

TABEL 1.1

Kas kasutada püsiravi või hooravi esmase ravina astma diagnoosiga täiskasvanutel?	
POPULATION:	Esmase astma diagnoosiga patsiendid
INTERVENTION:	püsiravi
COMPARISON:	Platseebo (hooravi)
MAIN OUTCOMES:	ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: hommikune PEF (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine- päevane (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine- öine (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: ägenemine ; ICS VÄIKE ANNUS vs PLATSEEBO: põletike esinemine ; ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: hommikune PEF (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: FEV1 (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine- hooravi vabad päevad (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine- hooravi vabad ööd (%) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS KESKMINE ANNUS vs PLATSEEBO: ägenemine ; ICS+LABA vs PLATSEEBO: hommikune PEF (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS+LABA vs PLATSEEBO: FEV1 (%) suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS+LABA vs PLATSEEBO: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS+LABA vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS+LABA vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine- hooravi vabad päevad (%) (follow-up keskmiselt 12 nädalat; suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); ICS+LABA vs PLATSEEBO: ägenemine; ICS+ultra LABA vs PLATSEEBO: elukvaliteet (AQLQ) LISAOTSING; ICS+ultra LABA vs PLATSEEBO: põletike esinemine (resp) LISAOTSING; ICS+LABA vs PLATSEEBO: põletike esinemine ; LTRA vs PLATSEEBO: hommikune PEF (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA vs PLATSEEBO: FEV1 (L) (suuremad näitajad kirjeldavad paremat tulemust); LTRA vs PLATSEEBO: hooravi kasutamine (puffs/day) (väiksemad näitajad kirjeldavad paremat tulemust);
SETTING:	Kas astma diagnoosiga patsientidele (sh sõltuvalt astma kontrolli astmest) tuleb määrata hooravile lisaks püsiravi (hooravi või hooravi + püsiravi või hooravi asemel püsiravi)?

HINNANG

Problem		
Is the problem a priority?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Astma ravi eesmärgiks on saavutada ja säilitada hea kontroll astma üle. Astma on hästi kontrollitud, kui patsiendil ei ole astma päevaseid ega öiseid sümptomeid, kehalises tegevuses ei esine astmast tingitud piiranguid, hooravi vajadus on minimaalne, kopsufunktsiooni näitajad on normis ja ei esine tõsiseid astma ägenemisi.</p> <p>Astma kontrolli tasemest lähtuvalt alustatakse ravi kas hooraviga või püsiraviga. Hooravi leevendab astma tekkinud sümptomeid, püsiravi eesmärk on ennetada astma ägenemisi ja säilitada kopsufunktsioon. (1)</p> <p>Rahvusvahelised ravijuhendid (NICE, GINA) soovivad alustada astma ravi haiguse süvenemise ärahoidmiseks kohe püsiraviga. Seepärast on oluline üle vaadata 2014. aastal valminud Eesti juhendis "Täiskasvanute astma käsitlus esmatasandil (RJ-J/3.1-2014)" antud ravisoovitused.</p>	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small 	<p>Ravijuhendi koostamisel tuginegi NICE (ingl <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) 2017 aasta ja GINA (ingl <i>Global Initiative for Asthma</i>) 2019 aasta juhenditele (7, 8). NICE kasutab</p>	

- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

ravijuhendi koostamisel Eestiga sarnaselt GRADE-metoodikat ja seepärast on olnud võimalik nende tõendusmaterjali kokkuvõtteid kasutada. NICE'i juhendisse olid kaasatud kuni kuupäevani 12.09.2016 avaldatud teemakohased uuringud, sh need, kus lisaks täiskasvanutele uuritavad alatest 12 eluaastast.

Lisaks tehti tõendusmaterjali lisaotsing (kasutades NICE'i otsingustrateegiat) ajaperioodil 1.06.2016-16.03.2020 avaldatud teemakohaste teadusuuringute leidmiseks. Leitud uuringutest jäeti kõrvale need, millesse olid kaasatud alla 18-aastased uuritavad.

Eesti ajakohastatava ravijuhendi kliiniline küsimus nr 1: "Kas astma diagnoosiga patsientidele (sh sõltuvalt astma kontrolli astmest) tuleb määrata hooravile lisaks püsiravi (hooravi või hooravi + püsiravi või hooravi asemel püsiravi)?" koosneb sisuliselt mitmest osast ja seepärast on küsimus jagatud neljaks alaküsimuseks.

