

Роль формотерола в лечении бронхиальной астмы

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург

А. V. Emelyanov

Formoterol in therapy of bronchial asthma

Фармакотерапия бронхиальной астмы (БА) предусматривает использование лекарственных средств для купирования симптомов (*relievers*) и для контроля (*controllers*) за течением заболевания [1]. Ингаляционный β_2 -адреномиметик длительного действия формотерол относится к препаратам как 1-й, так и 2-й группы.

Структура и функции β_2 -адренорецепторов

β -адренорецепторы являются представителями семейства трансмембранных рецепторов. Ген, кодирующий их синтез, локализован на длинном плече 5 хромосомы (5q31). Известно, что каждый рецептор состоит из 413 аминокислотных остатков.

В настоящее время известно три типа (β_1 , β_2 , β_3) рецепторов, из которых в легочной ткани доминируют β_2 -адренорецепторы. С помощью позиционно-эмиссионной томографии установлено, что их плотность в легких составляет $10,9 \pm 1,0$ пмоль / г ткани [2]. Количество β_2 -рецепторов существенно не различалось у больных БА и здоровых людей [3]. Благодаря их различной локализации β_2 -агонисты могут влиять на различные механизмы бронхиальной обструкции.

Установлено, что стимуляция β_2 -адренорецептора сопровождается его связыванием с α -субъединицей ГТФ-связывающего белка (Gs-протеина) (рис. 1). Образование этого комплекса приводит к активации аденилатциклазы (АЦ), катализирующей синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний повышает активность протеинкиназы А

(ПРК А) и, возможно, ПРК G, которые фосфорилируют внутриклеточные белки. Это приводит к торможению киназы легких цепей миозина, снижению внутриклеточной концентрации Ca^{+2} за счет уменьшения гидролиза фосфотидилинозитола (ФИ) и стимуляции Ca^{+2} / Na^{+} обмена, а также активации K^{+} -каналов большой проводимости (макси-каналов) в гладких мышцах дыхательных путей (рис. 1). Следует отметить, что активация K^{+} -каналов может осуществляться непосредственно α -субъединицей G-протеина, то есть, по-видимому, существует независимый от цАМФ механизм расслабления гладких мышц бронхов. Его удельный вес в развитии бронхорасширяющего эффекта остается неясным [4, 5].

В последние годы появились данные о том, что ПРК А может регулировать функциональное состояние генов через цАМФ-чувствительный элемент (cAMP response element — CRE) их промоторного участка. Это осуществляется через ДНК-связывающий белок (CRE binding protein — CREB), который функционирует как фактор транскрипции (рис. 2). Активация CREB происходит в результате его фосфорилирования ПРК А, которая проникает в ядро клетки. Взаимодействие CREB и CRE происходит через специальный белок (CREB-binding protein — CBP) и регулируется другим фактором транскрипции (CRE modulator — CREM). Показано, что гены β_2 -адренорецепторов содержат CRE, и CREB повышает их экспрессию. Этот фактор транскрипции, вероятно, ответственен за плотность β_2 -адренорецепторов на мембранах различных клеток. Кратковременное воздействие β_2 -агонистов может транзитивно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков. Продолжительное влияние этих средств может приводить к уменьшению концентрации β_2 -адренорецепторов на клеточных мембранах (*down*-регуляции) [4].

При назначении β_2 -адреномиметиков возможно снижение чувствительности к ним клеток-мишеней (гомологичная десенситизация). Кратковременная десенситизация возникает при одномоментном действии больших доз препаратов. Она обусловлена фосфорилированием ПРК А и киназой β_2 -адренорецепторов их различных участков (3-й внутриклеточной петли и карбоксильного конца, соответственно). Это приводит к нарушению связывания рецепторов с Gs-протеином и их интернализации.

