

- сии: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-I). *Клин. Микробиол. и антимикроб. Химиотер.* 2002; 4 (3): 267–277.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
  4. *Amsden G.W., Amankwa K.* Pneumococcal resistance: The treatment challenge. *Ann Pharmacother.* 2001; 35 (4): 480–488.
  5. *Bartlett J.G. et al.* Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31 (2): 347–382.
  6. *Bartlett J.G.* Respiratory tract infections. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
  7. *Brown P.D., Lerner S.A.* Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352: 1295–1302.
  8. *Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al.* Comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 1999; 5: 724–732.
  9. Centers for Disease Control and Prevention. Premature deaths, monthly mortality and monthly physician contact: United States. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 1997; 46: 556.
  10. *Davis R., Bryson H.* Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47: 677–700.
  11. *File T.M., Segreti J., Dunbar L. et al.* A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997; 41 (9): 1965–1972.
  12. *Gleason P.P., Kapoor W.N., Lave J.R. et al.* Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia. *J.A.M.A.* 1997; 278: 32–39.
  13. *Marrie T.J.* Community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18: 501–515.
  14. *Mommeja-Marin H., Carbon C.* What is the place of fluoroquinolones in the treatment of community-acquired respiratory tract infections? *Drugs* 1999; 57( 6): 851–853.
  15. *Ruis-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A. et al.* Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 1999; 106: 385–390.

Поступила 16.07.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248--53.2-085.234

*Н.А.Геппе, В.С.Мальшев, А.В.Карпушкина, Е.А.Быховец*

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОЛИТИКОВ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

ММА им. И.М.Сеченова

EFFICACY OF QUICK-ACTING BRONCHODILATORS IN BRONCHIAL ASTHMA CHILDREN

*N.A.Geppe, V.S.Malyshev, A.V.Karpushkina, E.A.Bykhovets*

### Summary

A randomized open study was performed to compare bronchodilating activity of formoterol (Foradyl) and salbutamol in 48 children aged 5 to 12 yrs with exacerbation of moderate bronchial asthma. The efficacy was evaluated within first 30 min and subsequent 8 to 10 hrs using FVC, FEV<sub>1</sub>, PEF values and bronchophonographic parameters. Formoterol was found to possess the bronchodilating effect rising equally but keeping longer than that of salbutamol. This fact allows to use formoterol as urgent therapy in mild and moderate bronchial obstruction.

### Резюме

Проведено рандомизированное открытое исследование бронхолитической активности формотерола (форадил) в сравнении с сальбутамолом у 48 детей 5–12 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой (обострение). Эффективность оценивалась в течение первых 30 мин и последующих 8–10 ч по данным ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ и показателям бронхофонографии. Показано, что формотерол обладает сходным по скорости появления бронхолитическим эффектом и более продолжительным, чем у сальбутамола, что позволяет использовать его для неотложной терапии при легких и среднетяжелых проявлениях бронхиальной обструкции.

В терапии бронхиальной астмы выделяют 2 основные группы препаратов: контролирующие течение бронхиальной астмы (БА) (ингаляционные кортико-

стероиды, кромоны, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, антиаллергические, пролонгированные бронхолитики) и симптоматические, облегчающие

состояние больного [11]. В качестве симптоматических препаратов наиболее активно применяются у детей  $\beta_2$ -адреностимуляторы ( $\beta_2$ -АС).

В зависимости от начала действия  $\beta_2$ -АС разделяются на быстродействующие (1–3 мин) и бронхолитики с медленным началом действия (20 мин) и по продолжительности действия быстродействующие препараты делятся на бронхолитики короткого (4–6 ч) и длительного действия (8–12 ч) (таблица) [11].

Быстродействующие  $\beta_2$ -агонисты рекомендуется использовать как по необходимости, при легкой интермиттирующей и персистирующей БА у детей, так и для длительного регулярного приема в сочетании с кортикостероидной терапией [11]. В соответствии с современными рекомендациями длительного действия  $\beta_2$ -агонисты рекомендуется применять для достижения лучшего контроля БА и предупреждения обострений совместно с ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) при отсутствии эффекта от средних доз иГКС. Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты в настоящее время рекомендованы также для регулярного использования 2 раза в день в сочетании с низкой дозой ингаляционных кортикостероидов. Доказанный синергизм действия иГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия позволяет контролировать заболевание без увеличения дозы иГКС.

