

10. Трофимова Т.Н., Голымбиевская Т.А., Парижский З.М. // Там же.— С.138.
11. Тухтаев У.Т., Магаладзе З.О. // Там же.— С.139.
12. Фролова И.Г., Величко С.А., Иваничко Т.Е. и др. // Там же.— С.140—141.
13. Харченко В.П., Котляров П.М. // Российская ассоциация радиологов. Пленум: Тез. докл.— М., 1998.— С.26—27.
14. Biscosi M., Fiorenza M., Casol A. et al. // European Congress of Radiology, 11-th.— Vienna, 1999.— P.42.

15. 11-th European Congress of Radiology, March 1999.— Vienna, 1999.
16. Ng C.S., Munden R.F., Libshitz H.J. // European Congress of Radiology, 11-th.— Vienna, 1999.— P.432.
17. Pancione L., Mecozzi B. // Ibid.— P.181.
18. Suga K., Ogasawara N., Kume N. et al. // Ibid.— P.111.
19. Turanov N.L., Cheremisin V.M. // Ibid.— P.43.
20. Wielpolski P.A., Bongaerst A.H., Oudkerk M. // Ibid.— P.198.

Поступила 29.09.99.

© СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., 1999

УДК 616.248-085.234

А.И.Синопальников

ОКСИС ТУРБУХАЛЕР (ФОРМОТЕРОЛ) — РОЛЬ И МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Сегодня очевидно, что β_2 -агонисты, назначаемые в форме ингаляций, играют значительную роль в лечении больных астмой — как при купировании астматического приступа, так и в рамках хронической терапии. Современные рекомендации по лечению астмы вполне определенно указывают на целесообразность использования ингаляционных глюкокортикоидов для контроля бронхиального воспаления, а ингаляционных β_2 -агонистов — для достижения адекватной бронходилатации. При этом появление β_2 -агонистов продленного действия трансформировало существовавшую до этого практику лечения астмы. Так, если β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, тербуталин, фенотерол и др.) используются “по требованию” с целью купирования остро возникшего астматического приступа или эпизода респираторного дискомфорта, то β_2 -агонисты продленного действия (сальметерол, формотерол) рекомендуется назначать в тех случаях, когда несмотря на поддерживающую терапию глюкокортикоидами симптоматика астмы персистирует (GINA, 1998).

В настоящее время класс β_2 -агонистов представляет собой весьма разнородную группу препаратов (Blake K., Kamada A.K., 1996). Очевидно, что препараты этого класса роднит единый механизм действия — цАМФ-зависимое и цАМФ-независимое изгнание кальция из гладкомышечных клеток бронхов. Успех β_2 -агонистов в достижении выраженной бронходилатации состоит прежде всего в том, что эти препараты способны вызывать релаксацию бронхов независимо от стимулов, ответственных за бронхоконстрикцию. Роднит эти препараты и бронхопротективный эффект в отношении антигениндуцированного, холодового, нагрузочного бронхоспазма и т.д.

Принципиально, что β_2 -агонисты не обладают собственной противовоспалительной активностью, а их способность ингибировать высвобождение из тучной клетки преформированных и новообразующихся меди-

аторов, снижать микрососудистую проницаемость, усиливать мукоцилиарный клиренс не имеет определенного клинического значения. Важным является также то, что все β_2 -агонисты могут вводиться ингаляционно.

Что же до различий β_2 -агонистов, то их следует искать в неоднородности фармакологического профиля, что объясняет различия в наступлении и продолжительности их бронхолитического действия; а отсюда проистекает и неоднозначный клинический статус препаратов.

Все β_2 -агонисты по продолжительности своего эффекта подразделяются на препараты короткого и длительного действия. К числу последних прежде всего относятся сальметерол и формотерол, длительность бронхолизиса и бронхопротекции которых после ингаляции стандартной дозы составляет 12 часов.

Первое упоминание о формотероле как о стандартном β_2 -агонисте для приема внутрь датируется 1976 г. И лишь только спустя 10 лет было открыто уникальное свойство препарата — пролонгированный бронхолизис при его ингаляционном приеме (Lofdhal C-G., Svedmyr N., 1986).

Возникновение и продолжительность действия β_2 -агонистов могут быть объяснены на модели двухслойной липидной клеточной мембраны — т.н. теория диффузионной микрокинетики (Anderson G.P. et al., 1994; Linden A. et al., 1996). Липофильность препаратов, возможно, является ключевым фактором, определяющим время начала и продолжительность бронхолизиса симпатомиметиков, а плазмолемма (т.е. пространство между двумя слоями липидов клеточной мембраны) играет роль своеобразного депо β_2 -агонистов с умеренной и высокой липофильностью. Согласно этой теории формотерол, характеризующийся умеренной липофильностью, входит в плазмолемму и удерживается в ней. Одновременно значительное количество препарата, способного раствориться в воде, присутствует в вод-

ной биофазе, что позволяет достичь немедленного взаимодействия с активным центром β_2 -адренорецептора гладкомышечной клетки. Это обстоятельство обуславливает быстрое наступление бронходилатации при приеме формотерола и роднит его с β_2 -агонистами короткого действия (сальбутамол и др.). Впоследствии небольшими порциями формотерол постепенно высвобождается из плазмолеммы, что занимает достаточно продолжительный период времени и обеспечивает постоянную активацию β_2 -агонистов (продолжительный эффект препарата, роднящий его с сальметеролом).