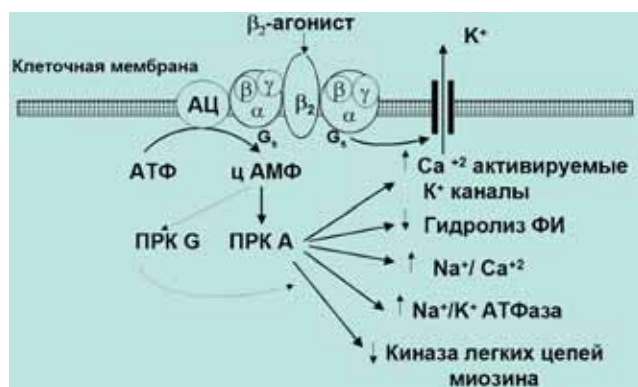


Рис. 1. Механизм действия β_2 -агонистов
 α , β , γ — субъединицы ГТФ-связывающего белка (Gs).

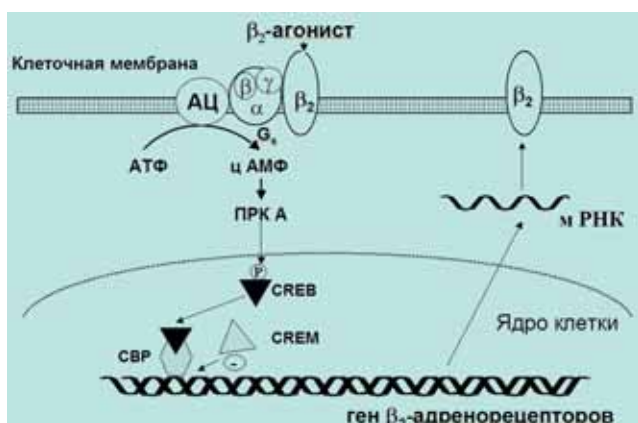


Рис. 2. Влияние β_2 -агонистов на транскрипцию генов

Десенситизация рецепторов при длительном повторном применении β_2 -агонистов (down-регуляция) сопровождается снижением синтеза рецепторов, их интернализацией (секвестрацией) и деградацией. Она характеризуется уменьшением их количества на клеточной мембране. Предполагается, что снижение образования в клетке рецепторных белков может быть обусловлено нарушением стабильности их мРНК, торможением активности CREB или стимуляцией CREM (рис. 2). Известно, что глюкокортикоиды предупреждают развитие этого процесса и увеличивают синтез рецепторов в клетках [4].

Гетерологичная десенситизация β_2 -адренорецепторов развивается под влиянием веществ, отличных от адреноагонистов. К их числу относятся медиаторы воспаления, которые путем гидролиза фосфотидилинозитол активируют протеинкиназу С (ПРК С). Последняя за счет фосфорилирования рецепторов нарушает их сопряжение с ГТФ-связывающим белком [4]. Эти данные свидетельствуют о возможности нарушений адренореактивности при воспалении дыхательных путей у больных БА.

Важно подчеркнуть, что β_2 -адренорецепторы гладких мышц бронхов более устойчивы к десенситизации, чем аналогичные рецепторы других клеток [4, 5]. Причина этого остается неясной. По-видимому, определенное значение имеет высокий уровень их синтеза и плотности в миоцитах (30 000–40 000 на 1 клетку по сравнению с 700–750 на 1 клетку в лимфоцитах), а также относительно низкая активность протеинкиназ (примерно в 10 раз), осуществляющих фосфорилирование рецепторов [5]. Вероятно, этим объясняется отсутствие развития у больных БА клинически значимой толерантности к бронхорасширяющему эффекту β_2 -агонистов.

В последние годы большое внимание уделяется генетическому полиморфизму β_2 -адренорецепторов. Появились данные о том, что изменения их аминокислотной последовательности могут оказывать существенное влияние на течение БА и определять чувствительность больных к β_2 -агонистам (таблица).

Следует отметить, что эти данные подтверждены не во всех работах [10–12]. Необходимы дальнейшие исследования значения генетического полиморфизма β_2 -адренорецепторов и его распространенности в различных популяциях больных БА.

