

# 중등증 이상의 COPD 환자에서 흡입용 스테로이드와 지속성 $\beta_2$ -항진제 복합제제 사용시 용량의 차이가 급성악화에 미치는 영향

고려대학교 내과학교실 호흡기내과

정혜철, 하은실, 정진웅, 이경주, 이승현, 김세중, 이은주, 허규영, 이승룡, 김제형, 이상엽, 신 철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세환

## The effect of Combination Therapy of Inhaled Corticosteroids and Long-acting Beta2-agonists on Acute Exacerbation in Moderate to Severe COPD Patients

Hye Cheol Jeong, M.D., Eun Sil Ha, M.D., Jin Yong Jung, M.D., Kyung Ju Lee, M.D., Seung Hyeun Lee, M.D., Se Joong Kim, M.D., Eun Joo Lee, M.D., Gyu Young Hur, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Je Hyeong Kim, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

**Background :** The role of combination therapy of inhaled corticosteroid (ICS) plus long-acting  $\beta_2$ -agonist (LABA) in asthma is well established, but not much is known about this treatment in COPD. Recent studies have revealed that combining therapy is associated with fewer acute exacerbations in COPD, but in most of the studies, high-dose combination therapies have been employed. The current study assessed the effect of moderate or high-dose combination therapy of ICS plus LABA on the frequency of acute exacerbations in COPD.

**Methods :** Between January 1, 2001 and August 31, 2004, 46 patients with COPD (moderate, severe, very severe) were enrolled who received either fluticasone/salmeterol (flu/sal) 250 $\mu$ g /50 $\mu$ g twice a day (group A) or flu/sal 500 $\mu$ g /50 $\mu$ g twice a day (group B) for more than a year. We divided them into two groups depending on the dosage of ICS plus LABA. Effect of drugs was compared based on the factors such as symptom aggravation, number of admission, and time to first exacerbation during a year after use.

**Results :** Eleven of twenty-six patients in group A (42.3%) experienced acute exacerbation and eleven of twenty patients in group B (55%) experienced acute exacerbation during 1 year. Mean exacerbation rate of Group A was 0.96 and Group B was 1.05. Mean admission rate was 0.15 and 0.30, respectively. There was no statistically significant difference of aggravation rate, number of administration and time to first exacerbation between the two treatment groups.

**Conclusion :** There was no significant difference between moderate and high dose combined inhaler therapy to reduce acute exacerbation in COPD patients (moderate, severe, very severe). Hence, the effective dose of combination therapy needs further study in patients with COPD. (*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 164-169)

**Key words :** COPD, Acute exacerbation, Inhaled corticosteroids, Long acting  $\beta_2$ -agonist

## 서 론

만성폐쇄성폐질환(이하COPD)은 흡연 인구가 줄지 않고 노령화 사회로 접어들면서 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다. 최근 2004년 결핵 및 호흡기 학회

에서 발표된 전국실태 조사 자료<sup>1</sup>에 따르면 진단기준에 따라 차이가 있겠으나 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)의 기준<sup>2</sup>에 의하면 45세 이상의 우리나라 성인에서 약 16.2%가 COPD로 보고된 바 있고 전 세계적으로도 높은 유병율을 보이고 있다. 그러나 아직도 근본적인 치료제가 없는 실정이며 COPD의 치료는 기관지 확장제와 같은 대증치료와 금연을 통한 예방교육이 근간을 이루고 있다. 최근 COPD의 병태생리에서 염증작용이 중요한 역할을 한다는 근거가 광범위하게 알려지게 되면서 치료에서 항 염증제제의 사용이 시도 되었다<sup>3</sup>. 흡입용 스테로이드는 COPD 환자에서 증상의 완화를 보이고

Address for correspondence : Kwang Ho In, M.D.  
Department of Internal Medicine, Korea University,  
Seoul, Korea  
126-1, 5ga, Anam-Dong, Seongbuk-gu, Seoul, Korea  
Phone : 02-920-5316 Fax : 02-929-2045  
E-mail : khin@korea.ac.kr  
Received : Apr. 14. 2005  
Accepted : Jul. 25. 2005