Согласно данной теории высокая топическая концентрация формотерола представляется необходимым условием для достижения пролонгированного эффекта. Отсюда становится понятным, почему оральный формотерол демонстрирует непродолжительный бронхолизис в отличие от длительного действия ингаляционно вводимого препарата.

Частично эта модель может объяснить и ключевые свойства сальметерола, характеризующегося высокой липофильностью — продленное действие и позднее начало эффекта. Впрочем, применительно к сальметеролу обсуждается еще и гипотеза внешней связи препарата с нетипируемыми лигандами β_2 -адренорецепторов (Coleman R.A. et al., 1996).

В настоящее время формотерол выпускается в форме дозированного порошкового ингалятора "Турбухалер"*. Малый размер частиц лекарственного вещества (их аэродинамический диаметр менее 6 мкм), обусловливаемый уникальной технологией турбухалера, позволяет примерно 60% препарата, высвобождаемого при ингаляционном маневре, достичь легких.

Общеизвестно, что малый размер частиц ингалируемой лекарственной субстанции коррелирует с легочной биодоступностью. Когда лекарственное вещество ингалируется, часть дозы поступает в дыхательные пути и оседает на слизистой проксимальных и дистальных бронхов. Однако значительная часть препарата оседает на слизистой ротоглотки, далее проглатывается и подвергается гастроинтестинальной абсорбции. То количество препарата, которое распределяется по воздухоносным путям, где собственно и реализует свое действие, определяется понятием "легочная биодоступность". После распределения препарата в легких часть его, ускользая от мукоцилиарного клиренса, проникает через слизистую бронхов. И если при этом не произойдет метаболизации, то определенное количество лекарственного вещества абсорбируется в системный кровоток.

Судьба же проглоченной части препарата различна. Определенное его количество подвергается метаболизации "первого прохождения" в стенке кишки и в печени, а оставшаяся порция препарата достигает системного кровотока. Таким образом, системная биодоступность ингаляционно вводимого лекарственного вещества представляет собой сумму количества пре-

парата, абсорбируемого через слизистую бронхов, и количества препарата, подвергнувшегося гастроинтестинальной абсорбции (рис.1).

Известно, что степень системной биодоступности β_2 -агонистов стоит в определенной причинно-следственной связи с частотой и выраженностью нежелательных системных явлений. Высокое легочное и низкое орофарингеальное распределение оптимизируют баланс между желательными бронхолегочными и нежелательными системными эффектами ингаляционно вводимого препарата. Этот баланс оказывается наиболее оптимальным при использовании дозированного порошкового ингалятора Турбухалер по сравнению с дозированными аэрозольными ингаляторами.

Ключевые фармакокинетические характеристики формотерола представлены в таблице (Anderson G.P., 1993).

В ходе многочисленных исследований было показано, что формотерол (Окис Турбухалер) демонстрирует быстрое начало бронхолитического действия, сопоставимое с таковым β_2 -агонистов короткого действия и превосходящее таковое сальметерола. Так, в частности, спустя одну минуту после ингаляции 9,0 мкг формотерола у 42% больных астмой было отмечено 50-процентное увеличение $ОФВ_1$ по сравнению с исходным уровнем. Через одну минуту после ингаляции 4,5 мкг препарата аналогичная динамика $ОФВ_1$ регистрировалась у 17% больных. Спустя же 4 минуты после ингаляции формотерола 50-процентный прирост $ОФВ_1$ отмечался у всех больных при использовании обоих режимов дозирования (Ringdal N. et al., 1995).

Время наступления бронхолизиса при назначении формотерола и сальбутамола в форме дозированного порошкового и аэрозольного ингаляторов у больных с легкой и среднетяжелой астмой оказалось сопоставимым (Derom E.Y., Pauwels R.A., 1992).

Характеризуя продолжительность и начало бронхолитического действия, целесообразно обратиться к ставшему хрестоматийным исследованию M.Palmqvist et al. (1997), посвященному сравнительной оценке бронхолитического действия трех режимов дозирования формотерола (Турбухалер, 6, 12 и 24 мкг) и одной дозы сальметерола (Дискхалер, 50 мкг) в сопоставлении с плацебо. В исследование были включены больные астмой с фактическими значениями $ОФВ_1 > 40\%$ от должных значений этого показателя. Условием для включения в исследование являлась обратимость бронхиальной обструкции (не менее 10% от исходных значений $ОФВ_1$) спустя 30 минут после ингаляции 100 мкг сальбутамола. В дополнение к этому в исследование включались только те пациенты, которые демонстрировали дальнейший прирост $ОФВ_1$ (не менее 50% от наблюдавшегося после ингаляции 100 мкг сальбутамола) после приема суммарной дозы 200 или 400 мкг бронхолитика. Подобная процедура ступенчато нарастающей обратимости бронхиальной обструкции должна

* — В Российской Федерации формотерол (формотерол фумарат дигидрат) зарегистрирован под торговым названием Оксис Турбухалер, 4,5 мкг/доза и 9,0 мкг/доза.

