

- ble, additional mechanism of lung injury in cigarette smokers. *Exp. Pathol.* 1990; 39: 37–43.
22. Nowak D., Słodkowska J., Pietras T., et al. Ascorbic acid enhances the decrease in peroxidase activity in inflamed tissues in mice. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1993; 41: 321–326.
 23. Pirozynski M., Nowak D., Pirozynska E., et al. Zastosowanie donosowej aerozolowej immunoterapii w przewlekłym zapaleniu oskrzeli. *Postepy Aerozoloterapii* 1994; 2: 117–123.
 24. Puigdollers J.M., Rodes Serna G., Hernandez Del Rey I., et al. Stimulation de la production d'immunoglobulines chez l'homme par l'administration orale d'un lysat bacterien. *Respiration* 1980; 40: 141–149.
 25. Repine J.E., Fox R.B., Berger E.M., Harada R.N. Effect of staphylococcal iron contnet on the killing of *Staphylococcus aureus* by polymorphonuclear leukocytes. *Infect. and Immun.* 1981; 32: 407–410.
 26. Rice W.G., Kinkade J.M., Parmley R.T. High resolution of heterogeneity among human neutrophil granules: physical, biochemical, and ultrastructural properties of isolated fractions. *Blood* 1986; 68: 541–555.
 27. Ruch W., Cooper P.H., Baggiolini M. Assay of H₂O₂ production by macrophages and neutrophils with homovanillic acid and horse-radish peroxidase. *J. Immunol. Meth.* 1983; 63: 347–357.
 28. Van Zyl J.M., Bassom K, Van Der Val B.J. The oxyferrous adduct of myeloperoxidase (compound III) and its reactivity with chloride. *S. Afr. J. Sci.* 1990; 86: 199–203.
 29. Welbourn C.R.B., Goldman G., Paterson I.S., et al. Neutrophil elastase and oxygen radicals: synergism in lung injury after hindlimb ischemia. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: 1852–1856.
 30. Winterbourn C.C. Myeloperoxidase as an effective inhibitor of hydroxyl radical production, implications for the oxidative reactions of neutrophils. *J. Clin. Unvest.* 1986; 78: 545–550.
 31. Xinogalos S., Duratsos D., Varonos D. Clinical effectiveness of broncho-vaxom (BV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Immunother.* 1993; 2: 135–142.

Поступила 26.02.01.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК 616.248-085.234

Е.Н.Калманова, З.Р.Айсанов

ФОРАДИЛ И ЕГО МЕСТО В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

FORADIL AND ITS PLACE IN BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

E.N.Kalmanova, Z.R.Aisanov

Summary

Today formoterol fumarat (Foradil) is the most well-known long-acting β_2 -agonist worldwide. This review discusses characteristic features of the active substance, its comparison with other β_2 -agonists and its delivery as well. Specific pharmacologic characteristics of the drug are viewed to determine its place in the modern spectrum of antiasthmatic and bronchodilating medications. Study results demonstrating unique pharmacologic properties of formoterol are given: high effectiveness together with high β_2 -selectivity; high intrinsic activity; rapid starting the action; the effect duration. An intermediate lipophylity hypothesis is reported to explain the unique combination of formoterol pharmacologic properties compared with clear lipophylic agents, such as salmeterol.

Recent data evidence that formoterol (Foradil) is the most optimal and universal (in terms of the action rate and duration) bronchodilating drug which can be used as symptomatic means in mild bronchial asthma patients and as the first-line therapy for asthma control and nighttime attacks prevention, and as a preventing drug for bronchospasm development caused by different triggers. A joined application of the formoterol and inhaled medications is proved to be the most effective combination and is recommended by the majority of modern guidelines for severe asthma management.

Резюме

Формотерола фумарат в форме Форадил является самым распространенным и хорошо изученным пролонгированным β_2 -агонистом, представленным сегодня на мировом фармацевтическом рынке. В настоящем обзоре обсуждены особенности как самого активного вещества, так и его сравнение с другими β_2 -агонистами, а также сравнительный анализ средств доставки. Для того, чтобы определить место препарата в современном спектре антиастматических и бронходилатационных средств, рассмотрены его специфические характеристики как препарата, являющегося представителем своего класса. Приведены данные исследований, демонстрирующих уникальное сочетание фармакологических свойств формотерола: высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью; высокая внутренняя активность; быстрое начало действия; продолжительность эффекта. Изложена гипотеза промежуточной липо-

фильности, объясняющая уникальность сочетания фармакологических свойств формотерола по сравнению с чисто липофильными агентами, такими как сальметерол.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что формотерол (Форадил) является наиболее оптимальным и универсальным (с точки зрения скорости и продолжительности действия) бронхорасширяющим препаратом, который может применяться и как симптоматическое средство у больных бронхиальной астмой легкого течения, и как препарат первой линии для контроля течения заболевания и предотвращения ночных приступов бронхиальной астмы, а также в качестве профилактического средства для предотвращения бронхоспазма, вызванного различными триггерами. Сочетанное применение препарата с ингаляционными средствами признано наиболее эффективной комбинацией в большинстве современных руководств по лечению тяжелой бронхиальной астмы.

Стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (или β_2 -агонисты) занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы последние три десятилетия. С появлением длительно действующих β -адренергических стимуляторов их стали традиционно классифицировать по длительности действия. Это отражено в руководствах по лечению бронхиальной астмы, которые рекомендуют использовать короткодействующие β_2 -агонисты в качестве препаратов облегчающих симптомы бронхиальной астмы, а препараты длительного действия в качестве контролирующей терапии у больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени [40,56]. В последние годы, однако, стало известно, что и пролонгированные β_2 -агонисты значительно различаются по своим фармакологическим свойствам, и эта разница определяет клиническую активность β_2 -агонистов.

Если вернуться немного назад и рассмотреть эволюцию β_2 -агонистов в историческом аспекте, то изопреналин был первым короткодействующим β_2 -агонистом, внедренным в конце 40-х годов, который использовали для облегчения симптомов бронхиальной астмы, в виде дозированного ингалятора под давлением. Однако в конце 60-х годов в результате внедрения и использования лекарственных форм с содержанием высоких доз активных веществ увеличилась смертность при бронхиальной астме в целом ряде стран (Англия, Австралия, Новая Зеландия) [17,38,46].

Начиная с 70-х годов наиболее широко известны и применяемыми становятся β_2 -агонисты короткого действия, такие как сальбутамол. Хотя большинство руководств по лечению бронхиальной астмы рекомендует использовать β_2 -агонисты короткого действия только как препарат для облегчения симптомов (*rescue medication*), в восьмидесятые годы широкое распространение получило применение этих препаратов в качестве регулярной терапии (4 раза в день). Во многих исследованиях тех лет показано, что такой регулярный прием сопровождался снижением количества ингаляций по требованию и возрастанием пиковой экспираторной скорости [1,9,37,43]. После появления сальбутамола возникло большое количество других β_2 -агонистов короткого действия (в частности, тербуталин и фенотерол).

Однако позже были опубликованы данные, что использование высоких доз этих препаратов может

иметь крайне негативные последствия. Так, например, применение повышенных доз фенотерола в Новой Зеландии привело в 70-х годах к возникновению второй эпидемии смертности больных бронхиальной астмой [17,38,46].

Таким образом, появилась острая потребность в появлении нового класса препаратов, свободных от недостатков, которые присущи препаратам короткого действия и обладающих доказанным противовоспалительным и протективным действием на дыхательные пути. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлены два таких препарата: формотерола фумарат и сальметерола ксинафоат. Формотерола фумарат существуют в двух лекарственных формах (средствах доставки): Турбухалер (Окис) и Аэролайзер (Форадил). В настоящем обзоре будут обсуждены особенности как самого активного вещества, его сравнение с другими β_2 -агонистами, так и вышеупомянутых средств доставки. Для того, чтобы определить место препарата в современном спектре антиастматических и бронходилатационных средств, необходимо также рассмотреть его специфические черты, как препарата, являющегося представителем своего класса.

Формотерола фумарат — это мощное формиламино-замещенное производное катехоламина, являющееся агонистом β_2 -рецепторов. Для препарата характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью;
- высокая внутренняя активность, что делает его сильным неполным агонистом (в отличие от изопреналина — полного агониста, сальбутамола и сальметерола — слабых частичных или неполных агонистов);
- быстрое начало действия (в течение 3 минут);
- продолжительность эффекта (более 12 часов).

Высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -селективностью подтвердилась в экспериментальных исследованиях, в которых были показаны кардиостимулирующий и релаксирующий гладкие мышцы эффекты, характеризующие препарат как β_2 -селективный адренергический стимулятор [23,24]. Также была показана способность формотерола достоверно ингибировать появление астмаподобных симп-

томов, вызванных гистаминовым или метахолиновым аэрозолями при очень низких дозах [16,18,27,51].

Как пероральная, так и ингаляционная формы активного ингредиента формотерола fumarата с лактозой (неактивный компонент в Аэролайзере) были проведены через расширенную программу преclinical испытаний на безопасность. Системный эффект при назначении максимальных ингаляционных доз при проведении длительных исследований оказался минимальным для этого класса препаратов [35].

В исследованиях на животных и человеке формотерола fumarат показал способность быстро и практически полностью абсорбироваться и метаболизироваться, преимущественно прямым связыванием с глюкуроновой кислотой. Системная биодоступность повышалась линейно пропорционально нарастанию ингалируемой дозы от 12 до 96 мг [2]. Формотерол на 61–64% связывается с плазменными протеинами *in vitro*, что свидетельствует о низкой способности к межлекарственному взаимодействию на этом уровне [23,24,53].

Для формотерола характерна двухфазная элиминация, о чем свидетельствовали данные исследования его кинетики в плазме и экскреции с мочой [2,3]. Количество формотерола, присутствующего в кровяном русле после его использования, повышается пропорционально дозе у взрослых и у детей с бронхиальной астмой, а также у пациентов, страдающих ХОБЛ. Накопление формотерола в плазме после 12 недель регулярного использования (12–24 мкг 2 раза в день) незначительно и одинаково во всех группах пациентов. Фармакокинетика устойчивого состояния формотерола может прогнозироваться на основании данных однократной дозы у здоровых добровольцев и показывает отсутствие ауто-индуцирования и угнетения метаболизма [2].

