

легких. Между приростом  $ОФВ_1$  и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромидом отмечается корреляционная зависимость.

2. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность ипратропиума бромидом, связанную с блокированием М-холинорецепторов, как при бронхиальной астме, так и при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (хронической пневмонии) и более выраженный биохимический и функциональный М-холинолитические эффекты ипратропиума бромидом у детей с бронхиальной астмой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин Т.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.; 1984.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.; 1997.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1: 432.

4. Гембицкий Е.В., Печатников Л.И. Нарушения холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1986; 4: 9–13.
5. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.; 1989.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.; 1999.
7. Середа Е.В., Рачинский С.В., Катосова Л.К. и др. Механизм бронхиальной обструкции у детей при хронических бронхолегочных заболеваниях. В кн.: VII Российский нац. конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 390.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб; 1995.
9. Хадарцев А.А., Шварц Г.Я., Даниляк И.Г. Возможности антихолинергического препарата тровентола в лечении и диагностике бронхиальной астмы. Тер. арх. 1991; 3: 85–87.
10. Цой А.Н., Кукес В.Г., Беликова Т.М. и др. Фармакодинамические эффекты тровентола. В кн.: Новые лекарственные препараты. М.; 1991. 40–48.
11. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1999.
12. Gross N.J. (ed.) Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London; 1993.

Поступила 05.02.02

## Обзоры

© ЦОЙ А.Н., 2002

УДК 615.233.035

А.Н.Цой

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФОРАДИЛА (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ)

ММА им. И.М.Сеченова

Селективный  $\beta_2$ -адреностимулятор ( $\beta_2$ -АС) длительного действия ( $\beta_2$ -АСдд) формотерол (форадил) ("Новартис", Швейцария) широко применяется для лечения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Препарат синтезирован в 1986 г. и был первоначально предназначен для перорального применения. При пероральном приеме длительность бронхолитического эффекта формотерола была непродолжительной и мало отличалась от продолжительности действия сальбутамола. Однако при назначении в виде ингаляций оказалось, что формотерол способен вызывать расширение бронхов продолжительностью до 8 ч [25].

**Фармакокинетика.** Исследование фармакокинетики однократной ингаляции формотерола в дозе 120 мкг у 12 добровольцев выявило, что после ингаляции примерно 65% препарата всасывается легкими, поэтому его концентрация в крови начинает быстро увеличиваться и уже через 5 мин после ингаляции

достигает максимального уровня (1-й пик) [3]. Вместе с тем при использовании аэрозольного ингалятора в дыхательные пути обычно попадает не более 15% от ингаляционной дозы, а примерно 80% проглатывается и всасывается из ЖКТ. Благодаря этому через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в это же время отмечается проявление максимального бронхолитического эффекта формотерола [12,17,18]. Формотерол в плазме крови на 61–64% связывается с белками, поэтому период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет от 1,7 до 2,3 ч. Метаболизм этого лекарственного средства происходит в печени и включает 2 этапа. В метаболизме формотерола принимают участие несколько изоферментов системы цитохрома Р-450. Выработка этих изоферментов в организме подвержено существенным индивидуальным колебаниям [34], которые определяются генетически (полиморфизм). Поэтому метаболизм формотерола и скорость его элиминации



в организме подвержены индивидуальным колебаниям. Кроме того, ряд лекарственных средств таких, как аймалин, кетотифен, флюоксетин, хинидин, способны ингибировать СУР 2Д6, благодаря чему метаболизм формотерола замедляется. Сам формотерол не вызывает изменения активности цитохромов и не ингибирует метаболизм других препаратов. Помимо метаболизма в печени около 24% экскретируется с мочой [12].

