Формотерол (Форадил) в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы: вопросы эффективности и безопасности

1 — Кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ;

2 — М.О. ГКБ № 5, Москва

N.P.Knyazhetskaya, M.O.Potapova

Formoterol (Foradyl) in the combines therapy of moderate to severe asthma: efficacy and safety aspects

В современных руководствах по лечению бронхиальной астмы (БА) рекомендуется для пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА использовать комбинированную терапию ингаляционными кортикостероидами (иГКС) и β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА, или LABA). Исследования показали, что добавление ДДБА к малым и средним дозам иГКС обеспечивает больший контроль за течением БА, чем удвоение дозы кортикостероидов [1, 2]. Формотерол относится к ДДБА, но отличается от других представителей этого класса быстрым началом действия [3, 4]. В исследовании *FACET (Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy)* сравнивали частоту развития обострений у пациентов, получающих терапию будесонидом в дозе 100 или 400 мкг 2 раза в день в виде монотерапии или в комбинации с формотеролом в дозе 24 мкг в день за 2 приема. Добавление формотерола к малым или средним дозам будесонида уменьшало количество легких и тяжелых обострений по сравнению с будесонидом, применяемым в виде монотерапии. Улучшались также функция внешнего дыхания, уменьшалось использование препаратов для облегчения симптомов БА и количество ночных пробуждений [5]. Мета-анализ 9 исследований подтвердил эти результаты: добавление ДДБА сальметерола к малым дозам иГКС превосходит по показателям уменьшения выраженности симптомов [6], улучшению функции внешнего дыхания и уменьшению использования препаратов для облегчения симптомов эффективность удвоения дозы иГКС. Убеждение, что добавление ДДБА к малым дозам иГКС способно маскировать прогрессирование скрытого воспаления дыхательных путей, представляется в значительной степени необоснованным [7, 8]. Таким образом, на основании оценки результатов проведенных к настоящему времени исследований, можно утверждать, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА при недостаточном, на фоне иГКС, контроле за течением патологического процесса, эффективно добавление ДДБА [2, 9].

Подтверждений эффективности комбинации иГКС и ДДБА при более тяжелом течении заболевания с сохраняющейся, на фоне высоких доз иГКС, клинической симптоматикой, в литературе недостаточно. К настоящему времени проведено два исследования *Woolcock A. et al.* и *Mitchell C. et al.* [10, 11], в которых авторы сравнили эффективность удвоения дозы иГКС и добавления ДДБА к начальной дозе иГКС у пациентов, исходно получавших высокие дозы иГКС. В исследовании *Woolcock A.* изучена эффективность добавления сальметерола к высоким дозам беклометазона дипропионата (БДП), а в исследовании *Mitchell C.* — добавления формотерола к высоким дозам БДП.

Сходство и различие ДДБА

В настоящее время группа ДДБА представлена двумя ингаляционными препаратами: сальметеролом и формотеролом. Несмотря на принадлежность к одному классу, между препаратами существуют различия в липофильности, которые и определяет особенности действия препаратов и существенные для определения места этих препаратов в терапии хронических obstructивных заболеваний легких. Высоко липофильный сальметерол проникает в клеточную мембрану, а затем поступает к рецептору, что обеспечивает отсроченное наступление эффекта и пролонгированное действие [12]. Кроме того, сальметерол в дозе более 100 мкг не дозозависим, является частичным β_2 -агонистом, и не применяется при обострении, поскольку может приводить к развитию парадоксальной бронхоконстрикции как при увеличении дозы, так и при сочетании его с короткодействующими β_2 -агонистами [13–16]. Формотерол отличается уникальной промежуточной липофильностью, что позволяет ему действовать как в водной, так и в липидной среде, благодаря чему эффект наступает также быстро, как и при приеме короткодействующих β_2 -агонистов [17, 18], и продолжается достаточно долго. Действие формотерола дозозависимо

во всем применяемом диапазоне [3, 12, 16, 19]. В исследованиях последних лет было доказано, что Формотерол крайне редко вызывает парадоксальную бронхоконстрикцию, является полным β_2 -агонистом, не проявляет антагонизма и существенно не влияет на эффекты короткодействующих β_2 -агонистов, что имеет огромное клиническое значение в ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительно и короткодействующих адреномиметиков [14, 20]. В исследованиях *in vitro* было показано, что формотерол уменьшает тонус гладкой мускулатуры приблизительно на 85 %, в отличие от сальметерола, который уменьшает ее сократимость на 65 % [15, 20–22]. Ряд авторов считает, что неполное расслабление гладкой мускулатуры может усугублять воспалительный процесс в слизистой бронхов [4, 16, 19, 20]. Формотерол выпускается в виде 2 лекарственных препаратов: Форадил Аэролайзер (*Novartis*) и Оксис Турбухалер (*AstraZeneca*).