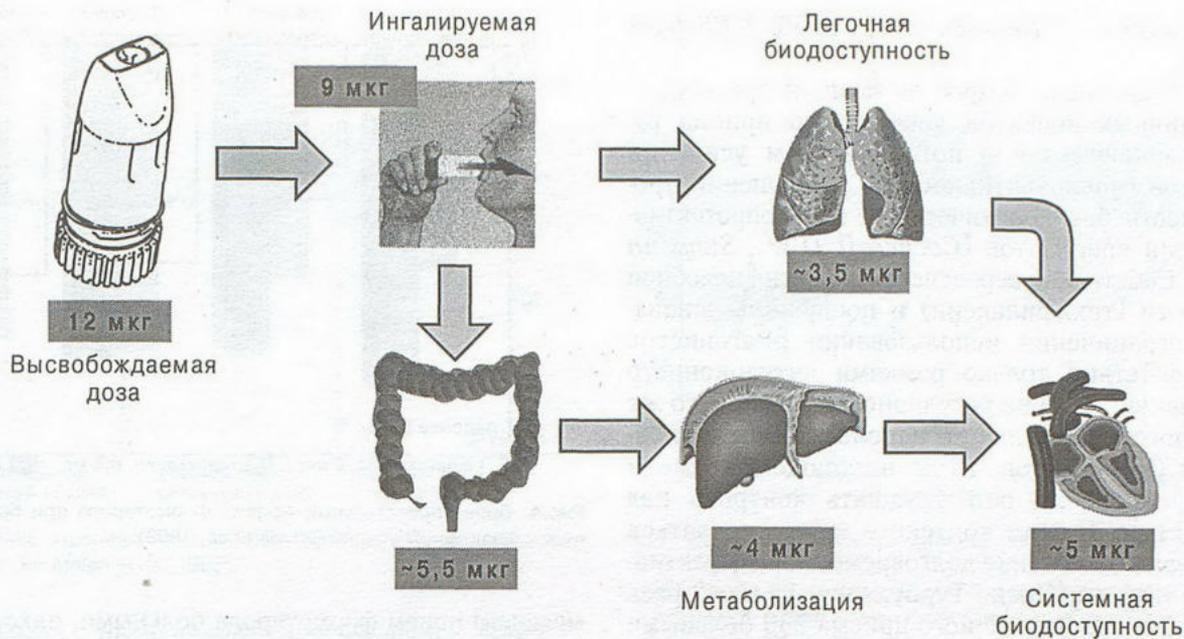


Рис.1. Формотерол (Окис Турбухалер): распределение и биодоступность.

была продемонстрировать дозозависимый эффект β_2 -агониста у включенных в исследование пациентов. Оказалось, что продолжительность бронхолитического действия всех трех режимов дозирования формотерола составляет 12 часов, что соответствует времени действия сальметерола (рис.2). Что же до развития бронходилатации, то она регистрировалась при приеме различных доз формотерола уже на 3—4-й минуте после ингаляции, тогда как при приеме сальметерола — спустя 15—20 минут (рис.3).

Имеются и многочисленные подтверждения длительного бронхопротективного эффекта формотерола. Так, в частности, при проведении исследования в группе больных астмой, демонстрировавших падение ОФВ₁ на 15% и более (по сравнению с исходным уровнем) после проведения стандартного 6-минутного тредмил-теста, было продемонстрировано отчетливое

бронхопротективное действие однократного приема 9 мкг формотерола (Окис Турбухалер) продолжительностью 12 часов, тогда как аналогичный эффект 500 мкг тербуталина не превышал 4 часов (Vilsvik J. et al., 1999) — рис.4.

Изучение продемонстрированных выше эффектов формотерола получило продолжение в ходе исследований по клинической эффективности и безопасности препарата, назначаемого в рамках хронической терапии. Так, в частности, в двух сравнительных 3-месячных исследованиях с использованием различных режимов дозирования формотерола (Окис Турбухалер, 4,5 и 9 мкг два раза в день) было продемонстрировано превосходство препарата над плацебо и тербуталином (500 мкг четыре раза в сутки) в эффективности контроля астмы (балльная оценка дневных и ночных симптомов заболевания, ситуационная потребность в

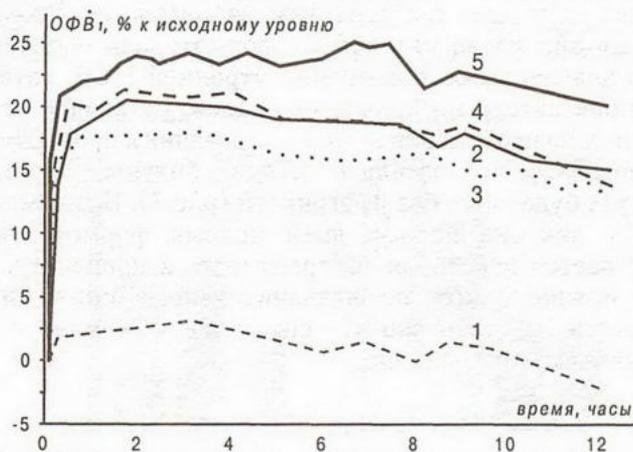


Рис.2. Формотерол и сальметерол: продолжительность бронхолитического действия (Palmqvist et al., 1997).

