versus placebo ou des bêta-2-agonistes de courte durée d'action [11, 12].

Cette efficacité concerne les symptômes nocturnes [10], les valeurs spirométriques [10-12], en particulier à la posologie de 20 mg par jour. L'administration vespérale est particulièrement efficace en cas de crises nocturnes [8], et le traitement par le bambuterol est bien toléré [11, 12].

LES BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION ET L'AMÉLIORATION DE LA QUALITÉ DE VIE

Un critère de mesure important concernant le traitement par des bêta-2-agonistes de longue durée d'action est leur efficacité sur la qualité de vie, estimée subjectivement par les patients.

Un grand nombre d'études [2], pour la plupart contrôlées en double aveugle, montre que l'utilisation régulière du salmétérol ou du formoterol améliore le niveau d'activité quotidienne des patients, en plus d'une amélioration des critères conventionnels de l'asthme.

Dans une étude récente [13], la qualité de vie a été évaluée chez 506 patients asthmatiques sur une période de 12 semaines. Celle-ci était mesurée à l'aide d'un questionnaire standardisé : Asthma Quality-Of-Life. Les patients recevaient 42 µg deux fois par jour de salmétérol versus placebo. Le score global, et les critères plus précis tels que l'activité quotidienne, les symptômes, les émotions, la tolérance à des stimuli environnementaux ont tous été significativement améliorés par le salmétérol.

Il en est de même dans une autre étude [14] évaluant les performances cognitives de patients asthmatiques qui présentaient une variation circadienne du DEP supérieure ou égale à 15 %. Selon les auteurs, la variation circadienne du DEP est significativement associée à une dégradation des performances cognitives. Après un traitement par 50 µg deux fois par jour de salmétérol pendant 6 semaines, les variations circadiennes du DEP sont inférieures à 10 %, en association à une amélioration des performances cognitives.

BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION ET GLUCOCORTICOSTÉROÏDES

L'inflammation des voies aériennes, qui est une caractéristique principale de l'asthme, est déjà présente chez le patient porteur d'un asthme

léger. L'activité anti-inflammatoire du salmétérol et du formotérol, démontrée *in vitro* [15-17] n'est pas retrouvée *in vivo*.

A propos de l'administration des bêta-2-agonistes de longue durée d'action en monothérapie, des études récentes [18-22] confirment celles de la revue précédente. Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action doivent être utilisés dans la traitement de fond de l'asthme en association et non en remplacement de la corticothérapie inhalée. Ceci est en accord avec les recommandations internationales [23].

Concernant l'adjonction de bêta-2-agonistes de longue durée d'action à des GCS inhalés, plusieurs études [19, 20-22, 24, 25] montrent un meilleur contrôle de l'asthme lorsque les GCS inhalés sont associés aux bêta-2-agonistes de longue durée d'action. Cette efficacité est retrouvée pour le salmétérol [19, 22] et le formotérol [21, 24, 25].

Pauwels et coll. [24] ont étudié les effets de l'adjonction de formotérol inhalé à de faibles et fortes doses de budesonide inhalé sur une période prolongée de un an. Huit cent cinquante deux patients asthmatiques ont été répartis au hasard dans l'un des quatre groupes suivants :

– 100 µg 2 fois par jour de budesonide avec placebo ; 100 µg deux fois par jour de budesonide avec 12 µg deux fois par jour de formotérol ; 400 µg deux fois par jour de budesonide avec placebo ; et 400 µg deux fois par jour de budesonide avec 12 µg deux fois par jour de formotérol inhalés.

Un bêta-2-agoniste de courte durée d'action, la terbutaline, était autorisé en cas d'exacerbations. Les critères de mesure étaient la fréquence et la sévérité des exacerbations, les symptômes et la fonction respiratoire. Une exacerbation sévère était définie par la nécessité d'une corticothérapie orale ou par la diminution du DEP de plus de 30 % de la théorique. Les résultats sont les suivants : le formotérol avec de faibles doses de budesonide est aussi efficace que le budesonide seul à fortes doses dans les exacerbations modérées. Concernant les exacerbations sévères, le formotérol est moins efficace que le budesonide à fortes doses seul, quand il est associé à de faibles doses de budesonide, mais plus efficace quand il est associé à de fortes doses de budesonide.

Ces résultats suggèrent que l'adjonction du formotérol à une corticothérapie inhalée permettrait une réduction des doses de GCS inhalés dans le traitement de certaines exacerbations de l'asthme.