급성악화의 횃수와 강도를 감소시키며 삶의 질을 향상시켜 줄 수 있을 거라는 여러 연구결과가 있었다<sup>4-7</sup>. 그러나 이러한 효과에 대해서 상반된 견해도 함께 보고되고 있다. 이런 상황에서 GOLD 에서는 흡입용 스테로이드 사용 대상에 관하여 언급한 바 있다. 정기적인 흡입용 스테로이드 치료는 1초간 노력성 호기량 (FEV<sub>1</sub>) 이 추정치의 50% 이하인 환자(III 단계: 중증의 COPD; IV단계: 심한 중증의 COPD) 와 반복적인 악화의 증상을 가진 COPD 환자에서 사용 가능하다고 제시하였다<sup>2</sup>. 그러나 ICS 의 사용용량이 고 용량이며, 다른 용량과 반응과의 관계에 대해서는 아직 알려진 바가 없다. 현재 흡입용 스테로이드와 지속성  $\beta_2$ -항진제를 첨가한 복합제제가 개발되어 각각의 제제에 비해 효과가 우월하다는 보고가 있어서 일부 중증의 COPD 환자를 대상으로 하여 광범위하게 사용되고 있다<sup>5-7</sup>. 흡입용 스테로이드의 사용은 전신적인 부작용이 적다고 일반적으로 알려져 있으나 고용량으로 사용할 경우 부작용이 발생할 가능성이 있으므로 고령이 대부분인 COPD 환자에서 주의를 요한다. 따라서 COPD 환자에서 일부에서만 증상의 효과가 있다고 알려져 있고 생존율이나 폐 기능의 뚜렷한 개선의 증거가 불충분한 흡입용 스테로이드를 과연 어떤 용량으로 얼마의 기간 동안 사용하는 것이 좋을지에 대해서는 아직 확립 된 바가 없고 국내에서도 보고된 예가 없다. 따라서 저자들은 실제로 Fluticasone 과 Salmeterol 의 복합제제 (flu/sal) 를 적어도 1년간 처방 받은 중등증 이상의 COPD 환자들 중에서 중등도 용량과 고용량의 약제 사용군을 선별하여 환자들의 특성을 분석하고 이러한 흡입제의 사용으로 인해 용량에 따른 급성악화 빈도의 차이가 있는지 후향적으로 분석하였다.

### 대상 및 방법

조사대상은 2001년 1월 1일부터 2004년 8월 31일 사이에 고려대학교 안암병원 호흡기내과에 내원하여 진단된 중등증 이상의 COPD 환자로 적어도 1년 이상 flu/sal 로 치료 받은 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 의무기록을 참고로 하여 성별, 연령, 흡연력, 기저

질환, 폐 기능검사 결과를 확인하였다. 제외대상은 COPD 이외의 다른 호흡기 질환을 가지고 있는 경우, 가정용 산소 치료를 받고 있는 환자, 연구시작 시점에서 4주 이내에 전신적인 스테로이드 치료를 받았거나 항생제 치료를 받은 경우로 하였다<sup>6</sup>. 대상 환자는 하루에 flu/sal 250 $\mu$ g/50 $\mu$ g 을 2회 사용한 군(A 군)과 flu/sal 500 $\mu$ g/50 $\mu$ g 을 2회 사용한 군(B 군)으로 나누었다. 치료 효과의 판정은 급성 악화여부로 하였고 급성 악화는 호흡곤란으로 외래에서 경구용 스테로이드 제제를 처방 받았거나 응급실 또는 입원치료가 필요한 경우로 정의 하였고<sup>8-10</sup> 1년 기간 동안 급성악화의 유무, 횃수, 처음악화까지 걸린 기간을 조사하였다. 통계 분석은 T- test,  $X^2$  -test 를 시행 하였고 각 군간의 악화 횃수 비교는 Kruskal-Wallis test 를 사용하였으며 처음악화까지 걸린 시간은 Log-rank test 를 이용하였다.