1 — плацебо; 2 — сальметерол, 50 мкг; 3 — формотерол, 6 мкг; 4 — формотерол, 12 мкг; 5 — формотерол, 24 мкг.



Рис.3. Формотерол и сальметерол: начало бронхолитического действия (Palmqvist et al., 1997).

1 — плацебо; 2 — сальметерол, 50 мкг; 3 — формотерол, 6 мкг; 4 — формотерол, 12 мкг; 5 — формотерол, 24 мкг.

бронхолитиках) — *V. Brusaco et al.*, 1995; *T. Ekstrom et al.*, 1995.

Очевидно ключевой вопрос, встающий при обсуждении различных аспектов длительного приема β_2 -агонистов, заключается в потенциальном усилении бронхиальной гиперреактивности и уменьшении продолжительности бронхолитического/бронхопротективного действия препаратов (*Cockcroft D.W., Swystun V.A.*, 1996). Собственно вероятность развития подобной толерантности (тахифилаксии) и послужила основанием для ограничения использования β_2 -агонистов короткого действия только рамками ситуационного ("по требованию"), но не регулярного приема. Что же до регулярного и длительного использования пролонгированных β_2 -агонистов, то до настоящего времени неизвестно, могут ли они ухудшать контроль над течением астмы. В этом контексте можно сослаться на исследование по оценке долговременной эффективности формотерола (Оксис Турбухалер, 18 мкг 2 раза в сутки) в ходе его 6-месячного приема 239 больными астмой, получавшими одновременно ингаляционные глюкокортикоиды (*van der Molen T. et al.*, 1995). Ингаляции формотерола сопровождались значимым увеличением пиковой скорости выдоха (ПСВ), возникшим уже в первые дни приема препарата и удерживавшимся на протяжении всего периода исследования. Одновременно с назначением формотерола отмечалось падение общей балльной оценки клинических симптомов астмы и уменьшалось число ситуационных приемов бронхолитиков. Все это, очевидно, свидетельствовало об улучшении контроля над течением заболевания. При этом не удалось подтвердить возрастания неспецифической бронхиальной гиперреактивности (мониторинг ПСВ), равно как и наличия феномена "рикошета" после отмены пролонгированного β_2 -агониста (рис.5). Сходные результаты были получены и в других исследованиях по оценке эффективности длительного (12 месяцев — 5 лет) приема формотерола (12 мкг 2 раза в сутки) в форме дозированных аэрозольного или порошкового ингаляторов (*Kesten S. et al.*, 1992; *Steffensen I. et al.*, 1995).

Общеизвестно, что ингаляционные кортикостероиды признаются первой линией терапии больных со среднетяжелой и тяжелой персистирующей астмой. Однако очевидно и то, что многие пациенты, получающие ингаляционные кортикостероиды, продолжают предъявлять жалобы на те или иные проявления респираторного дискомфорта, что требует дополнительного лечения. В этом плане особый интерес вызывают результаты недавно проведенного исследования FACET (*Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy*), которое было призвано подтвердить справедливость гипотезы о том, что дополнительный регулярный (в течение 12

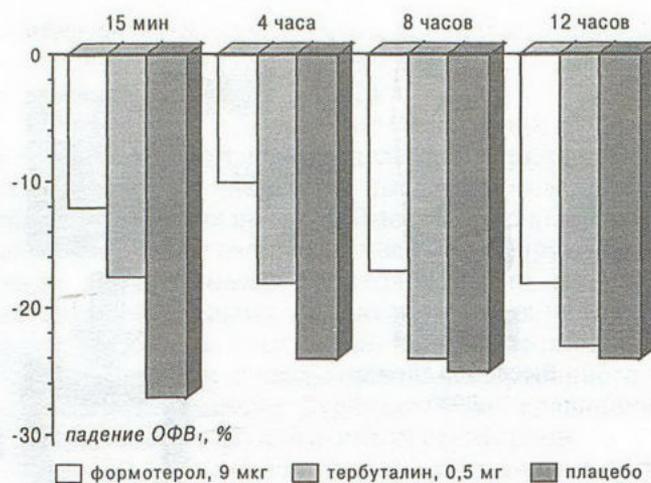


Рис.4. Бронхопротективный эффект формотерола при бронхоконстрикции физических усилий (*Vilsvik et al.*, 1999).