Ceci pose à nouveau le problème de savoir si l'adjonction de bêta-2-agonistes de longue durée d'action peut permettre la réduction de doses de GCS inhalés dans le traitement de l'asthme.

Dans notre précédente revue [1], nous avons mentionné l'étude de Pedersen et coll. [26]. Celle-ci montrait que des patients asthmatiques sous salmétérol 50 µg deux fois par jour, versus placebo, avaient diminué de plus de 50 % leurs doses de GCS locaux. Peu d'études sont depuis parues sur ce sujet. Tout d'abord, celle de P. Wilding et coll. [20] : 87 patients asthmatiques présentant des symptômes persistants malgré la prise régulière de GCS inhalés, recevaient 50 µg deux fois par jour de salmétérol. En comparaison à du placebo, la prise de salmétérol était associée à une diminution de 17 % de l'utilisation de GCS locaux. Les symptômes et la fonction respiratoire étaient améliorés dans le groupe traité par le salmétérol.

Par contre, il n'y avait pas de différence concernant le nombre d'exacerbations ou l'utilisation de GCS oraux.

Une étude ouverte sur une période de 5 ans [7] a montré des résultats intéressants. Des patients asthmatiques modérés étaient traités par du formotérol 12 µg deux fois par jour en plus d'un traitement par des GCS inhalés. Même si le nombre de patients utilisant des GCS inhalés est resté stable, la posologie quotidienne moyenne de beclométhasone 250 µg utilisée diminuait de 2,8 à 1,9 bouffées à la fin de la première année, puis restait stable les quatre années suivantes. D'autres études semblent donc nécessaires sur ce sujet.

L'EFFET BRONCHODILATATEUR ET BRONCHOPROTECTEUR DES BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION RESTE-T-IL CONSTANT SUR UNE PÉRIODE PROLONGÉE ?

Concernant l'effet bronchodilatateur des bêta-2-agonistes de longue durée d'action, il ne semble pas exister de diminution de cet effet sur une période prolongée.

Plusieurs études [3, 27, 28] ont montré une bronchodilatation efficace et maintenue du salmétérol. Une étude [31] comparait l'effet bronchodilatateur du salmétérol et de l'albutérol chez 667 asthmatiques modérés, sur une période de un an. Le salmétérol était plus efficace que l'albutérol dans l'amélioration du DEP matin et soir et des symptômes. Cette efficacité était maintenue pendant toute la durée de l'étude.

Il en est de même pour le formoterol [30, 32]. A ce titre, l'étude de Hachi et coll. [7] menée sur 5 ans chez des asthmatiques modérés à sévères, est intéressante. Le nombre moyen de bouffées quotidiennes de 12 µg de salmétérol était constant : 2,5 sur les 5 années de l'étude. La fonction respiratoire était maintenue : la diminution moyenne du VEMS était de 0,11 L au terme de l'étude. Cette stabilité de la fonction respiratoire signifiait ainsi l'absence de tolérance du formoterol sur une période prolongée.

Par contre, l'effet bronchoprotecteur des bêta-2-agonistes de longue durée d'action sur la bronchoconstriction induite par la méthacholine ne semble pas maintenue.

Plusieurs études [29, 30, 33-35] montrent que cet effet diminue rapidement, traduisant un phénomène de tolérance. L'étude de Boulet et coll. [35] a comparé 32 patients ayant un asthme modéré à sévère en « cross-over » : 16 sous salmétérol 50 µg deux fois par jour, 16 sous placebo pendant un mois. Les tests de provocation à la méthacholine étaient réalisés une heure avant, puis une et 12 heures après la prise du traitement étudié. Les auteurs ont constaté que la bronchoprotection par le salmétérol était diminuée de moitié au terme des quatre semaines de traitement. Cependant, même diminuée, cette bronchoprotection du salmétérol restait efficace et n'était pas associée à une perte du contrôle de l'asthme. De plus, il est intéressant dans cette étude de noter que l'administration de GCS inhalés n'empêchait pas l'apparition de cette accoutumance. Ceci est de plus en accord avec d'autres études menées sur ce sujet [36, 37].

L'EFFET DES BÊTA-2-AGONISTES DE COURTE DURÉE D'ACTION RESTE-T-IL CONSTANT CHEZ LES SUJETS TRAITÉS AU LONG COURS PAR DES BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION ?