Спарринг-эффект ДДБА и иГКС

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют рассматривать данные классы препаратов как синергисты, поскольку они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровне. β_2 -агонисты обеспечивают повышение ядерной транслокации комплекса ГКС + рецептор, при этом в присутствии ДДБА для активации рецептора требуются более низкие дозы иГКС. Также доказано, что противовоспалительный эффект достигается вдвое меньшими дозами иГКС [5, 6, 8, 11]. В свою очередь присутствие иГКС обеспечивает высокую плотность β -рецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена "down"-регуляции [23–26].

Следует помнить, что использование монотерапии β_2 -агонистами приводит к развитию феномена "down"-регуляции β -рецепторов, что может привести к тяжелым последствиям, вплоть до развития астматических состояний. В существующих руководствах по лечению БА предусматривается раннее назначение иГКС, особенно в случаях, когда пациент более 4-х раз в неделю нуждается в использовании препаратов для облегчения основных симптомов [1]. Пролонгированные β_2 -агонисты могут применяться только в дополнение к иГКС. Регулярное применение ДДБА в плановой терапии требует сочетания с иГКС.

Формотерол (Форадил) в сочетании с высокими дозами БДП у больных с тяжелым и среднетяжелым течением БА

Mitchell C. et al. опубликовали результаты исследования, подтверждающего эффективность комбинированного приема иГКС и ДДБА, в частности формотерола, у пациентов, нуждающихся в применении высоких доз иГКС [10]. В это исследование были включены пациенты старше 18 лет, со среднетяже-

лой и тяжелой БА, наблюдаемые амбулаторно. Всем больным в течение 1 мес. перед началом исследования проводилась терапия иГКС в постоянной суточной дозе 1000 мкг БДП или 800 мкг будесонида с неполным контролем симптомов. Исходный объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) должен был составлять не менее 50 % от должных величин, при обратимости обструкции 15 % и более. Для включения в исследование требовалось, чтобы в течение не менее 2 из последних 7 дней вводного периода у больных присутствовали 2 из следующих симптомов: ночное пробуждение из-за БА не менее 1 раза за ночь; нарушение повседневной деятельности из-за симптомов астмы хотя бы в один из дней; дневная потребность не менее чем в 4 вдохах сальбутамола или суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) не менее 15 %. Специфическими критериями исключения из исследования стали любые изменения доз иГКС в течение предшествующего месяца, использование ДДБА или курса пероральных стероидов в течение 1 мес. перед скрининговым визитом. Также из исследования исключались пациенты, испытывающие трудности с применением Аэролайзера даже после надлежащих инструкций.

Рандомизированное двойное слепое исследование было проведено в 16 медицинских центрах Австралии и было одобрено соответствующими местными этическими комитетами.

После скрининга на 1-м визите во время вводного периода продолжительностью 2–4 нед. измеряли исходные показатели. Проводилась терапия БДП по 500 мкг 2 раза в день. Разрешалось использование ингаляционного сальбутамола в дозированном аэрозольном ингаляторе (100 мкг / доза) для облегчения симптомов БА.

Скрининговое обследование было выполнено у 274 пациентов, из них 203, соответствующие критериям включения в исследование, были рандомизированы на 2-м визите. В течение 12 нед. больные 1-й группы получали БДП по 250 мкг / доза по 2 вдоха (500 мкг), 2 вдоха плацебо, соответствующего беклометазону — 2 раза в день и формотерол в виде сухой пудры по 12 мкг 2 раза в день в Аэролайзере (Форадил Аэролайзер, *Novartis*). Пациентам 2-й группы БДП назначали по 4 вдоха — 250 мкг / доза (1 000 мкг) 2 раза в день и плацебо, соответствующего формотеролу, также 2 раза в день. В 1-ю группу было рандомизировано 102 пациента, во 2-ю группу — 101. В течение всего периода лечения больным было разрешено пользоваться ингаляционным сальбутамолом для облегчения симптомов БА, а при обострениях применяли короткие, до 10 дней, курсы пероральных кортикостероидов и / или β_2 -агонистов через небулайзер. Первичным показателем эффективности была средняя утренняя ПСВ до приема препарата за последние 7 дней лечения.

Особый интерес в данном исследовании представляло изучение влияния различных видов терапии на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочеч-

никовой системы. Эндогенная продукция кортизола определялась путем измерения концентрации свободного кортизола в моче, корректировалась с поправкой на концентрацию креатинина в моче и выражалась через отношение кортизол / креатинин в моче в нмоль / моль на 2-м рандомизационном визите и в конце периода лечения, на 5-м визите.