Чтобы эффекты формотерола как β_2 -агониста были более понятны, необходимо вспомнить, что β_2 -адренергические рецепторы человека относятся к G-протеинсодержащим рецепторам и активируются аденилатциклазой. Этот энзим ответствен за превращение аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат, который активирует киназу А. В своем активном состоянии протеинкиназа А отвечает за широкий спектр действия — на гладкую мускулатуру, включая гиперполяризацию, снижение внутриклеточного кальция, активацию кальциево-натриевых каналов. Главный результат всех этих реакций — расслабление гладкой мускулатуры, что в легких проявляется в виде бронходилатации [26]. Другие эффекты β_2 -агонистов проявляются в снижении проницаемости сосудов и отека, увеличении частоты колебаний ресничек (приводящих к увеличению мукоцилиарного клиренса), протективном эффекте по отношению к неспецифическим бронхоконстрикторным стимулам, таким, как гистамин, метахолин, аденозин [43]. Их потенциальные противовоспалительные свойства подтверждаются также способностью подавлять выброс медиаторов тучными клетками *in vitro* [62].

Бета-рецепторы в большом количестве присутствуют в гладкомышечных клетках респираторного тракта. Однако количество рецепторов в бронхах астматиков больше, чем у здоровых. В нормальных бронхах рецепторы непосредственно располагаются на эпителиальных, гладкомышечных и нервных клетках. В бронхах астматиков рецепторы располагаются на макрофагах и других клетках воспаления, включая лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки [24,39].

Говоря о фармакологических различиях формотерола от другого пролонгированного β_2 -агониста — сальметерола, необходимо прежде всего отметить, что они принадлежат к различным химическим классам: формотерол — дериват фенилэтанолamina, в то время как сальметерол — это салигенин, структурно напоминающий салбутамол. Эта разница в химической структуре обуславливает существенные различия во взаимодействии с рецепторами и в биофизических свойствах и определяет клинический профиль этих двух препаратов.

Сродство β_2 -агонистов к одноименным рецепторам вызывает их структурные изменения, приводя к возрастанию цАМФ и активации протеинкиназы А, которая вызывает каскад химических реакций, приводящих к релаксации гладкой мускулатуры. Формотерол действует как полный агонист β_2 -адренорецепторов и имеет более высокую внутреннюю активность, чем сальметерол [60,61].

В противоположность этому сродство сальметерола к рецепторам почти необратимо, и сальметерол действует как антагонист β_2 -рецепторов под действием различных условий: например, в исследованиях *in vitro* было показано, что он блокирует ответ гладкой мускулатуры бронхов человека на действие β_2 -агонистов короткого действия [23,26]. Клиническая значимость этого явления будет рассмотрена ниже и она не может быть недооценена в клинических ситуациях, предусматривающих сочетанный прием длительного- и короткодействующих адrenomиметиков [42].

Очень важно для понимания различий в эффективности ингаляционных β_2 -агонистов рассмотреть механизмы их взаимодействия с клеточной мембраной и β_2 -рецепторами человека. Диффузионная микрокинетическая теория предполагает, что длительность действия β_2 -агонистов в большей степени зависит от их липофильности и взаимодействия с клеточной мембраной. В соответствии с этой теорией, короткодействующие агенты, такие как салбутамол, являясь гидрофильными, присутствуют в высокой концентрации в водной фазе дыхательных путей после ингаляции, более быстро проникают через ткани и достигают уровня гладкой мускулатуры и β_2 -рецепторов. В результате они действуют быстро и продолжительность действия у них очень короткая [1].

Механизм действия формотерола на уровне тканей и рецепторов значительно отличается от действия β_2 -агонистов короткого действия. Anderson с соавт. [1]

предположили, что именно липофильность является тем важным фактором, объясняющим, почему формотерол вследствие своей уникальной промежуточной липофильности достигает рецептора, используя оба механизма одновременно, действуя и как быстрый агент, т.е. немедленно, и в то же время не теряет длительности действия. Т.е. формотерол начинает свое действие непосредственно после ингаляции и эффект его действия продолжительный. Кроме того при последующих ингаляциях формотерола, пенетрация препарата в клеточную мембрану приводит к высокой и пролонгированной концентрации его в легких, и только небольшая часть достигает β -рецепторов других органов и тканей. Этим объясняется низкая системная активность формотерола и ее непродолжительность, продемонстрированная в ранее проведенных клинических исследованиях [45]. Напротив, липофильные агенты, такие как сальметерол, первоначально проникают в липофильную клеточную мембрану, а затем диффундируют через этот слой к рецептору. Именно поэтому, хотя и действие этих агентов продолжительно, но наступает оно значительно медленнее.

Очень важным свойством, определяющим соотношение терапевтической эффективности и побочных влияний, является β_2 -адренергическая селективность. Идеальными β_2 -агонистами могли бы считаться те препараты, которые бы вызвали максимальный бронходилатационный эффект и минимальные побочные реакции (которые возникают из-за одновременной стимуляции α - и β -рецепторов). В большинстве случаев активность в отношении β_2 -рецепторов не ведет к развитию побочных эффектов, хотя полностью и не исключает риск их появления. Дело в том, что β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, особенно в левом желудочке, в правом предсердии, где они представляют 26% всех рецепторов. Их стимуляция вызывает различные побочные реакции, включая тахикардию, трепетание предсердий и ишемию миокарда. 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 Q-T, что предрасполагает к развитию сердечной аритмии. Стимуляция β_2 -рецепторов скелетной мускулатуры вызывает тремор [43].