**Фармакодинамика.** Клинические исследования показали, что для формотерола свойственно быстрое (не уступающее салбутамолу) начало бронхолитического действия [6]. Бронхолитическое действие формотерола пропорционально ингалируемой дозе, что позволяет корректировать дозу препарата в зависимости от степени тяжести бронхоспазма у больного. Бронхолитический эффект после ингаляции 12 и 24 мкг формотерола был сопоставим с ингаляцией 400 мкг салбутамола. Максимальное действие достигалось в течение 2 ч после ингаляции формотерола [37]. В ходе исследований у больных бронхиальной астмой оказалось, что формотерол одинаково эффективен при назначении в виде сухой пудры через турбухалер и аэролайзер [26]. Другое исследование выявило различие в локализации эффекта формотерола по сравнению с салбутамолом: формотерол действует на центральные и периферические дыхательные пути, в то время как салбутамол оказывает преимущественное действие на периферические [14]. При сравнении действия формотерола и сальметерола ( $\beta_2$ -агонист длительного действия) у 30 больных со стабильной бронхиальной астмой оказалось, что степень бронхолитической активности и продолжительность действия одинаковы у обоих препаратов. В частности, бронхолитическое действие формотерола продолжалось  $11,1 \pm 2,3$  ч, а сальметерола  $10,8 \pm 2,9$  ч. Таким образом, у больных со стабильной астмой среднетяжелого течения продолжительность действия формотерола и сальметерола превышает длительность эффекта большинства известных  $\beta_2$ -АС короткого действия. Однако формотерол значительно отличался от сальметерола по началу действия: после ингаляции формотерола изменение показателей бронхиальной проходимости (снижение удельного сопротивления дыхательных путей —  $sRaw$ ) и увеличение  $ОФВ_1$  наблюдались через  $1,5 \pm 1,1$  и  $34,7 \pm 10,3$  мин, в то время как улучшение бронхиальной проходимости после ингаляции сальметерола наступало значительно позже — через  $12,9 \pm 9,7$  и  $52,7 \pm 58,3$  мин соответственно [31]. Таким образом, формотерол оказывает быстрый — в течение первых минут ингаляции — бронхолитический эффект, а действие сальметерола начинается медленно и только через 30 мин наблюдается достоверное увеличение  $ОФВ_1$  [17,31]. Эти различия в фармакодинамике  $\beta_2$ -АСдд определяются характером их физико-химического взаимодействия с мембраной клеток и  $\beta_2$ -адренорецепторами ( $\beta_2$ -АР), а также активностью агониста [2, 3].

Липофильность является ключевым фактором, определяющим степень проникновения молекулы  $\beta_2$ -АС через мембраны клеток и их взаимодействия с  $\beta_2$ -АР. После ингаляции  $\beta_2$ -АС создается высокая концентрация препарата в дыхательных путях. Согласно гипотезе "диффузионной микрокинетики" [3], высоко гидрофильный салбутамол распределяется по поверхности мембран клеток, где вступает в прямое взаимодействие с активной стороной  $\beta_2$ -АР, которая расположена поверхностно. Это обеспечивает быстрое начало действия препарата, затем путем диффузии препарат легко удаляется в водную среду, что и определяет кратковременность его действия. В случае ингаляции сальметерола — высоколипофильного  $\beta_2$ -АС, превосходящего в 10 000 раз липофильность салбутамола, молекулы сальметерола быстро проникают в мембрану клеток, так что на одну оставшуюся во внеклеточной области молекулу сальметерола приходится 20 000 молекул, проникших благодаря своей липофильности в мембрану клетки. Поэтому во внешней водной среде остается очень малое количество молекул [2], которое не способно эффективно активизировать  $\beta_2$ -АР, с чем и связано медленное начало действия препарата. Поступившие в липидный бислой клеточной мембраны молекулы препарата формируют своего рода депо сальметерола, откуда они медленно продвигаются к  $\beta_2$ -АР и постепенно их активизируют в течение длительного времени. Кроме того, боковая цепочка сальметерола может длительно прикрепляться к  $\beta_2$ -АР [20].

В случае формотерола, который имеет промежуточную липофильность, создается разделительное равновесие, когда в водной фазе содержится достаточное количество молекул, чтобы быстро активизировать  $\beta_2$ -АР и обеспечить быстрое начало действия, а другая фракция ингалируемого препарата задерживается, накапливается в липидном слое мембраны и впоследствии медленно высвобождается из нее, обеспечивая длительное действие формотерола [2].

Так как формотерол оказывает быстрый бронхолитический эффект, его, как и салбутамол, можно применять для купирования приступов удушья у больных астмой и ХОБЛ [13,32]. По длительности действия препарат относится к  $\beta_2$ -АС длительного действия (до 12 ч), обладающему способностью эффективно купировать симптомы ночной астмы [36]. Препарат показан для профилактического применения у больных и бронхиальной астмой и ХОБЛ [9,39] наравне с сальметеролом [15].