Siinses tabelis kajastatava alaküsimuse puhul keskendutakse esmise astma diagnoosiga patsientide ravile. Võrreldakse püsiravi kasutamist platseeboga.

Oluline on täpsustada, et kuna uuritavad olid astmaga patsiendid, oli nii platseebo- kui ka püsiravi rühmas vajadusel lubatud hooravi. Seetõttu saabki neist uuringutest vastuse küsimusele, kas esmise ravina on mõjusam üksnes hooravi või püsiravi koos (vajadusel) hooraviga.

Võrdlused ravimigruppide kaupa:

ICS (ingl *inhaled corticosteroid*, inhaleeritav kortikosteroid) väikses annuses vs platseebo

Kõikide tulemusnäitajate põhjal on ICS väike annus mõjusam kui platseebo ja need uuringurühmade vahelised erinevused on statistiliselt olulised:

- hooravi kasutamine (*puffs/day*): MD=0,76 (1,23 kuni 0,29) (5 uuringut, n=1534; järelkontroll 4,5 kuud) (2, 3, 9, 10, 11)
- päevane hooravi kasutamine: MD=0,55 (1,05 kuni 0,05) (1 uuring, n=340; 12 nädalat) (12)
- öine hooravi kasutamine: MD=0,41 (0,81 kuni 0,01) (1 uuring, n=340; 12 nädalat) (12)
- ägenemiste esinemine: RR=0,51 (0,33 kuni 0,77) (1 uuring, n=467; 1 aasta) (2)
- põletike esinemine: RR=0,59 (0,37 kuni 0,97) (2 uuringut, n=685; 12 nädalat) (12, 3)

Samuti osutus püsiravi statistiliselt olulisel määral paremaks kui platseeboravi teiste tööühma huvitada võivate tulemusnäitaja nagu PEF, FEV1 (%), FEV1 (L) põhjal.

ICS keskmises annuses vs platseebo

Kõikidest tööühma huvitanud tulemusnäitajatest osutus ICS keskmises annuses statistiliselt oluliselt mõjusamaks kui platseebo järgmiste tulemusnäitajate alusel:

- hooravi vabad päevad: MD=12 (4,94 kuni 19,06) (1 uuring, n=258; 6 kuud) (13)
- ägenemiste esinemine: RR=0 0,76 (0,39 kuni 1,51) (1 uuring n=258; 6 kuud) (13)

Statistiliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel ei nähtud järgmiste tulemusnäitajate põhjal -- hooravi kasutamine (*puffs/day*): MD=-2,16 (-4,49 kuni 0,17) (2 uuringut, n=220; 4 kuud) (9, 14) ning hooravi vabad ööd- MD=14 (-4,54 kuni 32,54) (1 uuring, n=258; 6 kuud)(13)

Teiste tööühma huvitada võivate tulemusnäitajate põhjal osutus ICS keskmises annuses statistiliselt oluliselt mõjusamaks PEF ja FEV1 (L), kuid mitte FV1 (%) alusel.