Клиническая фармакология

Формотерол является селективным β_2 -агонистом длительного действия. Как и сальметерол, он имеет длинную боковую цепь, растворимую в липидах. Она взаимодействует с участком плазматической мембраны, расположенным рядом с рецептором (рис. 3). Здесь образуется депо препарата. Сальметерол, обладающий высокой липофильностью, диффундирует отсюда через липидный слой мембран к β_2 -адренорецептору, вызывая его длительную активацию. Формотерол, имеющий меньшую растворимость в липидах, поступает из депо во внеклеточное пространство, а затем — к рецептору. Таким образом, образование депо сальметерола и формотерола в клеточной мембране с последующим постепенным освобождением, вероятно, обуславливает их продолжительное (10–12 часов) действие.

Эта же теория объясняет различия в скорости наступления эффекта препаратов (рис. 3). Так, формотерол одновременно взаимодействует с β_2 -адренорецептором и липидным бислоем мембраны. Поэтому он оказывает быстрый (через 2–3 мин) бронхорасширяющий эффект, сравнимый по скорости его наступления с сальбутамолом. Сальметерол первично связывается с липидами и затем диффундирует к рецептору, что, по-видимому, обуславливает более медленное (через 15–30 мин) начало его действия [13].

В зависимости от особенностей взаимодействия с рецепторами различают частичные и полные β_2 -агонисты. Первые, к числу которых относится сальметерол, обладают меньшей внутренней активностью в отношении β_2 -рецепторов. Они связываются с большим количеством рецепторных молекул для оказания бронхолитического действия. Вторые (к ним относится формотерол) оказывают мощное бронхорасширяющее действие при активации меньшего числа рецепторов. Вероятно, эти свойства имеют

Таблица
Генетический полиморфизм β_2 -адренорецепторов и его значение у больных БА [5, 6–9]

Изменения положения аминокислот	Клиническое значение
16 Аргинин → 16 Глицин	быстрая десенситизация β_2 -адренорецепторов, выраженные ночные симптомы, тяжелое течение астмы, сниженный ответ на β_2 -агонистов
27 Глутамин → 27 Глутамат	более медленная десенситизация β_2 -адренорецепторов, менее выражена гиперреактивность бронхов, более позднее начало астмы
164 Треонин → 164 Изолейцин	меньшее сродство β_2 -адренорецепторов к агонистам

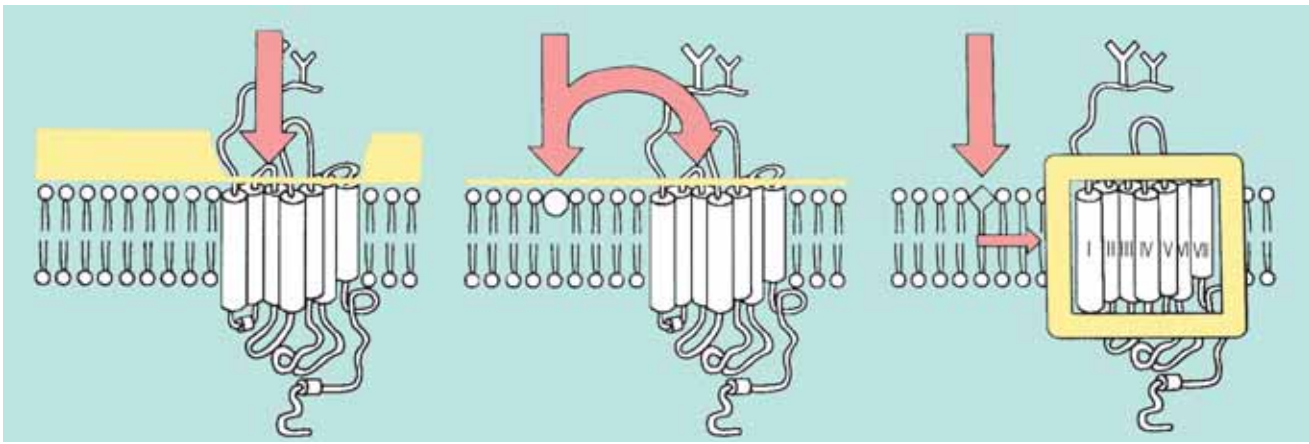


Рис. 2. Влияние β_2 -агонистов на транскрипцию генов

определенное значение при использовании β_2 -адреномиметиков длительного действия. С ними, возможно, связан дозо-зависимый бронхолитический эффект формотерола по сравнению с сальметеролом [14]. Некоторые авторы полагают, что частичные агонисты (сальметерол) могут снижать чувствительность больных к β_2 -адреномиметикам короткого действия [15]. Тем не менее, данные, подтверждающие эту гипотезу, в настоящее время не получены.