### 결 과

#### 1. 기본적인 환자의 특성

대상 환자의 기본적인 특성은 Table 1. 에 나타나 있다. flu/sal 250 $\mu$ g/50 $\mu$ g 을 하루 두 번 사용한 군 (A 군)과 flu/sal 500 $\mu$ g/50 $\mu$ g 을 하루 두 번 사용한 군 (B 군)은 각각 26명과 20명 이었고 평균연령은 각각 69세, 65세 였다. 남자가 각각 24명(92%), 19명(95%) 으로 대다수를 차지하였고 현재도 흡연을 하고 있는 경우는 10명(38%), 12명(60%) 였다. 동반된 질환은 A 군에서 고혈압이 8명, 당뇨가 5명이었으며 3명에서는 2가지 이상의 질환을 가지고 있었다. B 군에서는 9명이 당뇨, 고혈압, 심 질환을 가지고 있었고 2가지 이상의 질환을 가지고 있는 경우는 1명 이었다. GOLD 기준에 의한 중증도 분석 시 A 군은 9명 (34.6%)이 중등증, 12명(46.2%)이 중증, 5명(19.2%) 이 심한 중증의 COPD 였고 B 군은 각각 2명(10%), 16명(80%), 2명(10%) 으로 약간의 차이를 보였으나 각군의 평균 폐기능 검사 결과 1초간 노력성호기량 (FEV<sub>1</sub>) 은 각각 예측치의 47.7 %, 40.0 % 로 유의한 차이가 없었다.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

	Group A(n=26)	Group B(n=20)	P
Median age(years)	69.69 ± 6.56	65 ± 6.30	NS
Male	24 (92%)	19 (95%)	NS
Current smoker	10 (38%)	12 (60%)	NS
Pack · years	38.0 ± 22.6	41.5 ± 11.9	NS
Comorbidity			NS
No	11 (42%)	10 (50%)	
One	12 (46%)	9 (45%)	
Two or more	3 (11%)	1 ( 5%)	NS
Mean FEV <sub>1</sub> (L)	1.16 ± 0.31	1.09 ± 0.25	NS
Mean FEV <sub>1</sub> (% predicted)	47.7 ± 15.1	40.0 ± 8.91	NS
GOLD stage			
2	9 (34.6%)	2 (10%)	
3	12 (46.2%)	16 (80%)	
4	5 (19.2%)	2 (10%)	

NS: not significant

Table 2. The Frequency of Acute Exacerbation of COPD during 1 Year

	A group(n=26)	B group(n=20)	P
Number of pt. with exacerbation	11 (42.3%)	11 (55.0%)	NS
Exacerbation rate/pt./yr(mean±SD)	0.96 ± 1.50	1.05 ± 0.88	NS
Admission rate/pt./yr(mean±SD)	0.15 ± 0.46	0.30 ± 0.47	NS

NS: not significant, pt: patient, yr: year, SD: standard deviation

## 2. COPD 의 급성악화 빈도

A 군에서 1년 이내의 급성 악화를 경험한 경우는 26명 중 11명(42.3%), B 군에서는 20명중 11명(55.0%)으로 두 집단간에 통계적인 차이는 없었다. 1 년간 급성악화 횟수는 A 군이 0.96회, B 군이 1.05회로 두 군

간에 차이가 없었다. 1 년 동안 환자 1인당 입원횟수는 A 군이 0.15회, B 군이 0.30회로 통계적으로 유의한 차이는 없었다. flu/sal 복합제를 사용한 뒤 처음 악화된 시점을 조사한 결과 A 군 11명의 악화까지의 평균 기간은 약 125일 이었고 B 군 11명은 약 114 일로 두 군 간에 차이가 없었다. (Table 2., Figure 1.)

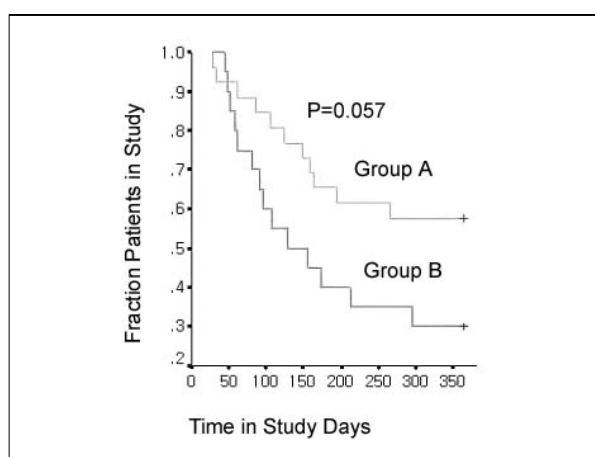


Figure 1. Time to First Exacerbation. There was no significant difference of first exacerbation date between two groups(long rank test p = 0.057) But group B has tendency of shorter period untill acute exacerbation