Исследование фармакокинетики однократной ингаляции формотерола 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) [4]. Вместе с тем при использовании дозированного аэрозольного ингалятора в дыхательные пути обычно попадает не более 15% от ингаляционной дозы, а примерно 80% проглатывается и всасывается из желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в то же время отмечается проявление максимального бронхолитического эффекта формотерола [9]. Формотерол действует на центральные и периферические дыхательные пути, бронхолитическое действие формотерола продолжается  $11,1 \pm 2,3$  ч [8].

К особенностям современных противоастматических препаратов относится разнообразие ингаляционных устройств. В настоящее время все большее распространение получают порошковые ингаляционные формы, которые не содержат фреона, негативно влияющего на окружающую среду. Порошковые ингаляторы активируются вдохом, что увеличивает поступление лекарственного вещества в легкие, улучшая эффективность лечения и снижая риск побочных эффектов.

До настоящего времени точно не определены возможности применения порошковых ингаляторов у детей, особенно раннего возраста. Ограничением у детей считаются трудности с эффективным вдохом, особенно при приступе БА.

## Материалы и методы

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование бронхолитического эффекта сальбутамола и формотерола у 48 детей 5–12 лет с БА средней тяжести с легкими ( $n=28$ ) и среднетяжелыми ( $n=20$ ) проявлениями бронхиальной обструкции (в соответствии с критериями Национальной программы) [3]. Учитывались быстрота и выраженность бронхолитического эффекта, его продолжительность. Обострение БА возникало в основном вследствие ОРВИ (36), после контакта с аллергенами (4), без четко определенной причины (8). К моменту обследования больные получали иГКС (12), кромоны (28), не получали превентивной терапии 8 детей. По возрасту дети распределились следующим образом: 5–7 лет — 12 детей, 8–12 лет — 36 детей. Рандомизация проводилась по очередности по мере обращения на 2 группы по 24 человека. В 1-й группе детям назначали формотерол в порошковом ингаляторе — аэролайзер (форадил) (12 мкг), во 2-й группе — ингаляции сальбутамола (200 мкг) в дозирующем аэрозольном ингаляторе.

Средний возраст детей в 1-й группе составил  $8,06 \pm 1,2$  года, во 2-й группе —  $8,5 \pm 1,4$  года. В соответствии с критериями включения ОФВ<sub>1</sub> составлял >60%, прирост ОФВ<sub>1</sub> в бронхолитическом тесте не менее 12%. Исходные показатели ОФВ<sub>1</sub> в 1-й группе составили  $72,3 \pm 5,2$ , во 2-й группе —  $68 \pm 7,4$ , ФЖЕЛ  $83,7 \pm 7,6$  и  $85,6 \pm 6,6\%$  от должного соответственно.

Устройство для доставки формотерола (форадил) — аэролайзер активируемый дыханием. Капсула (одна доза, сухая пудра) помещается в аэролайзер, прокалывается сдавливанием кнопок по бокам устройства. Во время вдоха поток воздуха приподнимает капсулу и вращает ее, порошок освобождается и смешивается с воздухом. При этом соблюдаются принцип контроля за дозой, невозможность передозировки, ребенок слышит звук вращения капсулы во время ингаляции, вкус лактозы дает уверенность поступлении лекарства, также как зрительная проверка опустошения капсулы. Инспираторный поток воз-

Таблица

### Классификация $\beta_2$ -агонистов

Начало действия	Длительность действия	
	короткое	длительное
Быстрое	Фенотерол Сальбутамол Тербуталин	Формотерол
Медленное		Сальметерол

духа из активируемых дыханием ингаляторов зависит от его резистентности потоку. По сравнению с другими устройствами резистентность у аэролайзера низкая, что особенно важно для детей, у которых инспираторный поток слабый вследствие нарушений легочной функции [14]. Исследования у детей 6–11 лет показали, что почти все дети, включая с тяжелой астмой, могли генерировать инспираторный поток 60 л/мин.

До, через 15 мин после ингаляции бронхолитика анализировались ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>. У 18 детей спирография проведена также через 6 ч после ингаляции бронхолитика (у 10 детей в 1-й группе, 8 детей во 2-й группе). Всем детям проводилась пикфлоуметрия (ПСВ в л/мин) до ингаляции бронхолитика, через 5, 10, 15, 20, 30 мин, 2 ч после ингаляции бронхолитика и далее каждые 2 ч, в последующие 8–10 ч (в дневнике регистрировались лучшие данные ПСВ из 3 попыток).