Формотерол имеет высокое сродство к  $\beta_2$ -рецептору, благодаря чему обладает свойствами полного агониста, и связывается с рецептором обратимо, в то время как сальметерол в большей степени связывается с рецептором необратимо и действует как частичный агонист, т.е. не вызывает максимального эффекта [21]. Таким образом, влияние формотерола на рецептор проявляется сильнее, чем у сальметерола [3].



**Механизм действия  $\beta_2$ -АС.** Активация  $\beta_2$ -АР происходит при его связывании с  $\beta_2$ -АС через активацию аденилатциклазы и увеличение уровня цАМФ [1,7,23]. В свою очередь цАМФ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, фосфорилазу С и ионные каналы, что в сумме вызывает фармакологический ответ, в том числе и расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей. Предполагают, что цАМФ снижает трансмембранный транспорт и уменьшает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$ , что не позволяет миофибриллам полноценно сокращаться [20,21].

**Десенситизация и снижение регуляции (down-regulation).** Регулярный прием  $\beta_2$ -АС может приводить к снижению чувствительности (десенситизации)  $\beta_2$ -АР дыхательных путей с изменением или исчезновением бронхолитического эффекта.

Данный процесс является саморегулирующимся, направленным на предотвращение сверхстимуляции рецептора в случае чрезмерного применения  $\beta_2$ -АС [7,8,27]. В механизме развития десенситизации выделяют 3 этапа: разобщение  $\beta_2$ -рецептора с аденилатциклазой, интернализацию (погружение в цитоплазму разьединенных рецепторов) и их деградацию под действием протеолитических ферментов [20]. Глубина этого процесса зависит от степени и длительности взаимодействия  $\beta_2$ -АР с  $\beta_2$ -АС: выделяют кратковременную десенситизацию (или тахифилаксия), в результате которой происходит "несцепление" или разобщение  $\beta_2$ -рецептора с аденилатциклазой [8]. Этот процесс является быстро проходящим и может быть обратимым в течение нескольких минут после удаления  $\beta_2$ -АС. Длительная десенситизация, или толерантность, относится к более серьезной проблеме и появляется при длительном, от нескольких дней или недель, применении  $\beta_2$ -АС. При этом происходит снижение количества активных рецепторов и их исчезновение с поверхности, в связи с чем восстановление чувствительности к действию  $\beta_2$ -АС появляется только с синтезом новых  $\beta_2$ -АР [8, 28]. Относительно частоты или значимости развития десенситизации при применении  $\beta_2$ -АС существуют различные мнения. Развитие толерантности было продемонстрировано у 12 больных бронхиальной астмой, регулярно принимавших  $\beta_2$ -АС короткого действия (тербуталин в дозе 500 мкг 4 раза в день) на протяжении 7 дней, у которых при повторном тесте значительно снижался эффект тербуталина по сравнению с исходным состоянием [24,29]. Одни авторы не наблюдали снижения в ответе или развитии тахифилаксии при регулярном приеме формотерола длительностью до 1 года [6], в то время как другие авторы считают, что у больных, регулярно принимающих  $\beta_2$ -АСдд, бронхорасширяющий ответ к повторным ингаляциям  $\beta_2$ -АС короткого действия со временем может ослабевать из-за десенситизации и занятости  $\beta_2$ -АР на протяжении 24 ч [19,22,32]. Это было показано в исследовании, где сальметерол и формотерол вызывали достоверный антагонизм к сальбутамолу-

дуцируемой бронходилатации. Тест проводился через 1 ч после ингаляции сальбутамола в дозе 400 и 1600 мкг у 16 больных бронхиальной астмой, до этого за 12 ч принимавших однократно ингаляции сальметерола и формотерола [5]. Авторы считают, что это можно связать с продолжительной занятостью  $\beta_2$ -АР длительно действующими  $\beta_2$ -АС или развитием тахифилаксии. Считают, что при купировании тяжелого обострения у больных астмой, регулярно принимавших  $\beta_2$ -АС длительного действия, врачу следует проявлять осторожность в связи с возможной потребностью назначения таким больным более высоких доз сальбутамола [24].