месяцев) прием формотерола больными, находящимися на постоянной терапии низкими или высокими дозами будесонида, способен улучшить контроль над симптомами астмы (*Pauwels R.P. et al.*, 1997). Все пациенты, включенные в исследование, в зависимости от проводимой терапии были рандомизированы на следующие группы: а) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 100 мкг 2 раза в сутки) + плацебо; б) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 100 мкг 2 раза в сутки) + формотерол (Оксис Турбухалер, 12 мкг 2 раза в сутки); в) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 400 мкг 2 раза в сутки) + плацебо; г) будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 400 мкг 2 раза в сутки) + формотерол (Оксис Турбухалер, 12 мкг 2 раза в сутки). Тербуталин (250 мкг/доза) использовался в каждой из групп "по требованию".

В ходе исследования было продемонстрировано, что добавление формотерола к ингаляционному кортикостероиду сопровождается достоверным снижением частоты тяжелых и нетяжелых обострений астмы*, причем данный эффект оказался независимым от принимаемой дозы будесонида (рис.6). Длительный прием формотерола в комбинации с будесонидом не приводил к потере контроля над течением заболевания. Уже в первые дни после назначения формотерола происходило значительное повышение утренней ПСВ, затем этот показатель несколько снижался, оставаясь стабильным на протяжении всего исследования и превосходя аналогичный показатель в группах больных, принимавших будесонид без β_2 -агониста (рис.7). Возможно, уже в течение первых дней приема формотерола развивается некоторая толерантность к препарату, о чем можно судить по незначительному снижению утренней ПСВ, однако это снижение минимально и клинически безразлично.

* — Критерии **тяжелого обострения астмы** — необходимость в назначении оральных кортикостероидов: а) по мнению исследователя; б) снижение утренней ПСВ на 30% и более (по сравнению с исходным уровнем) в течение 2 последовательных дней.

Критерии **нетяжелого обострения астмы** — наличие приведенных ниже критериев в течение 2 последовательных дней: а) суточная вариабельность ПСВ > 20%; б) использование β_2 -агонистов «по требованию» более 4 раз (по сравнению с исходным уровнем); в) пробуждение от симптомов астмы.

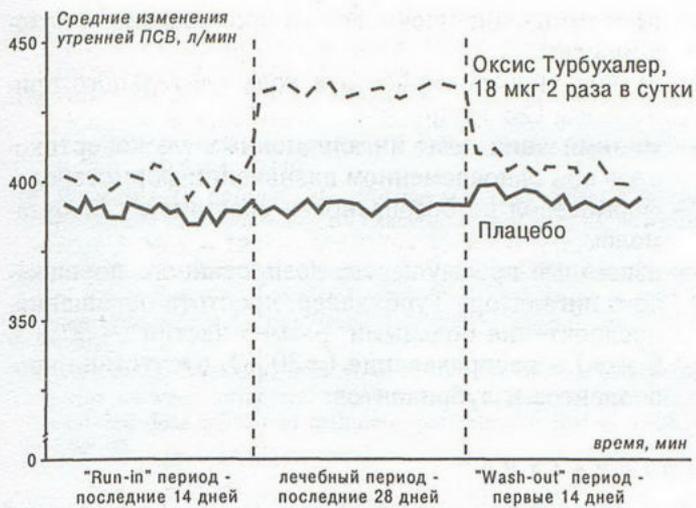


Рис.5. Динамика утренней ПСВ на фоне длительного приема формотерола (van der Molen et al., 1995).

Уникальность проведенного исследования FACET состоит в том, что ни в одном из ранее проведенных исследований продолжительный прием ингаляционных β_2 -агонистов продолжительного действия не модифицировал частоту обострений астмы. В исследовании FACET было показано, что дополнительное назначение формотерола и увеличение дозы будесонида являются независимыми и эффективными воздействиями, приводящими к уменьшению частоты обострений астмы. Одновременно комбинированное назначение будесонида и формотерола в течение 12 месяцев сопровождалось улучшением контроля над течением заболевания и оптимизацией показателей бронхиальной проходимости.

Как уже говорилось выше, по стремительности развития бронхолитического действия формотерол сравним с β_2 -агонистами короткого действия (сальбутамол, тербуталин). Эти данные с определенностью свидетельствуют о потенциальной возможности использования формотерола не только в рамках хронической терапии, но и "по требованию". Дальнейшее изучение этого вопроса проведено в современном исследовании Z.Rott et al. (1998). Авторы определяли относительный терапевтический индекс β_2 -агонистов

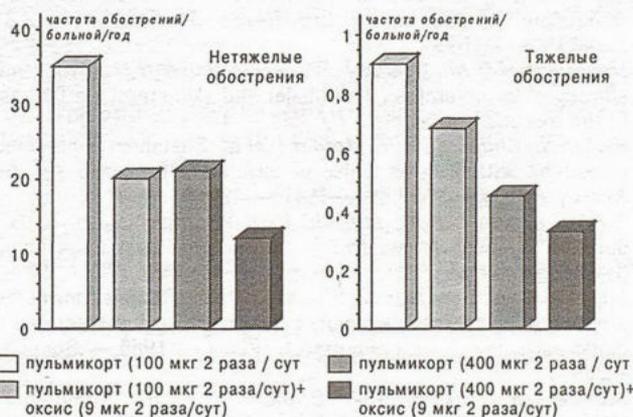


Рис.6. Исследование FACET: динамика частоты обострений астмы (Pauwels et al., 1997).