La question, déjà évoquée dans notre précédente revue, ne semble pas résolue et peu d'études ont été menées depuis. Nous avons cité entre autres l'étude de Grove et Lipworth [38]. Elle montrait l'apparition d'une diminution de l'effet bronchodilatateur du salbutamol mesuré 36 heures après l'arrêt d'un traitement par du salmétérol 50 µg administré deux fois par jour. Un de ces auteurs, a mené récemment une étude similaire [39] chez 16 patients asthmatiques traités par du formoterol 24 ou 48 µg par jour pendant une semaine. Une courbe dose-réponse à

l'albuterol était réalisée 36 heures après l'arrêt du formoterol. En conclusion, l'effet bronchodilatateur de l'albuterol n'était pas diminué dans le groupe traité par formoterol comparé au groupe placebo. Cependant, les mêmes auteurs dans une autre étude [40], ont montré des résultats contradictoires. En effet, l'effet bronchodilatateur du salbutamol diminuait, 24 heures après l'arrêt du formoterol 48 µg par jour pendant une semaine. Il faut signaler que les patients inclus dans cette étude étaient des volontaires sains. Ainsi, ces résultats n'apportent pas de réponse définitive et d'autres travaux sont nécessaires.

EXISTE-T-IL UNE MODIFICATION DE L'HYPERREACTIVITÉ BRONCHIQUE NON SPÉCIFIQUE CHEZ LES ASTHMATIQUES TRAITÉS AU LONG COURS PAR DES BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION ?

Dans notre précédente revue, nous concluons qu'il n'existe pas d'arguments significatifs pour craindre une augmentation de l'hyperreactivité bronchique non spécifique chez des asthmatiques traités par des bêta-2-agonistes de longue durée d'action.

De même, Bjermer [33] et Lipworth [34] dans leurs revues générales, ne montrent pas d'apparition d'hyper réactivité bronchique non spécifique ni pendant ni à l'arrêt du traitement par des bêta-2-agonistes de longue durée d'action.

EXISTE-T-IL DES EFFETS SECONDAIRES GRAVES SIGNIFICATIFS CHEZ LES ASTHMATIQUES TRAITÉS PAR BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION ?

Dans notre revue précédente, deux importantes études [41, 42] avaient été menées auprès de 40000 patients sur des périodes de 16 semaines et un an. Elles avaient montré qu'il n'existait pas d'effets secondaires significatifs graves liés à l'utilisation du salmétérol. Des effets secondaires mineurs, tels que le présence de céphalées, de palpitations, et de tremblements, étaient notés chez quelques patients.

Une autre étude a été publiée depuis [43] sur ce sujet. Elle avait pour but de comparer les taux de mortalité due à des causes respiratoires chez 16919 asthmatiques utilisant pour la première fois soit du salmétérol, soit de l'ipratropium bromure, soit de la théophylline. Les patients étaient traités par des GCS inhalés et des bêta-2-agonistes

de courte durée d'action. Ils étaient suivis par un médecin généraliste pendant 16 semaines. En conclusion, le taux de mortalité des patients sous salmétérol n'était pas plus élevé que celui des patients traités par ipratropium bromure ou par de la theophylline: respectivement 5, 12 et 4 décès.

L'étude de C. Williams et coll. [44] suggère que l'utilisation du salmétérol chez des patients asthmatiques sévères admis aux urgences, n'augmente pas le risque de mortalité par attaque d'asthme.

Par ailleurs, M.A. Hacki et coll. [7] ont étudié l'efficacité et les effets secondaires du formotérol à 12 µg matin et soir sur une période prolongée de 5 ans. Dix-neuf des 54 patients asthmatiques évalués, ont présenté des effets secondaires qualifiés par eux-mêmes de minimes (asthénie, palpitations, tremblements). Aucun patient n'a été exclu de l'étude du fait de ces effets secondaires.

Il n'y a pas de réponse définitive sur l'innocuité absolue des bêta-2-agonistes de longue durée d'action, mais il semble que leur utilisation, y compris sur une période prolongée, n'entraîne pas d'effets secondaires graves significatifs.

CONCERNANT L'ACTION DES BÊTA-2-AGONISTES DE LONGUE DURÉE D'ACTION

Existe-t-il des différences d'action parmi les bêta-2-agonistes de longue durée d'action ?