В исследованиях на здоровых добровольцах установлено, что максимальная концентрация формотерола в плазме крови наблюдается через 15 мин после ингаляции, период его полувыведения составляет 8 часов. В организме больных формотерол образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой и сульфатами. Их выделение осуществляется с мочой и калом [16].

Следует отметить, что формотерол, как и другие β_2 -адреноагонисты, представляют собой рацемическую смесь (50 : 50) двух оптических изомеров — R (–) и S (+) энантиомеров. Показано, что фармакологическая активность R-изомеров в 40–100 раз выше таковой S-энантиомеров. Поэтому одним из направлений дальнейших исследований формотерола является изучение эффективности и безопасности лекарственной формы, содержащей R-изомеры [17].

Одной из лекарственных форм формотерола является Форадил, который выпускается в виде капсул по 12 мкг. Взрослым препарат назначают по 12–24 мкг 2 раза в день (максимально — 72 мкг в сут.), детям в возрасте 5 лет и старше — 12 мкг 2 раза в день (максимально — до 48 мкг в сут.). Для его ингаляции используют специальное устройство — Аэролайзер. Поступление формотерола активируется вдохом больного при невысокой скорости воздушного потока. Это значительно упрощает технику ингаляции и облегчает использование препарата, особенно детьми и больными пожилого возраста. Важно подчеркнуть, что пациенты могут контролировать поступление препарата в дыхательные пути за счет появления звука вращения капсулы на вдохе, визуального контроля за ее опорожнением и ощущений, возникающих при активации сенсорных рецепторов.

Показано, что ингаляции эквивалентных доз формотерола с использованием Турбухалера и Аэролайзера оказывают одинаковый бронхорасширяющий эффект у больных БА [18].

Клинические исследования при астме

В клинических исследованиях установлено, что формотерол обладает следующими видами действия у больных БА [14, 19–22]:

1. Расслабляет гладкие мышцы бронхов на всем протяжении бронхиального дерева. Бронхолитический эффект развивается через 2–3 мин после ингаляции и продолжается в течение 12 часов. Это позволяет использовать его как для купирования симптомов БА, так и для их профилактики.
2. Активирует мукоцилиарный клиренс.
3. Предупреждает бронхоспазм, вызываемый аллергенами (раннюю и позднюю астматическую реакцию), метахолином, гистамином, гипервентиляцией, холодом и физической нагрузкой (бронхопротективное действие) в течение 12 часов после ингаляции.

В открытых и двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях установлено, что монотерапия формотеролом (2 раза в день) в течение 3–6 мес. более эффективна, чем регулярное и в режиме "по требованию" использование β_2 -адреномиметиков короткого действия и плацебо [23–25]. Быстрота наступления бронхолитического эффекта формотерола оказалась сопоставимой с таковой у сальбутамола и тербуталина. Формотерол достоверно снижал потребность больных в короткодействующих β_2 -адреноагонистах, уменьшал частоту ночных пробуждений и улучшал качество сна у больных "ночной" астмой [23, 24, 26].

Большое число исследований посвящено изучению взаимодействия длительно действующих β_2 -адреномиметиков и ингаляционных глюкокортикоидов. Результаты применения комбинации формотерола (12 мкг 2 раза в день), будесонида (400 мкг / сут.) или беклометазона дипропионата (500 мкг / сут.) и монотерапии высокими дозами ингаляционных глюкокор-

тикостероидов (иГКС) у больных БА в течение 3–12 мес. оказались сопоставимыми [27, 28]. В двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях показано, что комбинированное использование будесонида и формотерола в течение 1 года достоверно снижает частоту обострений астмы и улучшает качество жизни больных по сравнению с таковыми на фоне изолированного применения будесонида [29, 30].