Всем детям проведена бронхофонография. В основе метода лежит анализ временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов регистрируемых во время респираторного цикла. При изменении диаметра бронхов возникающие нарушения бронхиальной проходимости приводят к образованию турбулентных воздушных потоков и как следствие к появлению низко- и высокочастотных акустических феноменов, регистрируемых при дыхании на аппаратно-диагностическом комплексе *Pattern*. Программа *Pattern* включает визуализацию результатов регистрации и расчет количественных характеристик показателей работы дыхания. Регистрация дыхательных шумов осуществляется с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот от 100 до 12 600 Гц. Результаты компьютерной обработки графически отображаются на экране компьютера в виде семейства кривых получивших название паттерн дыхания [2]. Так как запись паттерна дыхания производится при спокойном дыхании, в течение короткого промежутка времени (4–10 с) исследование проводится до спирографии, требующей специального экспираторного маневра. Чувствительный элемент датчика вместе с загубником помещаются в рот и направлены в сторону гортани.

Полученные в 3-мерном изображении фонореспираграммы (дыхательные шумы) представлены в трех акустических диапазонах (низкочастотном 100–1200 Гц, среднем 1201–5000 Гц и высокочастотном >5000 Гц). В данном исследовании анализировалась как общая, так и высокочастотная часть акустического паттерна, так как обструктивные изменения бронхолегочной системы сопровождаются возникновением специфического акустического феномена — появлением достоверных диагностических признаков (волновые колебания) на относительно высоких частотах (выше 5000 Гц) [1,2].

Перед началом исследования все дети были проинструктированы как пользоваться дозирующим аэ-

розольным ингалятором и аэролайзером, проверена техника ингаляции.

Показано, что практически все дети совершали ошибки при использовании дозирующего аэрозольного ингалятора. К наиболее частым относились: быстрый резкий вместо продолжительного плавного вдох аэрозоля; неправильное положение головы с наклоном вниз, тогда как подбородок должен быть приподнят для лучшего поступления препарата в дыхательные пути, более 70% детей не задерживали дыхание после ингаляции препарата.

Никто из больных рандомизированных в группу до настоящего исследования не пользовался аэролайзером. Обучение занимало не более 5 мин, в результате все дети в том числе 5–6 лет правильно и легко выполняли ингаляцию.

### Результаты исследования

Исследование выраженности бронхолитического действия 12 мкг форадила в порошковом ингаляторе аэролайзер по сравнению с 200 мкг салбутамола в дозирующем аэрозольном ингаляторе у детей 5–12 лет показало достоверный прирост ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ в обеих группах. Не было достоверных отличий в приросте показателей ФВД в группе детей, получивших салбутамола и форадил, форадил давал такой же рост показателей, как и салбутамола. Через 6 ч исследование, проведенное у части больных, показало, что сохраняется нормальная проходимость бронхов у детей, получивших форадил, и несколько снизилась у детей, получивших салбутамола, хотя были выше, чем исходные данные (рис.1).

При мониторинге ПСВ скорости наступления и длительности бронхолитического эффекта достоверный прирост показателей отмечался уже через 5 мин после ингаляции и максимальными значениями были через 15–20 мин. Не выявлено достоверной разницы в скорости и выраженности бронхолитического эффекта между двумя группами (рис.2). Мони-

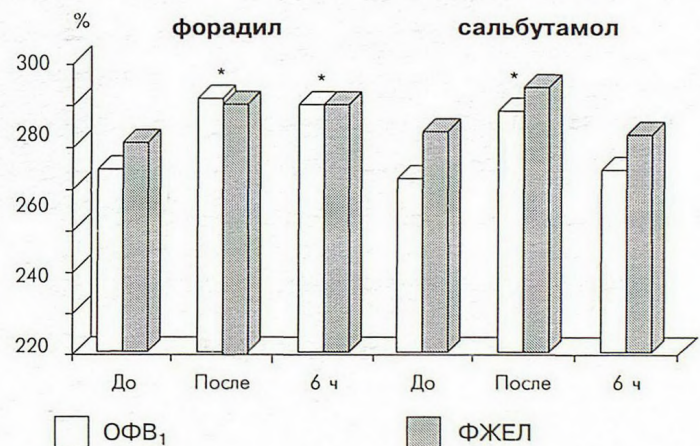


Рис.1. Показатели ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ (в % от должного) у детей со средне-тяжелой БА 5–12 лет до и через 15–20 мин после ингаляции бронхолитики (12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола).

\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными.