M. Palmqvist [45] a comparé le délai et la durée d'action du salmétérol et du formotérol. Le formotérol était administré selon un système turbuhaler à 12 et 24 µg deux fois par jour. Le salmétérol était administré à 50 µg deux fois par jour selon un système diskhaler. L'effet bronchodilatateur était mesuré par une augmentation du VEMS de 15 %. Le formotérol, quelle que soit la posologie, a un délai d'action plus rapide que le salmétérol : respectivement de 12 et 4 minutes pour le formotérol à 12 et 24 µg. Dans cette étude, le délai d'action du salmétérol 50 µg est de trente minutes, délai plus long que celui mesuré dans d'autres études [1]. Par contre, la durée d'action de l'effet bronchodilatateur est la même pour le formotérol et le salmétérol: supérieure ou égale à 12 heures.

Intérêt dans l'asthme nocturne

Les exacerbations nocturnes représentent une gêne importante pour les patients asthmatiques. Il a été reporté que près de 75 % des patients sont

réveillés par des symptômes nocturnes au moins une fois par semaine, et 39 % se réveillent toutes les nuits [46].

En accord avec notre revue précédente, le salmétérol [19, 22, 47], le formotérol [48], et le bambuterol [8, 49, 50], améliorent de façon significative l'asthme nocturne.

Kraft [47] a montré dans une étude récente, que le salmétérol à 100 µg deux fois par jour est efficace dans le contrôle de l'asthme nocturne chez des patients non traités par GCS inhalés.

Il permet une réduction significative du nombre de réveils nocturnes et de l'utilisation de bêta-2-agonistes de courte durée d'action.

Il en est de même concernant la monoprise orale de bambuterol. Crompton [50] a comparé l'efficacité de 20 mg de bambuterol en une prise vespérale au salmétérol 50 µg deux fois par jour. Les patients étaient traités par des GCS inhalés ou per os. Les deux traitements ont une efficacité similaire sur l'amélioration du DEP, les symptômes nocturnes et le recours à des bêta-2-agonistes de courte durée d'action. Une étude similaire donnant les mêmes résultats avait été menée par Wallaert en 1995 [51]. Ainsi, l'administration vespérale de bambuterol présente une alternative thérapeutique intéressante dans le contrôle de l'asthme nocturne.

Intérêt dans l'asthme induit par l'effort

Dans notre précédente étude, le salmétérol et le formotérol protégeaient efficacement le bronchospasme induit par l'effort jusqu'à 12 heures après la prise. Depuis, d'autres études ont confirmé l'efficacité du salmétérol [19, 22, 52] et du formotérol [53] pour cette indication. Cependant, l'étude de Simons et coll. [52] révèle l'apparition d'une accoutumance à l'effet bronchoprotecteur du salmétérol dans l'asthme d'effort. Quarante adolescents présentant un asthme d'effort, étaient traités avec du salmétérol 50 µg une fois par jour versus placebo pendant quatre semaines. Des tests de provocation à l'effort étaient évalués à 1 et 9 heures après la prise du traitement. Le salmétérol protégeait efficacement de la survenue du bronchospasme induit par l'exercice après la première prise. Cette bronchoprotection n'était pas maintenue au terme de l'étude, même lorsque le salmétérol était administré à faible dose et simultanément avec des GCS inhalés. Selon les auteurs, le salmétérol en monothérapie n'est indiqué qu'en cas de recherche d'une protection occasionnelle contre l'asthme d'effort. Pour le formotérol, il n'existe pas d'étude sur ce sujet.

CONCLUSION

Les bêta-2-agonistes de longue durée d'action représentent un progrès thérapeutique indéniable dans la prise en charge de l'asthme.

Des travaux récents confirment :

- l'efficacité de leur effet bronchodilatateur maintenue sur une période prolongée ;
- l'innocuité absolue des bêta-2-agonistes de longue durée d'action ;
- un intérêt particulier dans le traitement de l'asthme nocturne ;

– une protection contre le bronchospasme induit par l'effort, lorsqu'ils sont utilisés de façon intermittente.

En accord avec les recommandations internationales, ils doivent être utilisés en association et non en remplacement d'une corticothérapie inhalée, lorsque celle-ci s'avère insuffisante.

Ils ne doivent pas se substituer aux bêta-2-agonistes de courte durée d'action dans le traitement de la crise d'asthme.

Enfin, l'éventualité du développement d'une baisse du pouvoir bronchodilatateur à un stimulus bronchoconstricteur doit être gardée à l'esprit.