Результаты цитируемых выше исследований объясняются комплементарным действием формотерола и глюкокортикоидов на механизмы формирования бронхиальной обструкции. β_2 -агонисты длительного действия обладают бронхорасширяющим действием, тормозят выделение медиаторов из тучных клеток и активацию сенсорных нервов, а также предупреждают развитие отека. Также, иГКС обладают противовоспалительным действием и снижают гиперреактивность бронхов [31].

Показано, что формотерол, назначаемый больным с среднетяжелой и тяжелой БА на фоне лечения иГКС в течение 3–6 мес., по бронхолитическому, бронхопротекторному и клиническому эффектам, а также влиянию на качество жизни превосходит тербуталин и сальбутамол, применяемые в режиме "по требованию". Препарат не вызывал развития толерантности и повышения гиперреактивности бронхов после отмены [25, 32, 33]. Профиль безопасности формотерола не отличался от такового β_2 -агонистов короткого действия [34].

Таким образом, результаты цитируемых выше работ свидетельствуют о возможности использования формотерола в качестве альтернативы повышения дозы иГКС в случае их недостаточной эффективности у больных БА. Препарат может использоваться как для профилактики, так и для купирования симптомов БА.

Возможность гибкого дозирования комбинации формотерола и будесонида была показана в многоцентровом исследовании, включавшем 211 больных БА средней тяжести течения. В группе (98 человек), получавшей формотерол (12 мкг 2 раза в день) и будесонид (200 / 400 мкг 2 раза в день) в разных ингаляторах в течение 24 нед., при снижении пиковой скорости выдоха ($< 85\%$ долж.) и повышении потребности в ингаляционных бронхолитиках, пациентам рекомендовалось увеличить дозу будесонида до 1 200–1 600 мкг / сут. или принимать преднизолон (30 мг / сут.). Для купирования бронхоспазма назначался сальбутамол "по требованию". Больные (100 человек), получавшие фиксированную комбинацию сальметерола (50 мкг) и флутиказона (100 / 250 мкг) 2 раза в день при ухудшении течения БА, принимали преднизолон и сальбутамол. Установлено, что у пациентов в группе "гибкого дозирования" отмечалось снижение частоты нетяжелых обострений астмы по сравнению с больными, лечившимися серетидом. Частота побочных эффектов была низкой у больных, получавших оба вида терапии [35].

В последние годы активно обсуждается возможность наличия у β_2 -агонистов длительного действия

противовоспалительной активности. В эксперименте установлено, что они тормозят активность тучных клеток, базофилов, эозинофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов, принимающих участие в развитии воспаления [36, 37]. Показано, что лечение формотеролом в течение 4–8 нед. приводит к снижению содержания тучных клеток, эозинофилов, нейтрофилов и IL-8 в слизистой оболочке бронхов у больных БА легкого течения по сравнению с плацебо [38, 39]. Вместе с тем, эти данные не подтверждены в других исследованиях. Показано, что использование формотерола в течение 2 нед. не сопровождается изменением концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и эозинофильного катионного протеина сыворотки крови у больных персистирующей астмой [40]. При его назначении в комбинации с будесонидом в течение 4–12 мес. не отмечалось достоверного изменения количества клеток, большого основного протеина и триптазы в индуцированной мокроте и биоптатах слизистой бронхов по сравнению с таковым на фоне монотерапии ингаляционными стероидами у пациентов с БА [28, 41].

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют однозначно высказаться о противовоспалительной активности формотерола. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению этого вопроса у больных обструктивными заболеваниями легких.

Безопасность и переносимость

Прием формотерола обычно хорошо переносится больными. Побочные эффекты (тремор, сердцебиение, головная боль и др.) возникают у 0–11 % пациентов [19, 42]. Как правило, они появляются при применении высоких доз препарата и аналогичны таковым при использовании других β_2 -агонистов [43]. Требуется осторожность при назначении как формотерола, так и остальных β_2 -адреномиметиков у больных с сопутствующими заболеваниями сердца и предшествующими нарушениями сердечного ритма [44, 45].