Исследование было проведено полностью у 98 пациентов из 1-й группы (комбинированная терапия) и 89 — из 2-й группы (плацебо и удвоенная доза БДП).

При оценке по ПСВ различия между 2 видами терапии составили 27,78 л / мин в пользу комбинации формотерол / беклометазон (95 % CI 13,42; 42,14 л / мин, $p = 0,0002$, популяция *intent-to-treat*). Обострения были подтверждены у 34 % пациентов из 1-й группы и 51 % — из 2-й; большинство обострений были легкими. В 1-й группе нежелательные явления во время проведения исследования отметили 68 % больных, во 2-й — 70 %. К "нежелательным" были отнесены инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, ухудшение течения БА. По 1 % больных каждой группы перенесли серьезные нежелательные явления, связь которых с исследованием была расценена как маловероятная. Два пациента в 1-й группе и 4 — во 2-й преждевременно прекратили исследование из-за нежелательных явлений. В группе комбинированной терапии это были боли в грудной клетке и судороги в ногах, возможно, связанные с приемом исследуемого препарата. В группе плацебо и удвоенных доз БДП 3 пациента выбыли из исследования из-за респираторных нежелательных явлений, 1 — из-за ухудшения течения БА. Один пациент был исключен из исследования из-за головной боли, что было расценено как вероятно связанное с приемом исследуемых препаратов.

Исходные средние значения отношения кортизол / креатинин в период, когда все пациенты применяли одинаковые дозы беклометазона, были сходными в обеих группах. На 5-м визите было отмечено статистически значимое более низкое отношение кортизол / креатинин во 2-й группе, чем в 1-й ($p = 0,001$). Различия между группами было статистически значимым ($p = 0,001$), что подтверждало подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов, получавших беклометазон 1 000 мкг 2 раза в день (табл. 1).

Было показано, что у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА и субоптимальным (неполным) контро-

лем над заболеванием, получающих терапию БДП по 500 мкг 2 раза в день, добавление 2 раза в день формотерола в дозе 12 мкг более эффективно, чем удвоение дозы ингаляционного беклометазона. В дизайне исследования были учтены принятые в настоящее время дозы беклометазона, определяемые в соответствии с действующими формулярными системами.

Комбинированная терапия формотеролом (Форадилом) и беклометазоном значительно улучшала объективные параметры выраженности обструкции дыхательных путей по сравнению с лечением высокими дозами беклометазона. Улучшение утренней ПСВ до приема препаратов за последние 7 дней лечения, первичной переменной в данном исследовании, достигло клинически значимых величин. Положительный эффект добавления формотерола на функцию внешнего дыхания отчетливо выявлялся после 4-х нед. терапии и не менялся в течение всего периода лечения. Данный эффект может быть результатом функционального антагонизма формотерола в отношении сокращения гладких мышц бронхов, его способности стабилизировать мембрану тучных клеток или уменьшать отек стенки бронха.

Обострения БА были дополнительным критерием оценки. Легкие и среднетяжелые обострения чаще происходили во 2-й группе, чем в 1-й, но для подтверждения этой тенденции необходимы крупномасштабные исследования, в которых обострения БА были бы критерием оценки эффективности терапии и первичной конечной точкой.

Особого внимания в данной работе заслуживает оценка базального уровня кортизола, т. к. применение высоких доз иГКС сопряжено с повышенным риском системных эффектов. Добавление ДДБА и, в частности, Форадила, позволяет добиться контроля за течением заболевания, не прибегая к повышению доз иГКС.

Исследование *Mitchell C.* — одно из немногих подтверждающих эффективность применения ДДБА у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, уже получающих сравнительно высокие дозы иГКС [10]. Его результаты соответствуют данным, полученным при оценке эффективности терапии БА более легкого течения, и подчеркивают эффективность и безопасность добавления ДДБА к проводимой терапии иГКС у пациентов с плохо контролируемой БА [2, 24, 27, 28]. Получение таких результатов не стало неожиданностью, поскольку считается, что у кортикостероидов кривая "доза—ответ" относительно

Таблица 1
Отношение кортизол / креатинин в моче исходно (визит 2-й) и в конце исследования (визит 5-й)

Отношение (нмоль / ммоль)	Исходно		Визит 5-й		Изменение по отношению к исходному	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Среднее	50,47	50,02	53,23	37,55	3,48	-13,38
CO*	32,84	27,18	28,52	22,53	38,2	29,91
p	0,38		0,001		0,001	

Примечание: * — CO — среднеквадратическое отклонение.