	<p>ICS + LABA (ingl <i>long-acting beta-agonist</i>, pikatoimeline β2-agonist) vs platseebo Kõikidest tööühma huvitanud tulemusnäitajatest osutus ICS + LABA statistiliselt oluliselt mõjusamaks kui platseebo järgmiste tulemusnäitajate alusel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hooravi vabad päevad: OR=5,26 (3,12 kuni 8,85) (1 uuring, n=289 ; 12 nädalat) (15) • ägenemist esinemine: RR=0,63 (0,43 kuni 0,92) (1 uuring, n=470; 1 aastat) (2) <p>Statistiliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel ei nähtud hooravi kasutamise põhjal (<i>puffs/day</i>): MD=-0,83 (-2,02 kuni 0,35) (2 uuringut, n=1102; 7,5kuud) (3, 2). Samuti ka põletike esinemise osas RR=1,33 (0,61 kuni 2,90) (1 uuring, n=516; 3 kuud) (3)</p> <p>Teiste tööühma huvitada võivate tulemusnäitajate põhjal osutus ICS + LABA statistiliselt oluliselt mõjusamaks PEF, FEV1 (%), FEV1 (L) alusel.</p> <p>ICS + ultra LABA vs platseebo Statistiliselt oluliselt mõjusamaks osutus ICS + ultra LABA võrreldes platseeboga elukvaliteedi (AQLQ) põhjal: OR=1,79 (1,55 kuni 2,06) (1 uuring, n=3884; 52 nädalat) (4). Samas esines ICS + ultra LABA grupis enam põletikke kui platseebo korral, kuid tulemus ei ole statistiliselt oluline: IRR=1,4 (0,8 kuni 2,7) (1 uuring, n=3884; 52 nädalat) (4)</p> <p>LTRA (ingl <i>leukotriene receptor antagonists</i>, leukotrieenireseptorite antagonistid) vs platseebo Meid huvitava tulemusnäitaja -- hooravi kasutamine (<i>puffs/day</i>) puhul ei saa öelda, et LTRA annaks platseeboga võrreldes parema ravitulemuse: MD=0 (-1,54 kuni 1,54) (5, 6) Statistiliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel ei nähtud ka teiste tööühma huvitada võivate tulemusnäitajate nagu PEF ja FEV1 (L) põhjal.</p>	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>SOOVIMATU MÕJU: ICS + LABA kasutamisel esineb põletikke enam kui platseeboravi korral RR=1,33 (0,61 kuni 2,90) (1 uuring, n=516; 3 kuud) (Kerwin EM, 2008). Samuti esineb põletikke enam ICS + ultra LABA kasutamisel IR=1,4 (0,8 kuni 2,7) (1 uuring, n=3884; 52 nädalat) (Woodcock et al., 2017). Kuid need tulemused ei ole statistiliselt olulise kaaluga.</p>	

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Töörühma esitatud kliinilise (ala)küsimuse kontekstis varieerus tõenduse kvaliteet väga madalast keskmiseni. Kokkuvõtvalt hinnati tõendatuse aste väga madalaks.</p>	
--	---	--

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>Ainult ühes teadusuuringus oli tulemusnäitajana hinnatud elukvaliteeti, kasutades mõõdikuna AQLQ (ingl <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>). Eraldi tõendusmaterjali otsingut patsientide väärtushinnangute ja eelistuste kohta kliinilisele küsimusele vastamisel ei otsitud.</p>	

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Kokkuvõttes võib kogutud tõendusmaterjali põhjal öelda, et püsiravist saadav eelis (mõjus) kaalub üles selle ravi võimalikud kõrvaltoimed (põletiku teke).</p>	

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>Püsiravi kasutamine vs mittekasutamine lisaressurssi (tööjõud, haigekassa eelarve) ei vaja. Vastavad ravimid on Eesti turul olemas.</p> <p>Ravimi kasutamise juures on oluline inhalaatori õige käsitlemine, aga see ei ole Eesti kontekstis uus küsimus.</p>	
--	--	--

Certainty of evidence of required resources
 What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	n/a	

Cost effectiveness
 Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies 	Kulutõhususe uuringuid eraldi ei otsitud.	
--	---	--

Equity

What would be the impact on health equity?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	n/a	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	n/a	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	n/a	

OTSUSTE KOKKUVÕTE

OTSUS							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

SOOVITUSE LIIK

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

JÄRELDUSED

Soovitud

Vahelduva astmaga patsiendil määrake hooraviks inhaleeritava kortikosteroidi väikse annuse ja formoterooli kombinatsioon. (tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste)

Püsiva astmaga patsiendile, kelle püsiravi ei sisalda formoterooli, määrake hooraviks lühitoimeline β 2-agonistid (praktiline soovitus)

Püsiva astmaga patsiendil, kellel ei esine obstruktsiooni, alustage astma püsiravi väikses annuses inhaleeritava kortikosteroidiga. (tugev soovitus, väga madal tõendatuse aste)