RÉFÉRENCES

1. Vervloet D., Magnan A. – Bêta-2-agonistes de longue durée d'action. *Rev. Mal. Respir.*, 1998, 15, 25-31.
2. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. – Long-acting inhaled bêta-2-agonists in asthma therapy. *Chest*, 1998, 113, 1095-1108.
3. Weinstein S., Chervinsky P., Pollard S.J. *et al.* – A one-week dose-ranging study of inhaled salmeterol in children with asthma. *J. Asthma*, 1997, 34, 43-52.
4. Ritz M., Thorens J.B., Arnold-Ketterer M., Chevrolet J.C. – Effects of inhaled salmeterol and salbutamol (albuterol) on morning dips compared in intensive care patients recovering from an acute severe asthma attack. *Int. Care. Med.*, 1997, 23, 1225-1230.
5. Boulet L.P., Laviolette M., Boucher S. *et al.* – A twelve-week comparison of salmeterol and salbutamol in the treatment of mild-to-moderate asthma : a canadian multicenter study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 13-21.
6. Verini M., Verrotti A., Greco R., Chiarelli F. – Comparison of the bronchodilator effect of inhaled short-and long-acting bêta-2-agonists in children with bronchial asthma : a randomised trial. *Clin. Drug. Invest.*, 1998, 16, 19-24.
7. Hacki M.A., Hinz G.H., Medici T.C. – Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. *Clin. Drug. Invest.*, 1997, 14, 165-174.
8. D'Alonzo G.E., Smolensky M.H., Feldman S., Gnosspelius Y., Karlsson K. – Bambuterol in the treatment of asthma. A placebo-controlled comparison of once-daily morning vs evening administration. *Chest*, 1995, 107, 406-412.
9. Vervloet D., Ekström T., Pela R. *et al.* – A 6-month comparison between formoterol et salmeterol in patients with reversible obstructive airways disease. *Respir. Med.*, 1998, 92, 836-842.
10. Sitar D.S., Aoky F.A., Warren C.P. *et al.* – A placebo controlled dose-finding study with bambuterol in elderly patients with asthma. *Chest*, 1993, 103, 771-776.
11. McDonald C.F., Pierce R.J., Thompson P.J. *et al.* – Comparison of oral bambuterol and terbutaline in elderly patients with chronic reversible airflow obstruction. *J. Asthma*, 1997, 34, 53-59.
12. Sitar D.S. – Clinical pharmacokinetics of bambuterol. *Clin. Pharmacokinet.*, 1996, 31, 246-256.
13. Kemp J.P., Cook F.Y., Incaudo G.A. *et al.* – Salmeterol improves quality of life in patients with asthma requiring inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 101, 188-195.
14. Weersink E.J., Van Zomeren E.H., Koeter G.H., Postma D.S. – Treatment of nocturnal airway obstruction improves daytime cognitive performance in asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1144-1150.
15. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. *et al.* – Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 251, 127-135.
16. Lau H.Y.A., Wong P.L.E., Lai C.K.W. *et al.* – Effects of long-acting bêta-2-adrenoceptor agonists on mast cells of rat, guinea pig and human. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1994, 105, 177-180.
17. Butchers P.R., Vardey C.J., Jonhson M. – Salmeterol : a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. *Br. J. Pharmacol.*, 1991, 104, 672-676.
18. Verberne A.A., Frost C., Roorda R.J., Van Der Laag H., Kerrebijn K.F. – One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 688-695.
19. Adkins J.C., McTavish D. – Salmeterol. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of children with asthma. *Drugs*, 1997, 54, 331-354.
20. Wilding P., Clark M., Coon J.T. *et al.* – Effect of a long-term treatment with salmeterol on asthma control : a double blind, randomised crossover study. *BMJ*, 1997, 314, 1441-1446.
21. O'Byrne P.M. – Effects of inhaled formoterol and budesonide in reducing asthma exacerbations. *Eur. Respir. Rev.*, 1998, 8, 221-224.
22. D'alonzo G.E., Tolep K.A. – Salmeterol in the treatment of chronic asthma. *Am. Fam. Physician*, 1997, 56, 558-562.
23. AAAAI Committee on drugs. – Position statement. Safety and appropriate use of salmeterol in the treatment of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 475-480.
24. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S. *et al.* – Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 1405-1411.
25. VanderMolen T., Postma D.S., Turner M.O. *et al.* – Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. *Thorax*, 1997, 52, 535-539.
26. Pedersen B., Faurschou P., Madsen F. *et al.* – Salmeterol treatment reduces the need for inhaled steroids in steroid dependant asthmatics. A randomized double-blind, placebo-controlled parallel group study. *Eur. Respir. J.*, 1996 (abstract), P0376, p. 50s.
27. Lotvall J., Lunde H., Ullman A. *et al.* – Twelve months treatment with inhaled salmeterol in asthmatic patients : effects on bêta-2-receptor function and inflammatory cells. *Allergy*, 1992, 47, 477-483.
28. Lundback B., Rawlinson D.W., Palmer J.B. – Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients. *Thorax*, 1993, 48, 148-153.
29. Drotar D.E., Davis E.E., Cockcroft D.W. – Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol 12 hours after starting twice daily treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1998, 80, 31-34.
30. Lipworth B., Tan S., Devlin M. *et al.* – Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am. J. Med.*, 1998, 104, 431-438.
31. Britton M.G., Earnshaw J.S., Palmer J.B. – A 12-month comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.*, 1992, 5, 1062-1067.
32. Schultze-Werninghaus G. – Multicenter 1-year trial on formoterol, a new-long acting bêta-2-agonist in chronic obstructive airway disease. *Lung*, 1996, 175, 83-89.