Неселективные адренергические агенты короткого действия и более длительно действующие селективные β_2 -агонисты сходны по своей структуре, поскольку все имеют бензольное кольцо. Большая селективность формотерола объясняется увеличением массы боковой альфа-углеродной цепочки.

Существуют механизмы действия, благодаря которым формотерол может влиять на процессы воспаления, на которые не влияют такие мощные противовоспалительные препараты, как ингаляционные кортикостероиды. Формотерол может существенно по-

давливать экссудацию плазмы в дыхательных путях, вызванную гистамином, в то время как стероиды демонстрируют относительно небольшой подавляющий эффект при этой модели воспаления [25,62]. Кроме того, показано, что формотерол ингибирует высвобождение нейропептидов из сенсорных нервов, вовлеченных в нейрогенное воспаление. Он также проявляет более высокий протективный эффект при цАМФ-индуцированной бронхоконстрикции, чем при бронхоконстрикции, вызванной гистамином, что подтверждает более сильное влияние формотерола на тучные клетки, чем сальметерола [12,42]. Имеет место также взаимодействие между β_2 -агонистами и стероидами на молекулярном уровне, что в результате потенцирует эффекты стероидов β_2 -агонистами [62].

Глюкокортикостероидные рецепторы могут непосредственно активироваться β_2 -агонистами [2]. Недавно описана способность формотерола увеличивать ядерную локализацию глюкокортикостероидных рецепторов [25]. Другим фактором, который может улучшать контроль бронхиальной астмы при сочетании назначении β_2 -агонистами, является их возможный цитопротективный эффект, который может быть важным фактором в предотвращении обострения бронхиальной астмы, вызванной бактериальной или вирусной инфекцией [16].

Хорошо известно, что регулярное назначение ингаляционных β_2 -агонистов приводит к развитию толерантности и проявляется снижением чувствительности к их небронходилатирующим эффектам (тремор, тахикардия, увеличения интервала Q-T, гипокалиемия, гипергликемия) [4,30,43].

Толерантность, определяемая как снижение чувствительности, которая развивается, когда рецепторы повторно подвергаются воздействию стимуляторов, развивается в течение дней и недель. Этот феномен необходимо отличать от тахифилаксии, которая развивается быстро и не относится к рецепторным феноменам [6].

Возможно, другим проявлением толерантности является снижение бронхопротективного эффекта к бронхоконстрикторным стимулам, таким как метахолин, гистамин, аденозин, монофосфат, аллерген, холодный воздух, физическая нагрузка [10,18,52,57].

Обоснование применения Аэролайзера

Большинство адреномиметиков как короткого, так и длительного действия назначаются в виде ингаляционных форм. Вещества, назначаемые через дозированные аэрозольные ингаляторы (MDI), составляют более 70% содержания рынка β -агонистов, в то время как растворы для небулайзерной терапии составляют 15% [45]. Поскольку хлорофлуорокарбон, входящие в состав MDI, оказывают повреждающее воздействие на озоновый слой атмосферы, в последнее время возрастает количество β_2 -агонистов в виде сухой пудры для ингаляций. Применение перораль-

ных форм (таблетки, сироп) ведет к более низкой β_2 -селективности, и в настоящее время эти формы используются относительно нечасто и составляют менее 10% рынка средств доставки [45].

Ингаляция — наиболее предпочтительный путь доставки любого антиастматического препарата, поскольку позволяет увеличить доставку лекарства к месту его прямого воздействия, минимизировать системное влияние и избежать побочных эффектов. Доставка может осуществляться с помощью устройств для ингаляции сухой пудры, дозируемых аэрозольных ингаляторов и небулайзеров. Для эффективной доставки препарата с помощью дозируемых аэрозольных ингаляторов необходима координация ингаляции с приведением в действие ингалятора. Порошковые ингаляторы приводятся в действие вдохом пациента, и инспираторного усиления обычно бывает достаточно для оптимальной доставки лекарства [45].

Порошок формотерола fumarата для ингаляций был впервые представлен на рынок в лекарственной форме Форадил в 1990 г. в Швейцарии [13,29]. Этот препарат был одобрен для лечения обратимой болезни дыхательных путей у взрослых и детей в более чем 60 странах. Показано, что ингаляционный формотерол обладает уникальным клиническим профилем, комбинируя свойства короткого и длительного действия. В результате формотерол может применяться как препарат для облегчения симптомов бронхиальной астмы (т.е. по требованию), так и выполнять роль препарата, контролирующего симптомы бронхиальной астмы, у тех пациентов, у которых течение заболевания не контролируется применением только ингаляционных кортикостероидов [2].

Расширенные клинические исследования по изучению эффективности и безопасности формотерола, назначаемого через Аэролайзер, показали, что препарат, доставляемый с помощью данного дозирующего устройства в дозе 12 или 24 мкг 2 раза в день, эффективен в качестве поддерживающей антиастматической терапии [13]. В другом исследовании эффективность и безопасность формотерола через Аэролайзер была подтверждена в качестве дополнительной терапии у детей-астматиков, получавших ингаляционные стероиды. Также формотерол в Аэролайзере показал себя более эффективным, чем ипратропиум бромид и пролонгированный теофиллин по его воздействию на респираторную функцию и качество жизни, и более безопасным, чем теофиллин [49].