## 고 찰

COPD 의 유병율은 증가하는 추세이나 천식과는 달리 아직 COPD 에 대해서는 뚜렷한 치료제가 없는 상황이다. 현재까지 병의 진행을 늦추고 폐 기능의 장기적인 감소를 개선 시킬 수 있는 약제가 개발되지 못한 상태이다<sup>11</sup>. 따라서 금연 및 대중 요법이 치료의 근간이 되고 있다. 최근 COPD 에서 기도의 염증반응이 병태생리에 관련되어 있다고 알려지게 되었다<sup>12</sup>. 이후 여러 연구 결과를 종합하여 COPD 는 기도와 폐 실질질의 만성적인 염증반응에 의하여 점차적으로 기류의 제한을 보이는 중후군이라고 정의되었다<sup>4</sup>. 그러나 염증 반응 과정에서 COPD 는 천식과는 다른 여러 가지 특징을 가지고 있어서 치료에 대한 반응이 다르다

고 알려져 있다<sup>13</sup>. 스테로이드는 천식을 비롯한 다양한 염증질환에 이용되고 있는데 COPD에서는 효과가 상대적으로 적다고 알려져 있다. 그 이유는 잘 규명되어 있지 않지만 스테로이드 사용시 비흡연자와 흡연자 사이에 염증매개 물질분비억제 능력의 차이를 보이는 점으로 미루어 폐포 대식세포에서 중요한 차이를 보일 것으로 생각되고 있다. 또한 염증반응에 관여하는 유전자의 발현과정에서 장애가 발생한다는 가설도 제기되고 있다<sup>14</sup>. 그럼에도 불구하고 COPD의 급성악화 시 단기간 전신적인 스테로이드 사용은 치료에 효과적이라고 알려져 있다.

흡입용 스테로이드제의 치료는 천식에서 많은 연구가 이루어져 장기간 사용의 효과가 입증되어 있다. GOLD에서는 COPD의 치료에서도 중증 이상의 폐기능 장애를 보이는 환자에 대해 흡입용 스테로이드의 사용 가능성을 언급하고 있다<sup>2</sup>. 그러나 최근 연구결과를 종합해 볼 때 COPD에서 흡입용 스테로이드의 역할에 대해서는 아직 논란이 있다. Sutherland 등에 의하면 COPD에서 흡입용 스테로이드의 장기사용은 아직 확립되어 있지 않으며 만약 사용 해서 효과가 없다면 치료를 중단해야 한다고 했다<sup>4</sup>. 그러나 중등증 이상의 COPD 환자에서 흡입용 스테로이드 사용시 효과가 있었다는 대규모 연구결과가 여러 연구자들에서 보고되었다. TRISTAN 연구 결과에서는 flu/sal 500µg/50µg 하루2회 투여 시 급성악화의 횟수를 줄여준다고 보고한 바가 있다<sup>6</sup>. 또한 Dal Negro와 Cazzola 등에 의하면 flu/sal 250µg/50µg 하루2회 투여한 경우에도 일년 이내의 급성악화의 횟수를 줄여 주었다고 보고하였다<sup>15,16</sup>. 그 이외에도 여러 연구에서 흡입용 스테로이드제가 COPD 환자의 기류제한의 진행을 줄여 주고<sup>17</sup> 심지어 사망률에도 좋은 결과를 보인 연구도 일부에서 보고된 바가 있었다<sup>18</sup>. 대부분의 연구에서 저 용량보다는 고용량의 흡입용 스테로이드에서 좋은 성적을 보였다. 그리고 최근에는 흡입용 스테로이드에 지속성 기관지 확장제를 혼합한 제제를 사용시 각각 사용에 비해 좀더 우월한 결과를 보인 결과가 알려진 이후 널리 사용되고 있는 실정이다<sup>6,7</sup>. 그러나 COPD에서 효과가 별로 없다는 정반대의 연구 결과도 있는데 예를 들어 3571명의 대규모 환자를 대상