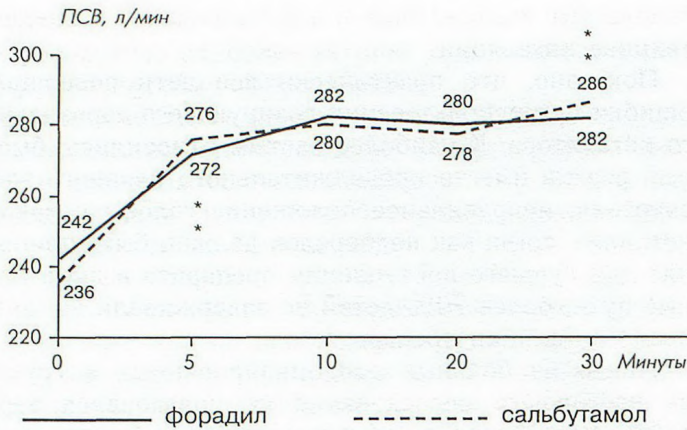


Рис.2. Динамика ПСВ у детей 5-12 лет со среднетяжелой БА после ингаляции 12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола в течение 20 мин.

\*  $p < 0,001$ .



Рис.3. Динамика ПСВ у детей 5-12 лет со среднетяжелой БА после ингаляции 12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола в течение 10 ч.

\*  $p < 0,001$ .

торирование ПСВ в течение 10 ч показало, что в группе детей, ингалировавших салбутамол, бронхолитический эффект препарата заканчивался через 6 ч, достигая к этому времени практически исходного уровня. У детей, получивших формотерол, бронхолитический эффект сохранялся в течение 8-10 ч, после которых отмечено некоторое снижение ПСВ, но превышающее исходные показатели (рис.3).

По данным БФГ после ингаляции быстродействующих бронхолитиков эффективно уменьшались показатели работы дыхания, как в общей так и в высокочастотной части спектра. Как показано ранее [1,2], динамика показателей в высокочастотной части спектра паттерна свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости за счет уменьшения бронхиальной обструкции с исчезновением высокочастотных колебаний (рис.4).

При повторном исследовании через 10 ч у детей, ингалировавших форадил, показатели работы оставались на низком, близком к нормальному, уровне, тогда как у детей, ингалировавших салбутамол, бронхиальная проходимость ухудшалась.

У детей с БА для выбора терапии необходимо проведение диагностического обследования, которое включает подробный сбор анамнеза и тщательное физикальное обследование. Некоторые симптомы, такие как периодичность обострений, ночные приступы, сезонность (связь со временем года), провоцирующая роль контакта с аллергенами, важны как для постановки диагноза, так и для решения о тяжести заболевания. В тех случаях, когда это возможно, определение ФВД позволяет дать более объективную оценку. При окончательном определении тяжести болезни нужно принимать во внимание эффективность от проводимой в соответствии с алгоритмом терапии. У взрослых и большинства детей старше 5 лет эффективность терапии оценивается по результатам повторного измерения максимального потока на выходе (пикфлоуметрия) и, безусловно, до и после введения бронходилататора.

Эффективность диагностики, несомненно, будет повышена, если использовать в этих целях комплексную методику, основанную на совместном рассмотрении паттерна дыхания и параметров ФВД. Характеристики акустического паттерна являются лишь частью дифференциальной диагностики бронхолегочной патологии. Сочетание же данных акустического паттерна со скоростными и временными параметрами ФВД дает более полную картину вентиляционных нарушений у больных с БА.

Появление длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов привело к пересмотру положения места бронхолитиков в лечении БА. Первоначально пролонгированные бронхолитики использовали для стабилизации состояния детей и взрослых больных БА и предотвращения развития ночных приступов удушья. Было показано, что регулярный прием формотерола в течение 1 года снижает частоту и тяжесть обострений БА



Рис.4. Показатели БФГ у детей со среднетяжелой БА 5-12 лет до и через 20 мин после ингаляции бронхолитика (12 мкг форадила или 200 мкг салбутамола).

\*  $p < 0,05$ .

[5]. Открытое 12-месячное исследование 12 и 24 мкг формотерола дважды в день показало, что симптомы БА отсутствовали 76% дней и 81% ночей [19]. В этом же исследовании было подтверждено отсутствие необходимости в  $\beta$ -агонистах короткого действия на фоне лечения формотеролом.