Аэролайзер, являясь устройством с низким сопротивлением, имеет определенные преимущества перед другими ингаляторами с более высоким сопротивлением. При проведении сравнительного исследования с одним из лучших на сегодняшний день средств доставки — Турбухалером была показана одинаковая клиническая эффективность этих двух форм, однако Аэролайзер был признан пациентами как более легкий и удобный в обращении, что отражалось на ком-

плаентности пациентов (т.е. готовности следовать врачебным рекомендациям) [13,29].

Большое количество исследований *in vitro* и *in vivo* на животных моделях, проведенных для исследования фармакологических свойств формотерола, подтвердили высокую селективность препарата. Поэтому, как и ожидалось, кардиостимулирующий эффект и релаксирующее воздействие на гладкую мускулатуру наблюдались при концентрациях разного порядка [26,39]. В противоположность сальбутамолу и сальметеролу, являющимися слабыми частичными агонистами, формотерол демонстрировал более сильное бронходилатирующее действие, чем сальбутамол, при ингибировании астмаподобных симптомов, индуцированных метахолином и гистамином [57]. Это достигалось при очень низких дозах и эффект продолжался по меньшей мере в течение 10 часов. Формотерол также подавлял пассивные кожные анафилактические реакции, ослаблял отек, индуцированный субстанцией Р (предположительно за счет прямого воздействия на сосуды дыхательных путей) [5,7,14].

Формотерол отличается также по эффективности (максимально достижимому эффекту) от других β_2 -агонистов. Было показано, что сальметерол и сальбутамол, являясь частичными агонистами и проявляя внутреннюю активность на уровне β_2 -рецепторов, не обладают способностью полностью расслаблять гладкие мышцы при тяжелой обструкции, в сравнении с формотеролом [23,26,39].

При проведении рандомизированного, двойного слепого исследования у больных с бронхиальной астмой было показано, что высокая доза формотерола вызывает больший протективный эффект при бронхоконстрикции, вызванной метахолином, чем сальметерол [48,51]. Максимальный бронхопротективный эффект сальметерола в дозе 250 мкг проявлялся в том, что доза метахолина, необходимая для достижения бронхоконстрикторного ответа почти удваивалась. Однако этот эффект не возрастал при дальнейшем увеличении дозы до 500 мкг. В противоположность этому дозозависимый протективный эффект формотерола приводил к увеличению дозы метахолина в 4,7 раза и максимальное действие не достигалось даже при дозе формотерола 120 мкг.

Более высокая бронхопротективная эффективность формотерола по сравнению с сальметеролом сочетается с меньшей выраженностью побочных эффектов. Так, например, тремор в некоторых случаях может появляться только при высоких дозах формотерола — 120 мкг [43].

Исследования на изолированных человеческих бронхах показали, что формотерол как релаксант приблизительно в 107 раз сильнее сальметерола, в 323 — альбутерола и в 209 раз — изопроterenолола [3,28]. Это проявляется в очень высоком связывающем аффинитете формотерола по отношению к β_2 -рецепторам [36]. Влияние формотерола на исходный то-

нус гладких мышц бронхов у человека и ацетилхолининдуцированную констрикцию ниже, чем у полных агонистов — изопротеренола и адреналина, но выше, чем у салигеноновых дериватов — сальбутамола (альбутерола) и сальметерола. Последние полностью не релаксируют бронхи, даже при исходном тоне. Исследования на морских свинках показали, что могут быть молекулярные механизмы, объясняющие эти наблюдения. Хотя формотерол и сальметерол показали сопоставимую селективность к β_2 -адренорецепторам, тем не менее, большая пропорция этих рецепторов находилась в высокоафинном состоянии в присутствии формотерола, чем в присутствии сальметерола. Другие отличия от сальметерола заключаются в том, что формотерол — это скорее конкурентный, чем неконкурентный антагонист и имеет значительно более быстрое начало действия. При эквивалентно эффективных концентрациях половинное время максимальной релаксации трахеи морской свинки составляло: для ормотерола — 1,7 мин, альбутерола — 0,8 мин и сальметерола — 17,6 мин [26].

В исследованиях на спазмированных человеческих бронхах *in vitro* было показано, что формотерол не обладает антагонистическим действием по отношению к короткодействующим β_2 -агонистам и существенно не влияет на их эффекты [34, 53].

Формотерол также продемонстрировал выраженный релаксирующий эффект на гладкую мускулатуру трахей у морских свинок. Степень максимального расслабляющего действия формотерола на сокращения, индуцированные карбахолом, была сопоставима с таковой, вызванной изопротеренолом, тербуталином и фенотеролом [18,48,51].

Регулярное использование формотерола у пациентов, принимающих ингаляционные кортикостероиды, не сопровождалось ухудшением контроля заболевания. Более того, в группах, получавших формотерол, отмечалось снижение частоты как легких, так и тяжелых обострений, по сравнению с группой получавших только ингаляционные стероиды, как в низких (200 мкг в день), так и в высоких (800 мкг в день) дозах [47].