VIIDEDE KOKKUVÕTE

1. Haigekassa, . Kliinilise auditi „Astma käsitus esmatasandil“ kokkuvõte. 2017.
2. 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.. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.; 2005.
3. Kerwin EM, Nathan RA, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, Schoaf L et al.. Efficacy and safety of fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg Diskus administered once daily. Respiratory Medicine; 2008.
4. Woodcock, Ashley, Vestbo, Jørgen, Bakerly, Nawar Diar, New, John, Gibson, J Martin, McCorkindale, Sheila, Jones, Rupert, Collier, Susan, Lay-Flurrie, James, Frith, Lucy, Jacques, Loretta, Fletcher, Joanne L, Harvey, Catherine, Svedsater, Henrik, Leather, David, Adams-Strump, David, Addlestone, Lawrence S., Afshar, Arash, Amin, Joann, Archer, Richard, Austin, Mark, Bakhat, Ashraf, Behardien, John, Borg-Costanzi, Joseph M., Breen, Grainne, Browne, Nicholas, Brunt, Colin, Buch, Krishnakant H., Budden, Peter, Chandy, Joseph, Chaudhry, Ashish, Cheema, Lovleen, Chennupati, Nagesh, Coulson, Susan, Cribbin, Laurence, Dillon, David, El-Kafrawy, Amal, Elliott, Elizabeth, Farooq, Babar, Finegan, Niall A., Fink, Peter, Fletcher, Andrew, Frier, Sally, Gibbons, Clare, Gill, Lovereet, Herron, Damien, Hope, Brian, Howard, Rachel E., Hughes, Claire, Iles, Stephen, Jackson, Paul, Jarvis, Mark, Joshi, Vijaya, Kanumilli, Naresh, Khan, Riaz A., Khan, Mohammed, Kwok, See, Lord, Nigel, Mafunga, Chioneso, Malcomson, Colin I., McCarthy, Denis K., Milligan, Howard S., Patel, Praful, Patel, Shailesh J., Raj, Venkatachalum B., Richardson, Keith A., Salim, Ramzan, Seaton, Ross B., Shah, Devang, Sharma, Mitesh, Singh, Harjit, Smith, Nicholas, Smyrniou, Nedi N., Stamp, Michael, Stratford-Smith, Philip, Sultan, Mohammed, Sumra, Ranjit S., Tankel, Jeremy, Umeadi, Ugo I.N., Westwood, Colin, White, Julie, Wilkinson, Helen C., Wilson, Raymond G., Wright, Simon A., Wright, Andrew T.. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. The Lancet; 11/2017.
5. Fish JE, Kemp JP, Lockett RF, Glass M, Hanby LA, Bonuccelli CM.. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: A 13-week multicenter study. Clinical Therapeutics; 1997.
6. Reid DW, Misso NL, Aggarwal S, Thompson PJ, Johns DP, Walters EH.. Tolerance and rebound with zafirlukast in patients with persistent asthma.. Journal of Negative Results in Biomedicine; 2008.
7. NICE, . Chronic asthma management. National Institute for Health and Care Excellence; 2017.
8. GINA, . Global Strategy of Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2020.
9. Kemp JP, Berkowitz RB, Miller SD, Murray JJ, Nolop K, Harrison JE.. Mometasone furoate administered once daily is as effective as twice-daily administration for treatment of mild-to- moderate persistent asthma.. Journal of Allergy and Clinical Immunology; 2000.
10. Berger WE, Ford LB, Mahr T, Nathan RA, Crim C, Edwards L et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 250 mug administered once daily in patients with persistent asthma treated with or without inhaled corticosteroids. . Annals of Allergy, Asthma, and Immunology; 2002.
11. Sheffer AL, LaForce C, Chervinsky P, Pearlman D, Schaberg A.. Fluticasone propionate aerosol: Efficacy in patients with mild to moderate asthma. Journal of Family Practice; 1996.
12. Jones AH, Langdon CG, Lee PS, Lingham SA, Nankani JP, Follows RM et al.. Pulmicort Turbohaler once daily as initial prophylactic therapy for asthma. Respiratory Medicine; 1994.
13. Nathan RA, Pinnas JL, Schwartz HJ, Grossman J, Yancey SW, Emmett AH et al.. A six-month, placebo-controlled comparison of the safety and efficacy of salmeterol or beclomethasone for persistent asthma. . Annals of Allergy, Asthma, and Immunology; 1999.
14. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Yamashiro Y, Uchida K, Hosaka K et al. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma.. Clinical and Experimental Allergy; 1998.
15. Boonsawat W, Goryachkina L, Jacques L, Frith L.. Combined salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone in mild asthma : a placebo-controlled comparison. Clinical Drug Investigation; 2008.