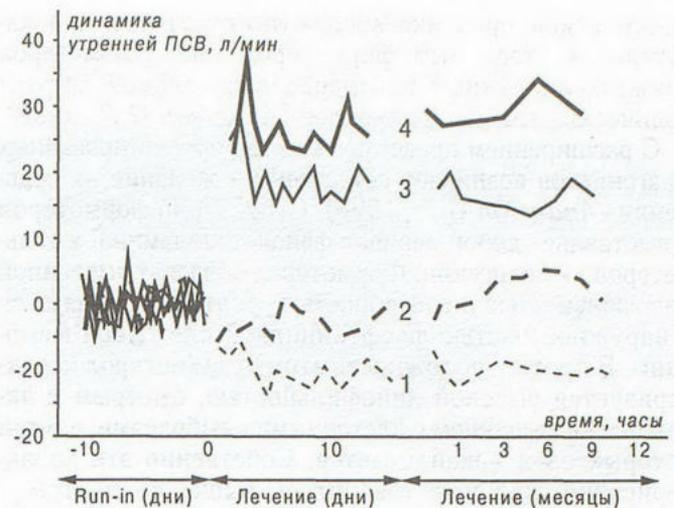


Рис.7. Исследование FACET: динамика ПСВ (Pauwels et al., 1997).

1 — пульмикорт, 100 мкг 2 раза в сутки; 2 — пульмикорт, 400 мкг 2 раза в сутки; 3 — пульмикорт, 100 мкг 2 раза в сутки + Оксис Турбухалер, 9 мкг 2 раза в сутки; 4 — пульмикорт, 400 мкг 2 раза в сутки + Оксис Турбухалер, 9 мкг 2 раза в сутки.

— своеобразную пропорцию благоприятного воздействия на дыхательные пути (динамика ОФV₁) и неблагоприятного системного эффекта (в качестве суррогатного показателя оценивалась концентрация калия в сыворотке крови). Используя соотношение доз "мкг к мкг", удалось показать, что формотерол в 166 раз активнее сальбутамола во влиянии на бронхиальную проходимость и в 66 раз — на концентрацию калия в сыворотке крови. Очевидно, что более высокий терапевтический индекс формотерола (в 2,5 раза выше, чем у сальбутамола) обещает оптимистичную перспективу препарату как средству выбора при проведении бронхолитической терапии "по требованию".

Формотерол (Оксис Турбухалер) в рекомендуемом диапазоне доз — 4,5—18 мкг 2 раза в сутки — демонстрирует прекрасный профиль безопасности. При повышении дозы препарата могут развиваться тремор, кардиоваскулярные и метаболические нарушения, типичные для класса β_2 -агонистов. При сравнительной оценке безопасности мегадоз формотерола (Оксис Турбухалер, 90 мкг/сутки) и тербуталина (Бриканил Турбухалер, 10 000 мкг/сутки), назначавшихся при острой тяжелой астме, прием пролонгированного β_2 -агониста сопровождался меньшей выраженностью нежелательных системных явлений (тахикардия, гипокалиемия) — J.Malolepszy et al., 1998. Сходные результаты были получены и при сравнительном изучении безопасности формотерола (24, 48 и 72 мкг в форме дозированного аэрозольного ингалятора) и сальметерола (100, 200 и 300 мкг в форме дозированного аэрозольного ингалятора) — M.Bindschedler et al., 1993. Авторам не удалось продемонстрировать достоверных различий во влиянии препаратов на сывороточную концентрацию калия, системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений.

В условиях *in vitro* в разное время было показано, что β_2 -агонисты короткого и длительного действия снижают эффективность глюкокортикоидов. Однако в

клинической практике абсолютно отсутствуют доказательства того, что формотерол или сальметерол снижают известный противовоспалительный эффект топических глюкокортикоидов (Anderson G.P., 1999).