В связи с тем что обычно все больные с персистирующей астмой и в стабильном состоянии принимают ингаляционные стероиды, то практическая значимость процесса десенситизации не столь очевидна. У больных со стабильной астмой внутривенное введение гидрокортизона быстро, в течение 1 ч, ликвидировало десенситизацию, индуцированную регулярным лечением формотеролом [35]. Более того, имеются данные, что под влиянием системных ГКС может быстро наступить обратное развитие снижения регуляции  $\beta_2$ -АР не только у больных астмой, но и у здоровых добровольцев, принимавших  $\beta_2$ -АС [10]. В то же время применение ингаляционных ГКС не препятствует развитию толерантности к бронхопротективному эффекту  $\beta_2$ -АС длительного действия — формотеролу [40] и сальметеролу [41].

В настоящее время существуют сведения о том, что при воздействии формотеролом увеличивается количество глюкокортикоидных рецепторов [33], помимо того, что под влиянием ГКС происходит увеличение чувствительности и синтез новых  $\beta_2$ -АР. Эти данные служат прямым обоснованием для совместного назначения формотерола и ингаляционных ГКС у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ [9,38]. В настоящее время пересмотрено применение  $\beta_2$ -АСдд у больных астмой; их рекомендуют назначать начиная с легкой степени персистирующей астмы. При назначении формотерола в комбинации с ингаляционными ГКС доза последних может быть уменьшена на 50%. В случае неудовлетворительного контроля симптомов астмы и необходимости усиления противовоспалительной терапии лечение астмы рекомендуют также дополнить  $\beta_2$ -АСдд [38]. Комбинированная терапия формотеролом с ингаляционными стероидами лучше контролирует ночные симптомы астмы, улучшает качество жизни больных, обеспечивает большее количество дней свободных от симптомов заболевания, уменьшает частоту и тяжесть обострений.

**Фармакологические эффекты.** Помимо выраженного и длительного бронхолитического действия, формотерол ингибирует активированное аллергеном высвобождение медиаторов воспаления, оказывает профилактический эффект на гистамининдуцированный бронхоспазм [21]. Формотерол в отличие от  $\beta_2$ -АС



короткого действия подавляет не только острый бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, но также подавляет позднюю фазу этого процесса (до 12 ч) [30]. Кроме того, формотерол ингибирует или уменьшает высвобождение из тучных клеток гистамина, лейкотриенов и, возможно, уменьшает высвобождение цитокинов. Все эти данные дают возможность предположить наличие у препарата эффекта стабилизации тучных клеток [9,21]. Формотерол вызывает расслабление бронхов всех калибров, повышает секрецию воды в бронхиальный просвет, увеличивает мукоцилиарный транспорт, подавляет бронхоспастические эффекты медиаторов воспаления — гистамина, лейкотриенов, простагландинов, а также подавляет высвобождение гистамина и других медиаторов из тучных клеток [4]. Кроме того, препарат уменьшает проницаемость сосудов в легких.

**Нежелательные (сердечно-сосудистые) эффекты.** У здоровых добровольцев прием формотерола внутрь в интервале от 20 до 300 мкг вызывал увеличение ЧСС и снижение АД [12]. Сердечно-сосудистые эффекты от повторных доз ингалируемого формотерола 24 мкг, салбутамола 400 мкг и фенотерола 400 мкг наблюдали у 12 добровольцев. При этом оказалось, что инотропный, хронотропный и электрофизиологические эффекты формотерола были одинаковыми с эффектами после ингаляции салбутамола, но более продолжительными после формотерола и менее выраженными, чем после фенотерола. Все 3 препарата достоверно увеличивали ЧСС, интервал QTc и снижали диастолическое АД. У больных, принимавших формотерол в дозе 12, 24, 48 и 96 мкг в виде сухой пудры, только при больших дозах наблюдалось увеличение ЧСС и удлинение интервала QTc [11].

Анализ кардиальных эффектов при применении формотерола в дозе 12 и 24 мкг 2 раза в день в виде сухой пудры через аэролайзер в течение 1 года в двух исследованиях с плацебо, включавших 1231 больного ХОБЛ, показал, что профиль безопасности обоих доз препарата не отличался от плацебо [16]. Одинаковой была частота кардиальных нежелательных эффектов: 6,4% (12 мкг), 7,1% (24 мкг) и 6% случаев на плацебо. Не было выявлено различия в содержании E<sup>+</sup> в плазме крови.