Место формотерола в лечении БА

Согласно международным согласительным документам использование длительно действующих β_2 -адреномиметиков, в том числе и формотерола, показано у больных астмой при недостаточной эффективности низких доз иГКС. Их добавление к терапии является альтернативой увеличению дозы топических стероидов. Формотерол показан при "ночной" астме (перед сном) и БА физического усилия (перед нагрузкой). При регулярном использовании его прием рекомендуется сочетать с ингаляционными стероидами [1]. Быстрота наступления бронхолитического эффекта объясняет возможность использования формотерола в качестве средства для купирования симптомов БА ("по требованию", не

более 1–2 дополнительных ингаляций в сут. в течение не более 2 дней). Если повышенная потребность в формотероле сохраняется более 2 дней, то необходимо увеличить дозу ингаляционных стероидов или назначить системные глюкокортикоиды.

Следует подчеркнуть, что использование β_2 -адреномиметиков длительного действия, в том числе формотерола, должно обязательно сочетаться с приемом ингаляционных глюкокортикоидов. В опубликованном недавно большом исследовании показано увеличение числа смертей в группе больных астмой, получавших монотерапию сальметеролом [46]. Хотя аналогичных результатов не было получено при назначении формотерола [47], рекомендации по комбинированному лечению касаются обоих препаратов. Не имеется достаточного количества данных об эффективности и безопасности их применения вместе с кромоном (кромогликатом и недокромилом натрия) у детей и взрослых.

Таким образом, длительно действующие β_2 -адреноагонисты, в том числе и формотерол, являются важным инструментом в руках врача при лечении БА. Их широкое использование в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами позволит повысить эффективность терапии этого заболевания.

Литература

- Global initiative for asthma. NHLB / WHO Workshop Report.-National Heart Lung Blood Institute, Publication number 95-3659. 2004. Chapter 7; 93–148.
- Ueki J., Rhodes C.G., Hughes J.M.B. et al. In vivo quantification of pulmonary β -adrenoceptor density in humans with (S)-11C-CGP12177 and PET. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75: 559–565.
- Qing F., Rahman S.U., Rhodes C.G. et al. β -adrenergic receptors in vivo and lung function in drug-free asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997; 155: A855.
- Barnes P. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 838–860.
- Johnson M. The β -adrenoceptor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (5, pt 3): 146–153.
- Hall I.P. Beta-2 adrenergic receptor dysfunction and polymorphism in asthma. In: Rose B.D. ed Up To Date. Waltham, MA, 2006. 35–41.
- Kotani Y., Nishimura Y., Maeda H., Yokoyama M. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms affect airways responsiveness to salbutamol in asthmatic. *J. Asthma* 1999; 36 (7): 583–590.
- Liggett S.B. Polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (4, pt 2): 156–162.
- Lima J.J., Thomasson D.B., Mohamed M.H. et al. Impact of genetic polymorphism of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol.* 1999; 65 (5): 519–525.
- Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B. et al. The effect of polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 75–80.
- Lipworth B.J., Hall I.P., Aziz I. et al. Beta2-adrenoceptor polymorphism and bronchoprotective sensitivity with regular short- and long-acting beta2-agonist therapy. *Clin. Sci.* 1999; 96 (3): 253–259.
- Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adreno-ceptor agonists long acting? *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (3): 569–578.
- Palmqvist 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 (11): 2484–2489.
- Palmqvist M., Ibsen T., Mellen A., Lotvall J. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (1): 244–249.
- Rosenborg J., Larsson P., Tenger K., Hallstrom G. Mass balance and metabolism of [3H] Formoterol in healthy men after combined i.v. and oral administration-mimicking inhalation. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27 (10): 1104–1116.
- Handley D.A., Anderson A.J., Koester J., Snider M.E. New mellenium bronchodilators for asthma: single isomer beta agonists. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 43–49.
- Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6 (5): 412–416.
- Bartow R.A., Brogden R.N. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs.* 1998; 55 (2): 303–322.
- Ferrari M., Balestreri F., Baratieri S. et al. Evidence of the rapid protective effect of formoterol dry-powder inhalation against exercise-induced bronchospasm in athletes with asthma. *Respiration* 2000; 67 (5): 510–513.
- Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 1786–1790.
- 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 (8): 1684–1688.
- Bench G., Lapidus R., Levine B.E. et al. A randomized, 12 week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered — dose inhaler. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 86 (1): 19–27.
- Malimard M., Bourcereau J., Le Gros V. et al. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (1): 64–70.
- Tattersfield A.E., Lofdahl C.G., Postma D.S. et al. Comparison of formoterol and terbutaline for as-needed treatment of asthma: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357 (9252): 257–261.
- Konermann M., Luck G., Rawert B., Pirsig W. Effect of the long-acting beta-2 agonist inhalant formoterol on quality of sleep of patients with bronchial asthma. *Pneumologie* 2000; 54 (3): 104–109.
- Bouros D., Bachlitzanakis N., Kottakis J. et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 627–632.
- Kips J.C., O'Connor B.J., Inman M.D. et al. A long term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formoterol versus high dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, pt 1): 996–1001.