С расширением представительства пролонгированных β_2 -агонистов возникает естественное желание их сравнения (Anderson G.P., 1998). Структурно формотерол представляет собой дериват фенолэтаноламина, а сальметерол — салигенин. Формотерол обладает умеренной липофильностью и способностью обратимо связываться с наружной частью фосфолипидной клеточной мембраны. В противоположность этому сальметерол характеризуется высокой липофильностью, быстрым и активным связыванием с клеточными мембранами, внутри которых он и накапливается. Собственно эти характеристики, как уже говорилось выше, во многом и определяют время возникновения и продолжительность бронходилатирующего действия препаратов. Проведенные исследования свидетельствуют об очень прочном и высокоселективном связывании формотерола с β_2 -адренорецепторами. После связывания формотерол удерживает большую часть адренорецепторов в состоянии высокого сродства к нейромедиатору. Исходя из этого, формотерол имеет чрезвычайно высокую, практически полную клиническую эффективность, определяемую действенной передачей агонистического влияния через активацию аденилатциклазы и эффективного образования ключевого внутриклеточного посредника — цАМФ. Сальметерол же, связываясь селективно с β_2 -адренорецепторами, демонстрирует менее эффективную передачу сигнала трансдукции. Следствием этого является более низкая клиническая эффективность. Как известно, менее действенные лекарственные вещества могут блокировать эффект более высокодейственных на одни и те же рецепторные образования. Действительно, в части клинических ситуаций сальметерол может выступать как β_2 -адреноблокатор. Впрочем, справедливости ради следует сказать, что подобные примеры " β_2 -адреноблокирующей" активности сальметерола чрезвычайно редки (Heijerman H.G.M. et al., 1999).

Итак, кратко характеризуя новый перспективный β_2 -агонист пролонгированного действия формотерол (Окис Турбухалер), можно сказать:

- формотерол демонстрирует уникальное сочетание быстрого наступления (1—4 минуты) и большой продолжительности (12 часов) бронхолитического действия;
- имеются многочисленные доказательства высокой эффективности препарата в рамках длительной поддерживающей и ситуационной терапии (последняя состоит в профилактике нагрузочного, холодового, антигениндуцированного бронхоспазма);
- быстрота наступления и длительность сохранения эффекта формотерола ассоциируются с
 - а) улучшением контроля дневной и ночной симптоматики астмы;
 - б) уменьшением потребности в ситуационном применении β_2 -агонистов короткого действия;

в) оптимизацией показателей бронхиальной проходимости;

г) сохранением эффекта в ходе длительного применения (≥ 5 лет);

- минимизация дозы ингаляционных глюкокортикоидов при одновременном назначении формотерола;
- формотерол по безопасности сравним с салбутамолом;
- известные преимущества дозированного порошкового ингалятора Турбухалер: простота обращения, предпочтение больными, размер частиц ($\sim 50\% \leq 6$ мкм) и распределение ($\pm 30\%$), отсутствие пропеллентов и лубрикантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism, and mechanism of long duration of a highly potent and selective β_2 -adrenoceptor agonist bronchodilator // *Life Sci.*— 1993.— Vol.52.— P.2145—2160.
2. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7.— P.569—578.
3. Anderson G.P. Differences between long-acting β_2 -agonists // *The Symposium Report "Treating the Many Faces of Airways Disease: Asthma"*.— Budapest, 1998.— P.11—13.
4. Anderson G.P. What differs between β_2 -agonists? // *COPD-Management Options in the New Millenium: The Symposium Report.*— Madrid, 1999.— P.7—13.
5. Bindschedler M., Patalano F., Turri M. et al. Biochemical and cardiovascular effects after single inhaled doses of formoterol, salmeterol and placebo // *Amer. Rev. respir. Dis.*— 1993.— Vol.147.— Suppl.— P.60A.
6. Blake K., Kamada A.K. Asthma // *Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management*. 6th Ed. / Eds E.T.Herfindal, D.R.Gourley.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.— P.651—684.
7. Brusaco V., Ringdal N., Ekstrom T. et al. Effect of formoterol via Turbuhaler for 3 months in asthma: comparison with terbutaline and placebo // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.58S.
8. Cockcroft D.W., Swystun V.A. Functional antagonism tolerance produced by inhaled β_2 -agonists // *Thorax.*— 1996.— Vol.51.— P.1051—1056.
9. Coleman R.A., Johnson M., Nials A.T. et al. Exosites: their current status, and their relevance to the duration of action of long-acting β_2 -adrenoceptors // *TIPS.*— 1996.— Vol.17.— P.324—330.
10. Derom E.Y., Pauwels R.A. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long-acting sympathomimetic // *Thorax.*— 1992.— Vol.47.— P. 30—33.
11. Ekstrom T., Ringdal N., Tukisinen P. Formoterol Turbuhaler improves lung function in asthmatics patients compared with terbutaline and placebo // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.157S.
12. Heijerman H.G.M., Dekker F.W., Rammeloo R.H.U. et al. Similar efficacy of formoterol via Turbuhaler and salmeterol via Diskhaler in the treatment of asthma // *Ibid.*— 1999.— ERS-99.
13. Kesten S., Chapman K.R., Broder I. et al. Sustained improvement in asthma with long-term use of formoterol fumarate // *Ann. Allergy.*— 1992.— Vol.69.— P.415—420.
14. Linden A., Rabe K.F., Lofdahl C-G. Pharmacological basis for duration of effect: formoterol and salmeterol versus short-acting β_2 -adrenoceptor agonists // *Lung.*— 1996.— Vol.174.— P.1—22.
15. Lofdahl C-G., Svedmyr N. Effect duration of inhaled formoterol, a new β_2 -adrenoceptor agonist, compared to salbutamol in asthmatic patients // *Acta pharmacol. (Kbh.)*.— 1986.— Suppl.5.— P.229.
16. Malolepszy J., Nagy B.G., Brander R. et al. Formoterol 90 micrograms via Turbuhaler was safe in patients with acute bronchoconstriction // *Eur. Respir. J.*— 1998.— Vol.12.— Suppl.28.— P.323S.

17. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, World Health Organization. Global Initiative for Asthma. Bethesda: NIH/NHLBI, 1998: Publication number 96-3659B.
18. 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.— Vol.10.— P.2484—2489.
19. Pauwels R.P., Lofdahl C-G., Postma D.S. et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma // Now. Engl. J. Med.— 1997.— Vol.337.— P.1405—1411.
20. Ringdal N., Derom E., Pauwels R. Onset and duration of action of single doses of formoterol inhaled via Turbuhaler in mild to moderate asthma // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.68S.
21. Rott Z., Bocskai C., Poczi M. et al. On the relative therapeutic index between formoterol turbuhaler and salbutamol pressurized metered dose inhaler in asthmatic patients // Ibid.— 1998.— ERS-98.
22. Steffensen I., Faurschou P., Riska H. et al. Inhaled formoterol dry powder in the treatment of patients with reversible obstructive airway disease. A 3-month, placebo-controlled comparison of the efficacy and safety of formoterol and salbutamol, followed by a 12-month trial with formoterol // Allergy.— 1995.— Vol.50.— P.657—663.
23. van der Molen T., Turner M.O., Postma D.S. et al. For the Canadian and the Dutch D2522 Investigators. An international multi-centre randomized controlled trial of formoterol in asthmatics requiring inhaled corticosteroid // Eur. Respir. J.— 1995.— Vol.8.— Suppl.19.— P.2S.
24. Vilsoik J., Ankerst J., Palmqvist M. et al. Duration of protection of formoterol against exercise-induced bronchoconstriction during regular treatment with formoterol turbuhaler b.i.d. in adult asthmatics // Ibid.— 1999.— ERS-99.

Поступила 09.11.99.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.24-002.5-074/078

В.И.Гольшевская, Л.Н.Черноусова, Е.Ф.Шашкина, О.О.Коваленко,
Е.Е.Ларионова

СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ЦНИИТ РАМН, Москва

По данным ВОЗ, с середины 1980-х годов во всем мире нарастает эпидемия туберкулеза. Основным эпидемиологическим показателем, характеризующим случай активного туберкулеза, является наличие у больного бактериовыделения. Однако микробиологическая диагностика туберкулеза имеет относительно низкую чувствительность и сопряжена с рядом трудностей: процесс деления *M.tuberculosis* более длителен (составляет 24 часа и более) по сравнению с другими гноеродными бактериями (максимум от 15 минут до 3 часов). В связи с этим верификацию диагноза при туберкулезе провести значительно труднее, чем при любой другой бактериальной инфекции. До настоящего времени "Gold"-методом, по данным зарубежных и отечественных исследований, продолжает оставаться бактериоскопическая и культуральная диагностика туберкулеза. Специфические микробиологические методы для идентификации *M.tuberculosis* широко используются с тех пор, как в 1882 году Кох объявил Берлинскому Физиологическому Обществу, что он наблюдал при бактериоскопии возбудитель туберкулеза [48]. Исследование мазков мокроты на кислотоустойчивые бактерии — наиболее быстрый способ получить доказательство туберкулезной инфекции. Однако не у всех инфицированных можно обнаружить микобактерии туберкулеза в мазке, кроме того, по мазку нельзя отличить *M.tuberculosis* от условно-патогенных кислотоустойчивых микобактерий. Посевы на селективные питательные среды более чувствительны, но требуют длительного времени из-за низкой

скорости роста микобактерий. В связи с этим в последнее время получили развитие высокочувствительные методы микобактериальной диагностики туберкулеза: биохимические, радиометрические и другие. Однако использование традиционных методов не позволяет во всех случаях активного туберкулезного воспаления выявить микобактерии туберкулеза из диагностического материала. В настоящее время значительные достижения получены в результате молекулярно-генетических исследований. В диагностике туберкулеза разработана и внедрена амплификационная тест-система. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — быстрый и действенный метод для получения *in vitro* миллионов копий специфического фрагмента ДНК. Эта методика, разработанная в 1985 г. Saiki et al., позволила проводить идентификацию ДНК, прямое клонирование и секвенирование как ДНК, так и РНК [35]. Так как этот метод позволяет быстро обнаруживать и определять количественно несколько копий ДНК, его можно считать наиболее важным достижением последних лет для идентификации инфекций. ПЦР дает экспоненциальное увеличение ДНК мишени и с эффективностью реакции 100% 20 ПЦР-циклов приводят к увеличению исходной ДНК в 1 миллион раз. Продукт ПЦР единичной молекулы ДНК, т.е. ДНК единичной *M.tuberculosis*, можно обнаружить фотографическим, радиометрическим или колориметрическим методами.

Как показала практика, обычное использование ПЦР в клинических лабораториях нуждается в повы-