### Заключение

Формотерол является селективным β<sub>2</sub>-агонистом длительного действия, отличающимся от салметерола быстрым началом бронхолитического эффекта. Поэтому препарат применяется как для длительной профилактической, базисной, терапии больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, так и для экстренной терапии с целью купирования приступов удушья. Назначение формотерола больным с персистирующей астмой лучше контролирует симптомы бронхообструкции даже при назначении меньших доз ингаляционных ГКС, уменьшает частоту и тяжесть обострений ХОБЛ. Про-

филь безопасности формотерола в дозе 12 и 24 мкг 2 раза не отличается от применения плацебо.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Цой А.Н., Архипов В.В. Клиническая фармакология современных стимуляторов β<sub>2</sub>-адренергических рецепторов. Клини. фармакол. и тер. 2000; 9 (5): 40–47.
2. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569–578.
3. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist bronchodilator. Life Sci. 1992; 52: 2145–2160.
4. Aziz I., Wilson A.M., Lipworth B.J. Effect of formoterol (FM) and Budesonide (BUD) alone or in combination (FM+BUD) on inflammatory markers in asthmatic adults (abstract). Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 423 s.
5. Aziz I., Dempsey O. J., Sims E.I. et al. In vivo effect of albuterol on metacholine contracted bronchi in the presence of salmeterol and formoterol (abstract). Ibid. 529s.
6. Aroidsson P., Larsson S., Lofdahl G.G. et al. Inhaled formoterol during one year in asthma: a comparison with salbutamol. Ibid. 1991; 4: 1168–1173.
7. Barnes P.J. Beta-adrenergic receptors and their regulation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 838–860.
8. Barnes P.J. Effects of 2-agonists and steroids on β<sub>2</sub>-adrenoceptors. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 210–215.
9. Bartow R.A., Brogden R.N. Formoterol. An update of its pharmacological and therapeutic efficacy in the management of asthma. Drugs 1998; 55 (2): 303–322.
10. Brodde O.E., Home U., Egerzegi S. et al. Effects of prednisolone on β<sub>2</sub>-adrenoceptors in asthmatic patients receiving β<sub>2</sub>-bronchodilators. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1988; 34: 145–150.
11. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S. et al. The cardiovascular and metabolic effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl.): 18.
12. Butter J.J., Van den Berg B.T.J., Portier E.R.J.G. et al. Determination by HPLC with electrochemical detection of formoterol enantiomers in urine of healthy human subjects after single dose racemic inhalations (abstract). Pharm. Wld Sci. 1995; 26 (suppl. 17): D6.
13. Centanni S. et al. Onset of action of single doses of formoterol administered via Turbuhaler (F) in patients with partially reversible COPD (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 275s.
14. Corvaja E., Giacobbe C., Girbino G. Bronchial response to salbutamol versus formoterol assessed by respiratory impedance (abstract). Allergy 1996; 51 (suppl. 70): 79.
15. Dahl R., Earnshaw J.S., Palmer J.B.D. Salmeterol: a four week study of a long-acting beta-adrenoceptor agonist for the treatment of reversible airways disease. Eur. Respir. Dis. 1991; 4: 1178–1184.
16. Dahl R. et al. The cardiac safety profile of formoterol dry powder is similar to placebo in patients with COPD (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 51s.
17. Derks M.G.M., van den Berg B.T.J., van Zeet J.S. et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of inhaled formoterol (abstract). Neth. J. Med. 1995; 46: A54.
18. Grove A., Lipworth B.J. Evaluation of the β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist/antagonist activity of formoterol and salmeterol. Thorax 1996; 51: 54–58.
19. Grove A., Lipworth B.J. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. Lancet 1995; 346: 201–206.
20. Johnson M. The β-adrenoceptor. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158 (5, pt 3): 146S–153S.
21. Johnson M., Coleman R.A. Mechanisms of action of β<sub>2</sub>-adrenoceptor agonists. In: Busse W.W., Holgate S.T. (eds). Asthma and Rhinitis. Cambridge: Blackwell; 1995. 1278–1295.