Для исследования безопасности сравнивалось влияние формотерола (12 и 24 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо в простом слепом перекрестном исследовании у 12 пациентов, имевших в анамнезе нарушения сердечного ритма и гипоксемию ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.). Предшествующие данные из той же клиники [8] показали, что формотерол в дозе 24 мкг вызывает приблизительно такой же бронходилатирующий эффект, как и сальметерол в дозе 50 мкг у больных ХОБЛ с кривой доза-ответ для формотерола в диапазоне 12–36 мкг и отсутствием дозозависимого эффекта для сальметерола в дозе выше 50 мкг.

Существуют также некоторые важные фармакологические различия между этими двумя препаратами, документированные как *in vitro*, так и во время исследований на пациентах. Первое — это то, что формотерол обладает значительно более быстрым нача-

лом действия по сравнению с сальметеролом, что было показано как на препаратах гладких мышц [23,24], так и у пациентов-астматиков [45,61]. Второе — исследования, проведенные на изолированных мышечных препаратах как экспериментальных животных, так и людей показали, что сальметерол менее эффективен, чем формотерол, т.к. он является частичным агонистом. Например, сильно сокращенная гладкая мышца расслабляется в большей степени, если к препарату добавляется формотерол, чем сальметерол [23]. Очень важно то, что частичные агонисты обладают способностью вести себя как относительные блокаторы рецепторов в присутствии агентов, обладающих близкой или большей эффективностью и внутренней активностью, что было показано *in vitro* для сальметерола по отношению к сальбутамолу и формотеролу [26,53]. Формотерол, в свою очередь, не показывает этих свойств, что еще раз подтверждает, что именно сальметерол, а не формотерол ведет себя как частичный β_2 -агонист в данных условиях эксперимента. Эта относительно более низкая эффективность сальметерола в сравнении с формотеролом была подтверждена также и в клинике у больных бронхиальной астмой [61]. Было показано, что формотерол оказывает дозозависимое протективное действие на бронхиальную гиперреактивность при метахолиновом тесте больше, чем сальметерол, который продемонстрировал меньшую дозозависимость и более слабый протективный эффект [16,51]. Большая эффективность формотерола, по сравнению с сальметеролом, подтверждает, что последний является неполным (частичным) агонистом дыхательных путей человека *in vivo*.

Оба препарата показывали примерно одинаковое изменение показателей объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, или FEV₁). Однако увеличение доз обоих препаратов не приводило к повышению показателей ОФВ₁, что свидетельствовало об отсутствии дозозависимого эффекта на кривую поток-объем [23,24]. Известно, что исходный уровень ОФВ₁ является важным фактором, определяющим бронхиальную гипервосприимчивость [17,18]. Очень важным в этом исследовании было как раз то, что исходные показатели ОФВ₁ в обеих группах были одинаковы и не могли оказывать влияния на разницу бронхоконстрикторного эффекта по показателю пороговой дозы, вызывающей 20% падение ОФВ₁ (PD20). Таким образом, эта разница может быть объяснена только разной фармакологической эффективностью препаратов, а не исходной легочной функцией.

Разница в протективном действии между двумя препаратами оставляла более двух удвоений доз. Эта разница существенна, так как изменение гипервосприимчивости на одну удвоенную дозу существенно отражается на симптоматике бронхиальной астмы [20]. Поэтому разница между двумя препаратами представляется физиологически существенной.

Механизм, лежащим в основе протекции при метахолининдуцированной бронхоконстрикции β_2 -адреномиметиком, является в целом функциональный антагонизм [23]. Повышение дозы любого β_2 -агониста повышает внутриклеточный уровень цАМФ, приводя к ослаблению гладкой мускулатуры. Таким образом, вероятно, в этих экспериментах высокие дозы формотерола приводили к большему повышению уровня внутриклеточного цАМФ, по сравнению с сальметеролом.

На сегодняшний день не существует убедительных данных, что более выраженный бронходилатирующий эффект формотерола сопровождается более частыми и интенсивными побочными эффектами. Не было выявлено достоверных различий между формотеролом и другими препаратами этого ряда по их влиянию на частоту сердечных сокращений, интервал Q-T и аритмогенному действию [29,30].

В клинике формотерол и сальметерол рекомендуются для регулярной терапии в дозах до 48 и 200 мкг, соответственно. В связи с этим интересным представляются также данные Rabe и соавт. [14], в которых сравнивались эффекты формотерола в дозе 24 мкг и сальметерола — 100 мкг, т.е. сопоставлялись половина рекомендуемой дозы для формотерола и полная рекомендуемая доза для сальметерола. Несмотря на это, терапевтическая эффективность этих препаратов и их протективное действие достоверно не отличались.

Специфическими клиническими областями применения формотерола как полного β -агониста могут быть следующие. Первое — в субпопуляции пациентов, которые находят формотерол более эффективным, чем другие β_2 -агонисты [31]. Второе — у пациентов, которые используют одновременно два β -адренергических ингалятора, так как известно, что частичный агонист может подавлять эффекты агониста, обладающего большей внутренней активностью [11].