으로 24-54개월 경과 관찰한 보고를 보면 폐기능의 개선이 보이지 않았고 치료 효과에 부정적이었다<sup>8</sup>. 그리고 사망률에도 이득이 없다는 보고가 일반적이다<sup>9</sup>. 이러한 연구결과를 종합해 볼 때 흡입용 스테로이드 사용에 너무 큰 기대를 갖기에는 한계가 있는 것으로 보인다. 심지어 급성 악화에 의한 입원에도 별다른 영향을 주지 못하고<sup>9</sup> 처음 악화까지의 시간 연장에도 도움을 주지 못하였다는 연구도 일부 보고되고 있다<sup>10</sup>. 따라서 GOLD에서는 흡입용 스테로이드 사용에 있어서 일부 중증의 COPD에 한하여 사용 가능성을 제시하였고 용량의 증가에 따른 추가적인 이득에는 아직 데이터가 부족하다고 하였다. 이런 상황에서 흡입용 스테로이드는 비교적 부작용이 적다고 알려져 있지만 장기간 사용과 고용량 사용시 부작용이 나타날 수 있으므로 효과가 있는 최소한의 용량 결정이 중요하다고 할 수 있겠다. 본 연구에서는 악화의 빈도와 횟수, 처음 악화까지의 시간을 토대로 하여 복합 흡입제제의 효과를 조사하였는데 flu/sal 250µg/50µg 하루 2번과 flu/sal 500µg/50µg 하루 2번 사용한 2가지 용량에 따른 뚜렷한 차이를 발견할 수 없었다.

본 연구에는 몇 가지 제한 점이 있다. 첫째, 본 연구는 후향적인 연구이고 표본수가 적다. 둘째, 흡입용 스테로이드를 사용하지 않은 군과의 비교 연구가 없었다. 저자들은 흡입용 스테로이드를 사용하지 않은 집단과 비교하려고 하였으나 동일 시기에 대부분의 환자에서 흡입용 스테로이드를 사용하고 있었고 일부 흡입용 스테로이드를 사용하지 않은 환자의 숫자가 적었고 경한 환자들이어서 비교 분석 시 제한 점이 있어서 이번 연구에서는 제외 하였다. 셋째, 본 연구의 대상 환자군을 두 그룹으로만 나누었고 이에 대한 비교만으로 용량 반응과의 상관 관계를 단정짓기는 어려울 것이다. 그리고 A군보다 B군에서 폐 기능 정도가 나쁜 경향성을 보여서 실제로 이러한 점이 결과에도 반영되었을 가능성이 있다. 그리고 본 연구에서는 GOLD 분류상 적어도 2단계 이상인 중등증 이상의 환자를 대상으로 하였는데 과연 좀더 경한 환자들을 대상으로 질병의 초기에 사용시 어떤 결과를 보일지도 연구해 보아야 할 것으로 생각된다. 그 이외의 제한점으로 증상의 악화를 판정하는 소이 주관적이므로

연구자마다 차이를 보일 수 있고 환자 개개인의 차이에 의해서 악화된 경우를 분류 하는데 오차가 있을 수 있으리라 사료된다. 따라서 급성악화의 판정으로 외래에서 경구용 스테로이드를 복용하는 것이나 입원 여부만으로 지표를 삼기에는 한계가 있을 것이고 따라서 효과 판정의 지표로 생활의 질이나 증상의 개선 여부 등을 종합하여 분석해야 할 것이고 장기적인 폐기능 개선이나 사망률에 미치는 영향 또한 확인 해야 할 것이다. 이런 한계점에도 불구하고 서구인과는 여러가지 유전적, 신체적, 환경적 차이를 보이는 국내 환자를 대상으로 처음으로 이러한 연구를 진행한 것에 나름대로 의미가 있겠다. 그리고 국내에서 실제로 ICS/LABA 제제를 사용한 경험을 분석하여 향후 특히 노인에서 COPD 의 치료시 중등도 용량 사용 가능성을 제시한 데 임상적으로 의의가 있다.