22. Jones S.L. et al. Bronchodilator tolerance during acute bronchoconstriction in patients taking inhaled formoterol (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 96s.
23. Levitzki A., Marbach I., Bar-Sinai A. The signal transduction between  $\beta$ -receptors and adenylcyclase. Life Sci. 1993; 52 (26): 2093–2100.
24. Lipworth B.J. Treatment of acute asthma. Lancet 1997; 350 (suppl. II): 18–23.
25. Lofdahl C.G., Svedmyr N. Formoterol fumarate, a new  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. Acute studies of selectivity and duration of effect after inhaled and oral administration. Allergy 1989; 44: 264–271.
26. Lotvall J. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. Can. Respir. J. 1999; 6 (5): 412–416.
27. Mak J. C.W., Nishikawa S., Shirasaki S. Protective effects of a glucocorticoid on down-regulation on pulmonary  $\beta_2$ -adrenergic receptors. J. Clin. Invest. 1995; 96: 99–106.
28. Nishikawa D.M., Mak J.C.W., Barnes P.J. Effect of short and long-acting  $\beta_2$ -agonists on pulmonary  $\beta_2$ -adrenoceptor expression in human lung. Eur. J. Pharmacol. 1996; 318: 123–130.
29. O'Connor B.J., Aikman S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled  $\beta_2$ -agonists in asthma. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 1204–1208.
30. Palmquist M., Balder B., Lonhagen O. et al. Late asthmatic reaction decreased after pretreatment with salbutamol and formoterol, a new long-acting beta 2-agonist. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 844–849.
31. Patseli-Troger K., Dietzel U., Schmidt E.W. Variability of onset and duration of effect of salmeterol and formoterol in patients with moderate and severe stable asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1999; 14 (suppl. 30): 328s.
32. Rabe K. et al. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. Am. Rev. Respir. Dis. 1993; 17 (pt 1): 1436–1441.
33. Roth M. et al. The  $\beta_2$ -agonist formoterol activates the glucocorticoid receptor in vivo (abstract). Eur. Respir. J. 2000; 16 (suppl. 31): 437s.
34. Sachse C., Brockmoller J., Bauer S. et al. Cytochrome p4502D6 variants in a Caucasian population; allele frequencies and phenotypic consequences. Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 284–295.
35. Tan K.S., Grove A., McLean A. et al. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 28–35.
36. Tsoy A.N., Cheltzov V.V., Zaseyeva O.V. et al. Formoterol and terbutaline aerosols in nocturnal asthma (abstract). Eur. Respir. J. 1990; suppl. 10: 418s.
37. Vandenberg B.T.J., Smeets J.J., Vanboxtel C.J. et al. Evaluation of different doses of formoterol from a newly developed powder inhalation device in asthmatic patients. Fundam. Clin. Pharmacol. 1995; 9 (6): 593–603.
38. Van Shayck C.P. Do long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists deserve a different place in guidelines for the treatment of asthma and COPD. Eur. Respir. Rev. 2000; 15 (4): 531–534.
39. Wallin A., Sandstrom T., Rosenhall L. Time course and duration of bronchodilation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. Thorax 1993; 48: 611–614.
40. Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M.J. et al. Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness and after treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1170–1174.
41. Yates D.H., Charitonov S.A., Barnes P.J. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1603–1607.

Поступила 05.02.02

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.248-08

*В.В.Архипов, Г.В.Демидова, Н.Б.Лазарева, А.Н.Цой*

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ И ВНЕДРЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПЛАНОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Бронхиальная астма (БА) относится к числу самых распространенных заболеваний органов дыхания, только в нашей стране ею страдает более 7 млн человек. Большая часть этих больных не наблюдается у врачей, что связано с гиподиагностикой БА [17]. В последние годы по инициативе общества пульмонологов в России были проведены современные эпидемиологические исследования, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества [7]. Важность этих исследований была продиктована тем обстоятельством, что статистика Министерства здравоохранения Российской Федерации приводит предельно низкие цифры заболеваемости БА, не превышающие 0,4% [4]. Эпи-

демиологические исследования установили распространенность болезни среди детей и подростков на уровне 7–10% [5,8,16]. Исследования среди взрослого населения показали более низкий процент распространенности БА — в среднем около 5% [11,12]. Ежегодный прирост больных составляет в среднем 9,2% [4]. Таким образом, уровень распространенности БА в России совпадает с европейскими показателями [3]. Возросшая социальная и экономическая значимость проблемы обусловила существенные изменения подходов к диагностике и лечению БА, в первую очередь появление руководств по клинической практике, построенных на принципах доказательной медицины (российская версия Глобальной