Подводя итоги всему вышеизложенному, следует подчеркнуть, что на сегодняшний день формотерол (Форадил) является наиболее оптимальным и универсальным (с точки зрения скорости и продолжительности действия) бронхорасширяющим препаратом. Так как эффект препарата наступает немедленно, он может применяться как симптоматическое средство у больных бронхиальной астмой легкого течения. Продолжительность действия и противовоспалительный эффект делают возможным применение формотерола как препарата первой линии для контроля течения заболевания и предотвращения ночных приступов астмы. Благодаря бронхопротективному эффекту препарат может использоваться в качестве профилактического средства для предотвращения бронхоспазма, вызванного различными факторами (аллергены, физическая нагрузка, холод и др.). И, наконец, вследствие способности формотерола усиливать противовоспалительный эффект кортикостероидов, их комбинация признана наиболее эффективной в большинстве современных руководств по лечению тяжелой астмы. Таким образом, Форадил (как оптимальная лекарст-

венная форма формотерола) может применяться практически в любой клинической ситуации у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? Eur. Respir. J. 1994; 7: 569–578.
2. 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; 52: 2145–2160.
3. Arvidsson P., Larsson S., Lufdahl C.G. et al. Formoterol, a new long-acting bronchodilator for inhalation. Eur. Respir. J. 1989; 2: 25–30.
4. Bhagat R., Kaira S., Swystun V.A., Cockcroft D.W. Rapid onset of tolerance to the broncho-protective effect of salmeterol. 1995; 108: 1235–1239.
5. Bhagat R., Swystun V.A., Cockcroft D.W. Salbutamol-induced increased airway responsiveness to allergen and reduced protection versus methacholine: dose response. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 97: 47–52.
6. Booth H., Bish R., Walters J. et al. Salmeterol tachyphylaxis in steroid treated asthmatic subjects. Thorax 1996; 51: 1100–1104.
7. Boulet L.P., Cartier A., Thompson N.C. et al. Asthma and increases in non-allergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. J. Allergy Clin. Immunol. 1983; 71: 399–406.
8. Cazzola M., Matera M.G., Santangelo G. et al. Salmeterol and formoterol in partially irreversible severe chronic obstructive pulmonary disease: dose-response study. Respir. Med. 1995; 89: 357–362.
9. Cockcroft D.W., McPharland C.P., Britto S.A., Swystun V.A. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. Lancet. 1993; 342: 833–836.
10. Cockcroft D.W., Killian D.N., Mellon J.J.A., Hargreave F.E. Bronchial reactivity to histamine: a method and clinical survey. Clin. Allergy. 1977; 7: 235–243.
11. Derom E.Y., Pauwels R.A. Time course of bronchodilating effect of inhaled formoterol, a potent and long-acting sympathomimetic. Thorax. 1992; 47: 30–33.
12. Derom E.Y., Pauwels R.A., Van der Straeten M.E.F. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours. J. Allergy Clin. Immunol. 1992; 89: 811–815.
13. Di Bartolito C.G., Gonzalez J.G., Ruggieri M.P. et al. Evaluation of the effectiveness and acceptability of Foradil[®] Aerolizer[™] and Oxis Turbuhaler[®] in asthmatics. In: Program and abstracts of the 96th International conference of the American thoracic society. Toronto, Ontario, Canada; 2000. Session A21.
14. Djukanovic R., Feather I., Gratziou C. et al. Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on inflammatory cells and asthma symptoms. Thorax 1996; 51: 575–581.
15. Esmailpour N., Hogger P., Rabe K.F. et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum in vivo. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1496–1499.
16. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Delia Doppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/OD1 Study Group. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 427–435.
17. Grainger J., Woodman K., Pearce N. et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981–7: a further case-control study. Thorax. 1991; 46: 105–111.
18. Gronnerod T.A., Hamre H.S., Oepen G., von Berg A. Protective effect of single doses of formoterol Turbuhaler[®] 4.5 ug and 9 ug in children with exercise-induced broncho-constriction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159(S3, pt2): A858.
19. Hacki M.A., Hinz G.W., Medici T.C. Clinical experience over five years of daily therapy with formoterol in patients with bronchial asthma. Clin. Drug Invest. 1997; 14: 165–174.