плоская: наиболее выраженного противовоспалительного эффекта иГКС можно достичь при использовании более низких доз, и, таким образом, увеличение дозы вряд ли может привести к повышению эффективности.

Комбинированная терапия иГКС и ДДБА делает возможным достижение эффекта при лечении БА с применением относительно низких доз иГКС, что привело к внедрению в практику препаратов, сочетающих фиксированные дозы иГКС и ДДБА в одном ингаляторе. Но, хотя комбинации фиксированных доз препаратов эффективны и имеют потенциальные преимущества с точки зрения приверженности к терапии и удобству применения, а также ко-диспозиции препаратов, они не всегда обеспечивают возможность индивидуального подбора доз, ингаляционных устройств и сочетания препаратов в каждом отдельном случае. Например, в ряде клинических ситуаций необходимо сочетать формотерол как наиболее активный β_2 -агонист с высокими дозами флутиказона — наиболее активного противовоспалительного препарата. Таким образом, назначение ДДБА и иГКС в отдельных ингаляторах позволяет подобрать дозу каждого препарата в соответствии с потребностями пациента и создает условия для более эффективного лечения в домашних условиях.

Показания к применению формотерола у больных БА

- Использование препарата у больных среднетяжелой и тяжелой астмой в качестве базисной терапии в сочетании с ингаляционными и системными глюкокортикоидами.
- Профилактика бронхоспазма, вызванного ингаляцией аллергенов, холодным воздухом или физической нагрузкой.
- Возможность использования препарата для облегчения симптомов БА.

Режим дозирования Форадила

Препарат назначают как взрослым, так и детям старше 5 лет.

У взрослых больных доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг 2 раза в день. В случае необходимости дополнительно можно принять 12–24 мкг в день, но не чаще, чем 2 дня в нед.

Детям старше 5 лет и Форадил назначают в дозе 12 мкг 2 раза в день.

Для профилактики бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, воздействием аллергена или холодного воздуха, препарат следует назначать в дозе 12 мкг за 15 мин до ожидаемого воздействия.

Особенности Аэролайзера как средства доставки Форадила

Ингалятор активируется вдохом пациента и не требует координации вдоха и активации. Пациент слышит, как вращается капсула, ощущает ингаляцию порошка и видит опорожнение капсулы. Являясь

ингалятором низкого сопротивления, Аэролайзер требует меньшего усилия вдоха [29]. Более 94 % пациентов нуждаются всего в 1–2 ингаляциях для того, чтобы опорожнить капсулу [29, 30]. Незначительная вариабельность возможных доз обеспечивает точность дозирования. Простота дозирования может повысить клиническую эффективность. Легкость применения и контроля позволяют использовать ингалятор у маленьких детей и пожилых пациентов. Более 90 % пациентов находят, что Аэролайзер легок в применении [30].

Меры предосторожности

В большинстве случаев активность препарата по отношению к β_2 -рецепторам не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях: в левом желудочке и правом предсердии они составляют до 26 % всех рецепторов. Стимуляция этих рецепторов вызывает тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма, вплоть до трепетания предсердий. Стимуляция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут привести к увеличению интервала QT, что, в свою очередь, может привести к развитию аритмии. В многочисленных исследованиях было показано, что у пациентов с увеличенным интервалом QT резко возрастает риск внезапной смерти. Поэтому при регулярном назначении любых β_2 -агонистов, в том числе и формотерола, рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ с оценкой интервала QT.

Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор. У больных с сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии.

Указанные побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих. Однако исследования, проведенные в отношении формотерола, показали высокий профиль безопасности.

Лекарственное взаимодействие

Специфические побочные эффекты могут усиливаться при совместном применении формотерола с другими симпатомиметиками.

β -блокаторы, в том числе и глазные капли, ослабляют действие форадила. Следует помнить, что неселективные β -блокаторы вообще не должны применяться при БА.

Одновременное назначение ксантинов, кортикостероидов, диуретиков могут усилить потенциальное гипокалиемическое действие препарата.

При назначении формотерола пациентам, получающим ингибиторы МАО или трициклические антидепрессанты, возможно усиление действия формотерола на сердечно-сосудистую систему.

Сочетание формотерола с хинидином, препаратами дигиталиса, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазинами, антигистаминными препаратами и трициклическими антидепрессантами может сопровождаться удлинением интервала QT и увеличением риска развития желудочковых аритмий.