В современных протоколах лечения БА пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты рекомендуются для длительного приема у больных с БА различной степени тяжести как самостоятельно по необходимости, так и в комбинации с противовоспалительными профилактическими ингаляционными средствами, ингаляционными кортикостероидами и кромонами [5,13,10].

Формотерол относится к полным агонистам  $\beta_2$ -рецепторов с быстрым и продолжительным действием, что связано с особенностями концентрации в тканях, и также имеет быстрое начало действия благодаря прямой стимуляции рецепторов. Быстрота наступления эффекта бронходилатации при приеме формотерола сходна с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия, что подтверждается также нашими данными.

Обострения БА у детей сопровождаются нарушениями ВФД с явлениями выраженного или скрытого бронхоспазма, бронхиальной гиперреактивности. Клиническая картина характеризуется появлением одышки, кашля, приступов удушья при небольшой физической нагрузке, играх, смехе, плаче. Нередко приступы кашля, удушья возникают в ночное время. В таких ситуациях наряду с базисной противовоспалительной терапией больные активно используют бронхолитические препараты для облегчения своего состояния. Следует отметить, что детский возраст характеризуется высокой двигательной активностью, которая является неотъемлемой составляющей нормального развития. У 60–80% детей отмечается бронхоспазм физической нагрузкой (БФН), который может возникать как в процессе выполнения нагрузки, так и после нее, что препятствует нормальной физической активности детей, их развитию, занятиям спортом. Наряду с провоцирующим действием интенсивной физической нагрузки проявления БФН может вызывать подъем по лестнице, подвижные игры, вдыхание холодного воздуха. Сравнение возможностей протекции против БФН формотеролом, сальметеролом и тербуталином в течение 60 мин показало, что бронхоконстрикция на фоне препаратов не различается: формотерол обеспечивает несколько большую бронходилатацию, чем сальметерол [18]. В двойном слепом исследовании формотерол (12 мкг) достоверно предотвращал бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой в течение 12 ч, что позволяет выполнять нормальную соответствующую возрасту физическую нагрузку [6].

Бронхолитические препараты для облегчения состояния, как у маленьких детей, так и более старших, применяются нередко с помощью родителей или других людей и основаны на их опыте и уверенности в правильности проведения симптоматической терапии. Поскольку у детей усиление физической

активности нередко происходит спонтанно, это требует продолжительной бронхопротекции. Родители и больные дети должны быть уверены в защите бронхов от случайной спастической реакции на какой-либо провоцирующий фактор, особенно в случае нестабильного течения заболевания или недавно перенесенного обострения. В этой ситуации использование быстро и продолжительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (формотерол) может быть весьма полезным. Например, детям дошкольного и школьного возраста препарат дается дома, что позволяет полностью покрывать период социальной активности и физической активности во время игр.

Пролонгированные препараты рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания, как дополнительная терапия больным с БА, у которых заболевание плохо контролируется низкими и умеренными дозами иГКС [11,20]. Мнения относительно целесообразности длительного применения пролонгированных симпатомиметиков достаточно противоречивы.

Пролонгированные препараты рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания, как дополнительная терапия больным с БА, у которых заболевание плохо контролируется низкими и умеренными дозами иГКС [11,20].

Несмотря на имеющуюся информацию о скорости наступления бронхолитического эффекта, защитном действии, использование формотерола "по требованию" в острой ситуации подвергается обсуждению. Дальнейшие усилия направлены на то, чтобы убедиться, что формотерол в дополнение к очень полезному эффекту длительной бронходилатации может также служить, как препарат неотложной терапии в случае острого бронхоспазма.

В результате сравнительного изучения было показано, что формотерол в течение 12 ч после приема проявляет не меньший бронходилатирующий эффект, чем сальбутамол на максимуме своего действия, и через 3–4 ч после приема формотерол оказывается значительно более активным по сравнению с сальбутамолом [16], не препятствует релаксации, вызываемой  $\beta_2$ -агонистами короткого действия [15].

Сравнение эффективности формотерола, сальбутамола и сальметерола у взрослых больных с БА различной степени тяжести показало, что формотерол оказывает такой же по скорости эффект, как сальбутамол, через 5 мин: максимальный эффект у формотерола был несколько выше, чем у сальбутамола и сальметерола. Это позволило авторам считать, что формотерол наряду с его качеством пролонгированного  $\beta_2$ -агониста, позволяющего осуществлять длительную защиту от бронхоконстрикции особенно в ночное время, может быть использован как эффективный препарат для неотложной терапии для немедленного облегчения симптомов астмы [12]. По нашим данным комплексное исследование как при

спокойном дыхании (бронхофонография), так и форсированном выдохе (спирография) бронхолитический эффект формотерола сходен с салбутамолом, но продолжается в 2–2,5 раза дольше — 10–12 ч.