결론적으로 중등증 이상의 COPD 환자에서 flu/sal 250µg/50µg 하루 2번과 flu/sal 500µg/50µg 하루 2번 사용하는 환자에서 급성악화를 감소시키는 효과의 차이가 없었다는 본 연구 결과로 미루어 볼 때 대부분 고령인 COPD 환자에게 고용량을 사용함에 대해서는 재고 해 보아야 할 것으로 사료된다. 향후 한국인에 대해서 좀 더 대규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료되고 ICS/LABA 복합제제의 사용시 효과와 있는 집단을 선별하는 노력이 필요할 것이다.

## 본문 요약

### 연구배경 :

ICS/LABA는 천식에서 효과가 입증되었으나 COPD에서는 덜 알려져 있다. 최근 COPD 환자에서 고용량의 ICS/LABA의 사용시 급성악화를 줄인다고 보고되고 있다. 본 연구는 중등도와 고용량의 ICS/LABA 사용시 용량에 차이에 따른 COPD의 급성악화를 비교하였다.

### 방 법 :

2001년 1월 1일부터 2004년 8월 31일 사이에 고대안암병원에 내원하여 진단된 46명의 중등증 이상의 COPD 환자를 대상으로 하였다. flu/sal 250µg/50µg 하루 2번 사용한 군(A군)과 flu/sal 500µg/50µg 하루

2번 사용한 군(B군)으로 나누어 1년 기

간 동안 급성악화의 횟수 및 입원 횟수, 처음악화까지 걸린 기간을 분석하였다.

### 결 과 :

A 군 26명중 11명에서 급성악화를 경험하였고, 평균 악화 횟수는 0.96회, 입원횟수는 0.15 회였다. B군 20명중 11명에서 급성 악화를 경험하였고 평균 악화 횟수는 1.05회, 입원횟수는 0.30 회였다. 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었고 처음악화까지 걸린 시간도 차이가 없었다.

### 결 론 :

중등증 이상의 COPD 환자에서 ICS 와 LABA 복합제제를 사용 할 때 고농도와 중등도 용량에서 급성악화에 미치는 영향은 통계적으로 차이가 없었다. 향후 COPD 에서 ICS/LABA 사용시 효과적인 용량에 대한 연구가 좀 더 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Kim YS, Kim DS, Bae HH, Park JY, Kim KH, Kim JJ, et al. *Prevalence of COPD in Koreans. Tuberc Respir Dis* 2004;57(Suppl 1):56.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. The GOLD Workshop Report* 2004;65-86.
3. Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med* 2000;343:269-80.
4. Sutherland ER, Cherniack RM. *Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med* 2004;350:2689-97.
5. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Petersen S, Olsson H. *Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J* 2003;22:912-9.
6. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Lancet* 2003;361:449-56.
7. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. *Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J* 2003;21:74-81.
8. Highland KB, Strange C, Heffner JE. *Long-term eff*

- ects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:969-73.
9. Fan VS, Bryson CL, Curtis JR, Fihn SD, Bridevaux P, McDonell MB, et al. Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease and risk of death and hospitalization: time-dependent analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1488-94.
  10. de Melo MN, Ernst P, Suissa S. Inhaled corticosteroids and the risk of a first exacerbation in COPD patients. *Eur Respir J* 2004;23:692-7.
  11. Barnes PJ. COPD: is there light at the end of the tunnel? *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:263-72.
  12. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzathu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
  13. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev* 2004;56:515-48.
  14. Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004;363:731-3.
  15. Dal Negro RW, Pomari C, Tognella S, Micheletto C. Salmeterol & fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm Pharmacol Ther* 2003;16:241-6.
  16. Cazzola M, Dahl R. Inhaled combination therapy with long-acting beta 2-agonists and corticosteroids in stable COPD. *Chest* 2004;126:220-37.
  17. Surtherland ER, Allmers H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2003;58:937-41.
  18. Sin DD, Man SF. Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? *Eur Respir J* 2003;21:260-6.
-