К вопросу о безопасности ДДБА

13 июля 2005 года Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) провело дополнительную оценку безопасности длительно действующих β_2 -агонистов при БА. Причиной беспокойства послужили данные о повышении риска развития тяжелых обострений у части пациентов, получающих сальметерол. Из представленных Управлением данных следует, что увеличение риска отмечается у определенной группы пациентов — темнокожих американцев, не получавших терапии ингаляционными гормональными препаратами до начала лечения сальметеролом. Также было отмечено, что повышение риска развития тяжелых, в том числе фатальных, обострений возможно только в тех случаях, когда лечение сальметеролом было начато на фоне выраженного ухудшения или уже имеющегося обострения БА. FDA рекомендовало врачам с осторожностью назначать ДДБА, а от фирм производителей потребовали внесения изменений в аннотацию. Рекомендации касались следующих препаратов: *Advair* (в Европе и России продается под маркой *Seretide* (Серетид), *Serevent* (Серевент) и *Foradil* (Форадил) [13].

Представляется достаточно странным объединение препаратов, хоть и относящихся к одному классу, но обладающих разными фармакологическими свойствами. В сообщении были приведены данные, касающиеся только сальметерола, причем при использовании его в противоречии с действующей аннотацией к препарату (применение без сопутствующей терапии ИГКС, назначение препарата в период обострения БА). Сальметерол является высокобезопасным препаратом, что доказано многочисленными клиническими исследованиями. В соответствии с действующими рекомендациями, сальметерол — препарат базисной терапии, не применяется при обострении заболевания, астматическом состоянии, а также для купирования приступа. В отличие от сальметерола, формотерол редко вызывает парадоксальный бронхоспазм, обладает дозозависимым эффектом и выраженными бронхолитическими свойствами, может быть использован для купирования симптомов. Проведенные исследования показали безопасность даже высоких доз формотерола, оцененного по изменению интервала QTc, содержания глюкозы и калия в сыворотке. Однако следует применять препарат в терапевтических дозах, рекомендованных в аннотации, а в каждом отдельном случае необходимо уточнить, почему пациент повышает дозы β_2 -агонистов. Чаще всего при хроническом течении БА это связано с недооценкой степени тяжести

заболевания и применением недостаточной дозы ИГКС. При среднетяжелой и тяжелой БА комбинированные препараты, включающие ИГКС и ДДБА, являются терапией "первой линии" у взрослых и одним из эффективных вариантов лечения у детей.

На сегодняшний день формотерол — оптимальный и универсальный бронхорасширяющий препарат с высоким профилем безопасности и выраженным бронхопротективным действием. Следует подчеркнуть, что в качестве базисной терапии формотерол применяется только в сочетании с адекватными дозами ИГКС.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Пульмонология 2001; 1: 65–72.
3. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of highly potent and selective agonist bronchodilator. Life Sci. 1993; 52: 2145–2160.
4. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptor. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210–215.
5. Barnes P.J. Clinical outcome of adding long-acting β_2 -agonists to inhaled corticosteroids. Respir. Med. 2001; 95 (suppl. B): S12–S16.
6. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. Eur. Respir. J. 2002; 19:182–191.
7. Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher doses beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. Eur. Respir. J. 1999; 14: 627–632.
8. Condemi J.J., Goldstein S., Kelberg C. et al. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 82: 383–389.
9. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroids in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids: Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet 1994; 344:219–224.
10. <http://www.fda.gov/>
11. Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long-term study of the anti-inflammatory effects of low-dose budesonide plus formoterol versus high-dose budesonide in asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 996–1001.
12. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticoids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. Am. J. Physiol. 1995; 268: L41–L46.
13. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H., et al. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors in vivo. J. Clin. Invest. 1995; 96: 99–106.
14. Mitchell C., Jenkins C., Scicchitano R. et al. Formoterol (Foradil®) and medium-high doses of inhaled corticos-

- teroids are more effective than high doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003; 16: 299–306.
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. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomised trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
17. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Postma D.S., et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:1405–1411.
18. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368–1373.
19. van Noord J.A., Smeets J.J., Raaijmakers J.A. et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action. *Eur. Respir. J.* 1996; 9:1684–1688.
20. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153:1481–1488.

Поступила 25.01.06

© Княжеская Н.П., Потапова М.О., 2006

УДК 616.248-085.234

В журнале "Пульмонология" № 5 за 2005 год в статье Татарского А.Р., Сухановой Е.В., Бобкова Е.В., Кирюхина А.В. "Комбинированная ингаляционная длительная терапия при ХОБЛ растворами ипратропиума бромид и амброксола у интенсивно курящих пациентов" были допущены опечатки в названии препарата "ипратропиум бромид". Редакция приносит свои извинения и обращает внимание читателей на то, что коммерческим названием амброксола, выпускаемого компанией "Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ", является Лазолван.