Клинические данные об эффективности и безопасности формотерола у детей разного возраста ограничены. У детей 5–12 лет по всему миру проведено более 10 исследований формотерола. Очень важно, чтобы режимы дозирования для детей определялись из независимых клинических исследований, а не простым переносом на более низкий уровень данных, полученных у взрослых. Формотерол в дозе 12 мкг в течение 8–10 ч давал стойкий положительный эффект у детей 5–12 лет. В течение наблюдения детей не ограничивали в физической активности, при этом показатели ПСВ оставались на стабильном уровне.

На фоне длительного приема формотерола (до 15 мес) показана сравнимая эффективность 12 или 24 мкг 2 раза в день и дополнительная польза дозы 48 мкг/сут в подгруппе детей с более нестабильным и тяжелым течением заболвания [17]. Не выявлено возникновения толерантности  $\beta$ -адренорецепторов и развития гиперреактивности бронхов после отмены препарата.

Известно, что выполнение врачебных рекомендаций частично зависит от количества назначаемых ингаляций в течение дня, следовательно 1–2-разовое назначение формотерола имеет очевидные преимущества.

Наше исследование показало, что дети дошкольного возраста без каких-либо трудностей могут эффективно пользоваться порошковым ингалятором — аэролайзер, в котором отсутствуют пропелленты. Независимо от возраста при умеренных нарушениях бронхиальной проходимости лекарство попадает в дыхательные пути при вдохе, детям нравился вкус препарата. Показана хорошая переносимость формотерола при применении у детей с отсутствием реакции сердечно-сосудистой системы и других клинически значимых побочных эффектов (тремор, головная боль, головокружение, тошнота).

Таким образом, быстрое наступление эффекта после ингаляции формотерола, по нашему мнению, позволяет использовать препарат при умеренных проявлениях бронхиальной обструкции совместно с кромоном и ИГКС, способствует эффективному контролю бронхиальной проходимости в течение 10–12 ч.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Генне Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 5: 29–33.
2. Малышев В.С., Каганов С.Ю., Медведев В. Т., Ардашникова С.Н. Способ диагностики дыхательных шумов, обусловлен-

ных бронхолегочной патологией у детей. Пат. РФ № 5062396.

3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.; 1997.
4. Anderson G.P. Formoterol: pharmacology, molecular basis of agonism and mechanism of long duration of a highly potent and selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist bronchodilator. Life Sci. 1992; 52: 2145–2160.
5. Bensch G., Berger W.E., Blochin B. et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 180–189.
6. Bronsky E.A., Yegen U., Ching Ming Yeh et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm. Ibid. 407–412.
7. 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.
8. Corvaja E., Giacobbe C., Ggirdino G. Bronchial response to salbutamol versus formoterol assessed by respiratory impedance (abstract). Allergy 1996; 51 (suppl.70): 79.
9. 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.
10. FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/ODI Study group. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 427–435.
11. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report issued 1995 and revised 2002. Adapted from National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication № 02-3659 2002.
12. Grembale R.D., Pelaia G., Naty S. et al. Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. Pulmonary Pharm. Ther. 2002; 15: 463–466.
13. Lofdahl C.G., Chung K.F. Long-acting  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. Eur. Respir. J. 1991; 4: 218–226.
14. Meakin B.J., Diamond P.D. Bricanyl Turbohaler, Serevent Accuhaler Foradil Aerolizer: comparative drug delivery. Thorax 1996; 51 (suppl.3): A73.
15. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-acting  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists interactions in human contracted bronchi Eur. Respir. J. 1998; 11: 583–588.
16. 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.
17. Pearlman D.S., Kottakis J., Till D. et al. Formoterol delivered via a dry powder inhaler (Aerolizer): results from long-term clinical trials in children. Curr. Med. Res. Opin. 2002; 18 (8): 445–455.
18. Richter K., Janicki S., Jorres R.A. et al. Acute protection against-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. Eur. Respir. J. 2002; 19: 865–871.
19. Stelmach I., Gorski P., Jerzyska J. et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 67–73.
20. Van Graafeiland B. National asthma education and prevention program. Nurse Pract. 2002; 27 (suppl.1): 7–12.

Поступила 16.07.03