20. *Ind P., Boszormeny Nagy G., Pietinalho A. et al.* Formoterol, 4.5 ng, used as-needed via Turbuhaler was as safe and well tolerated as terbutaline 0.5 mg. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(suppl.30): 148s.
21. *Inman M.D., Hamilton A.L., Kerstjens H.A.M. et al.* The utility of methacholine airway responsiveness measurements in evaluating anti-asthma drugs. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: 342-348.
22. *Jadad A.R., Molier M., Browman G.P. et al.* Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *Br. Med. J.* 2000; 320: 537-540.
23. *Jeppsson A.B., Köllström B.L., B. Waldeck.* Studies on the interaction between formoterol and salmeterol in guinea-pig trachea in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 1992; 71: 272-277.
24. *Köllström B.L., Sjöberg J., Waldeck B.* The interaction between salmeterol and β_2 -adrenoceptor agonists with higher efficacy on guinea-pig trachea and human bronchus in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 113: 687-692.
25. *Kips K.C., O'Connor B.J., Inman K. 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: 996-1001.
26. *Lindén, A., Bergendal A., Ullman A. et al.* Salmeterol, formoterol, and salbutamol in the isolated guinea-pig trachea: differences in maximum relaxant effect and potency but not in functional antagonism. *Thorax* . 1993; 48: 547-553.
27. *Lipworth B., Tan S., Devlin M. et al.* Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against, methacholine. *Am. J. Med.* 1998; 104: 431-438.
28. *Lufdahl C.-G., Svedmyr N.* Formoterol fumarate, a new β_2 adrenoceptor agonist. *Allergy.* 1989; 44: 264-271.
29. *Lütvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al.* Similar bronchodilation with formoterol delivered by Aerolizer or Turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999; 6: 412-416.
30. *Lötvall J., Persson G., Larsson P., et al.* Tolerability of inhaled high doses of formoterol and salbutamol in asthmatic patients maintained on twice daily formoterol 12 micrograms (9 micrograms delivered). *Eur. Respir. J.* 1997; 10(suppl.25): 103s.
31. *Lötvall J., Inman M., O'Byrne P.M.* Measurement of airway hyperresponsiveness: new considerations. *Thorax.* 1998; 53: 419-424.
32. *Maconochie J.G., Forster J.K.* Dose-response study with high-dose inhaled salmeterol in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 342-345.
33. *Madolepszy J., Boszormeny Nagy G., Brander R., Larsson P.* Formoterol 90 mg via Turbuhaler was safe in patients with acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1998; 12(Suppl.28): 323s.
34. *Maesen F.P.V., Smeets J.J., Gubbels H.L.L., Zweers P.G.M.A.* Bronchodilator effect of inhaled formoterol vs salbutamol over 12 hours. *Chest* 1990; 97:590-594.
35. *Maesen F.P.V., Costongs R., Smeets J.J. et al.* The effect of maximal doses of formoterol and salbutamol from a metered dose inhaler on pulse rates, ECG, and serum potassium concentrations. *Ibid.* 1991; 99: 1367-1373.
36. *Mak J.C., Grandordy B., Barnes P.J.* High affinity [3 H] formoterol binding sites in lung: characterization and autoradiographic mapping. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 269: 35-41.
37. *Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al.* Long- and short-adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 583-588.
38. *Mullen M., Mullen B., Carey M.* The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytical integration of case-control studies. *JAMA.* 1993; 270: 1842-1845.
39. *Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al.* Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur Respir J.* 1994; 7: 914-920.
40. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, World Health Organization. Global initiative for asthma. Pocket guide for asthma management. Bethesda: NIH/NHLBI, 1998. publication number 96-3659B.
41. *Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J.* Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: A190.
42. *Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J.* Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. *Ibid.* 1999; 159: 1786-1790.
43. *O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J.* Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled β_2 -agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204-1208.
44. *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: 244-249.
45. *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: 2484-2489.
46. *Pearce N., Beasley R., Crane J. et al.* End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet.* 1995; 345: 41-44.
47. *Pauwels R.A., Lufdahl C.G., Postma D.S. et al.* Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1405-1411.
48. *Politiek M.J., Boorsma M., Aalbers R.* Comparison of formoterol, salbutamol and salmeterol in methacholine-induced severe bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 988-992.
49. *Postma D.S., Lufdahl C.G., Tattersfield A. et al.* Formoterol used on demand improves quality of life in patients with asthma. *Ibid* 14(suppl.30): 4s.
50. *Rabe K.F., Jürres R., Nowak D. 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; 147: 1436-1441.
51. *Ramsdale E.H., Otis J., Kline P.A. et al.* Prolonged protection against methacholine-induced bronchoconstriction by the inhaled β_2 -agonist formoterol. *Ibid* 1991; 143: 998-1001.
52. *Ryan G., Latimer K.M., Dolovich J., Hargreave F.E.* Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator and airway calibre. *Thorax.* 1982; 37: 423-439.
53. *Smyth E.T., Pavord I.D., Wong C.S. et al.* Interaction and dose equivalence of salbutamol and salmeterol in patients with asthma. *Br. Med. J.* 1993; 306: 543-545.
54. *Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer P.H. et al.* Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(suppl.16): 53-83.
55. *Tattersfield A., Lufdahl C.G., Postma D.S. et al.* On demand treatment: comparison of formoterol and terbutaline in moderate asthma. *Ibid.* 1999; 14(suppl.30): 4s.
56. The British Guidelines on Asthma Management. *Thorax.* 1997; 52(suppl.1) 1-20.
57. *Tokuyama K., Lotvall J., Lufdahl C.G. et al.* Inhaled formoterol inhibits histamine-induced airflow obstruction and airway microvascular leakage. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 193: 35-39.
58. *Torphy T.J., Rinard G.A., Rietow M.G., Mayer G.E.* Functional antagonism in canine tracheal smooth muscle: inhibition by methacholine of the mechanical and biochemical responses to isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 227: 694-699.
59. *Ullman A., Svedmyr N.* Salmeterol, a new long-acting inhaled β_2 -adrenoceptor agonist: comparison with salbutamol in asthmatic patients. *Thorax.* 1990; 43: 998-1001.
60. *Ulrik C.S., Kok-Jensen A.* Different bronchodilating effect of salmeterol and formoterol in an adult asthmatic. *Eur Respir J.* 1994; 7: 1003-1005.
61. *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. *Ibid.* 1996; 9: 1684-1688.
62. *Wallin A., Sandstrom T., Soderberg M. et al.* The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 79-86.
63. *Yates D.H., Sussman H.S., Shaw M. et al.* Regular formoterol treatment in mild asthma: effect on bronchial responsiveness during and after treatment. *Ibid.* 1995; 152: 1170-1174.

Поступила 13.03.01.