33. Björner L., Larsson. – Long-acting β_2 -agonists : how are they used in an optimal way ? *Respir. Med.*, 1997, 91, 587-591.
34. Lipworth B.J. – Airway subsensitivity with long-acting β_2 -agonists : is there cause for concern ? *Drug. Safety*, 1997, 16, 295-308.
35. Boulet L.P., Cartier A., Milot *et al.* – Tolerance to the protective effect of salmeterol on methacholine-induced bronchoconstriction : influence of inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.*, 1998, 11, 1091-1097.
36. Karla S., Swystun V.A., Bhagat R., Cockcroft D.W. – Inhaled corticosteroids do not prevent the development of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol. *Chest*, 1996, 109, 953-956.
37. Booth H., Bish R., Walters J. *et al.* – Salmeterol tachyphylaxis in steroid-treated asthmatic subjects. *Thorax*, 1996, 51, 1100-1104.
38. Grove A., Lipworth B.J. – Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. *Lancet*, 1995, 346, 201-206.
39. Aziz I., Hall P.H., Mc Farlane L.C., Lipworth B.J. – β_2 -adreno-receptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 3, 337-341.
40. Tan K.S., Mc Farlane L.C., Lipworth B.J. – Low dose prednisolone protects against *in vivo* systemic β_2 -adrenoceptor subsensitivity induced by formoterol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1996, 42, 654-655.
41. Castle W., Fuller R., Hall J., Palmer J. – Serevent nationwide surveillance study : comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*, 1993, 306, 1034-1037.
42. Mann R.D., Kubota K., Pearce G., Wilton L. – Salmeterol : a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15407 patients. *J. Clin. Epidemiol.*, 1996, 49, 247-250.
43. Meier C.R., Jick H. – Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax*, 1997, 52, 612-617.
44. Williams C., Crossland L., Finnerty J. *et al.* – Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma. *Thorax*, 1998, 53, 7-13.
45. Palmquist 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, 10, 2428-2429.
46. Turner-Warwick M. – Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.*, 1988, 85, 6-8.
47. Kraft M., Wenzel S.E., Bettinger C.M., Martin R.J. – The effect of salmeterol on nocturnal symptoms, airway function, and inflammation in asthma. *Chest*, 1997, 111, 1249-1254.
48. D'urzo A.D. – Long-acting β_2 -agonists. Role in primary care asthma treatment. *Can. Fam. Physician*, 1997, 43, 1773-1777.
49. Gunn S.D., Ayres J.G., Mc Conchie S.M. – Comparison of the efficacy, tolerability and patient acceptability of once-daily bambuterol tablets against twice-daily controlled release salbutamol in nocturnal asthma. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 48, 23-28.
50. Crompton G.K., Ayres J., Basran G. *et al.* – Bambuterol versus salmeterol in asthma patients with nocturnal symptoms. *Thorax*, 1997, 52, 6s, A58.
51. Wallaert B. and the French bambuterol study group, Ostinelli J., Arnould B. – Long acting β_2 -agonist : a comparison of oral bambuterol and inhaled salmeterol in asthmatic patients with nocturnal symptoms. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8 (abstract), 0110.
52. Simons F.E.R., Gerstner T.V., Cheng M.S. *et al.* – Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics*, 1997, 99, 655-659.
53. Bartow R.A., Brogden R.N. – Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs*, 1998, 55, 303-322.