28. Juniper E., Svensson K., O'Burne P.M. et al. Asthma quality of life during 1 year of treatment with budesonide with and without formoterol. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (5): 1038–1043.
29. 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 (20): 1405–1411.
30. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β_2 -agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
31. FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO / ODI Study Group. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1999; 103 (3, pt 1): 427–443.
32. Stahl E., Postma D.S., Svensson K. et al. Formoterol used as needed improves health-related quality of life in asthmatic patients uncontrolled with inhaled corticosteroids. *Respir. Med.* 2003; 97 (9): 1061–1066.
33. Ind P.W., Villasante C., Shiner R.J. et al. Safety of formoterol by Turbuhaler as reliver medication compared with terbutaline in moderate asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 859–866.
34. Kaik G., Katakis I., Anagnostopoulou O. et al. Sequential flexible therapy with formoterol (Foradil) plus budesonide (Miflonide) versus a fixed combination of salmeterol and fluticasone (Seretide) in asthma self-management. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (suppl. 38): 388 s.
35. Barnes P. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1999; 104 (2, pt 2): S.10–17.
36. Moore R.H., Khan A., Dickey B.F. Long-acting inhaled β_2 -agonists in asthma therapy. *Chest.* 1998; 113 (4): 1095–1108.
37. Maneechotesuwan K., Essilfie-Quaye S., Meah S. et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest.* 2005; 128 (4): 1936–1942.
38. Wallin A., Sandstorm T., Soderberg M. et al. The effect of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (1): 79–86.
39. Aziz I., Wilson A.M., Lipworth B.J. Effect of once-daily formoterol and budesonide given alone and in combination on surrogate inflammatory markers in asthmatic adults. *Chest.* 2000; 118 (4): 1049–1058.
40. Overbeek S.E., Mulder P.G., Baelemans S.M. et al. Formoterol added to low-dose budesonide has no additional anti-inflammatory effect in asthmatic patients. *Chest.* 2005; 128 (3): 1121–1127.
41. Centanni S., Carlucci P., Santus P. et al. Non-pulmonary effects induced by addition of formoterol to budesonide therapy in patients with mild or moderate persistent asthma. *Respiration.* 2000; 67 (1): 60–64.
42. Guhan A.R., Cooper S., Osborne J. et al. Systemic effects of formoterol and salmeterol: a dose-response comparison in healthy subjects. *Thorax.* 2000; 55 (8): 650–656.
43. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest.* 1998; 114: 411–415.
44. Cazzola M., Matera M.G., Donner C.F. Inhaled beta2-adrenoreceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs.* 2005; 65 (12): 1595–1610.
45. Nelson H.S., Weiss S., Bleeker E.R. et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006; 129 (1): 15–26.
46. Wolfe J., LaForce C., Friedman B. et al. Formoterol, 24 mg bid and serious asthma exacerbations. Similar rates compared with formoterol, 12 mg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest.* 2006; 129 (1): 27–38.

Поступила 07.07.06
© Емельянов А.В., 2006
УДК 616.248-085.234