

# Фармакодинамика и нежелательные эффекты ингаляционных $\beta_2$ -агонистов

⇒ Н.Б. Лазарева\*, А.И. Карлов\*\*, А.Г. Абросимов\*, В.В. Архипов\*, \*\*

\* Кафедра клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова

\*\* Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Росздравнадзора

Современные (селективные)  $\beta_2$ -агонисты — одна из наиболее часто используемых в пульмонологии групп препаратов. Первым адреностимулятором, который стали применять у больных **бронхиальной астмой** (БА) в начале XX века, стал адреналин. Высокая частота **нежелательных эффектов** (НЭ), включая опасные для жизни больных аритмии и ишемию миокарда, потребовала создания селективных препаратов с ингаляционным путем введения. В середине 1940-х годов в клинической практике появляется селективный в отношении  $\beta$ -адренорецепторов изопреналин, а в начале 1970-х годов —  $\beta_2$ -селективный препарат салбутамола. Создание следующего поколения препаратов шло по пути увеличения продолжительности бронхолитического действия (формотерол, салметерол).

## Роль полиморфизмов $\beta_2$ -адренорецепторов

Терапевтические эффекты  $\beta_2$ -агонистов реализуются через взаимодействие с трансмембранными  **$\beta_2$ -адренорецепторами** (АР). Рецептор представляет собой полипептидную цепочку из нескольких сотен аминокислотных остатков. Структура, отвечающая за взаимодействие с  $\beta$ -агонистом, располагается на наружной поверхности клетки. Внутри клетки рецепторы связаны с регуляторными G-протеинами различных типов. G-протеины взаимодействуют с аденилатциклазой, которая отвечает за

синтез вторичного посредника — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [1].

Мутации, приводящие к появлению **однонуклеотидных полиморфизмов структуры  $\beta_2$ -АР**, теоретически могут влиять на эффективность и безопасность  $\beta_2$ -агонистов. В настоящее время выявлены и описаны 9 однонуклеотидных полиморфизмов  $\beta_2$ -АР. В 5 из них мутации приводят к синонимичным заменам и не влияют на структуру рецептора, а в остальных 4 случаях полиморфизм обуславливает замены аминокислот в положениях 16 (Arg/Gly), 27 (Gln/Glu), 34 (Val/Met) и 164 (Thr/Ile). Частота отдельных полиморфизмов  $\beta_2$ -АР приведена в таблице.

Следует оговориться, что все известные полиморфизмы не затрагивают непосредственно активную область  $\beta_2$ -АР, отвечающую за контакт с агонистом, а также участки рецептора, связанные с G-протеином [2]. Несмотря на это ответ на ингаляцию салбутамола у гетерозигот 16Arg/Gly и гомозигот 16Gly/Gly значимо ниже, чем у го-

Частота отдельных полиморфизмов  $\beta_2$ -АР

| Замена аминокислоты | Распространенность мутации у людей различных рас, % |             |           |
|---------------------|-----------------------------------------------------|-------------|-----------|
|                     | европеоидная                                        | африканская | азиатская |
| Gly16Arg            | 51–66                                               | 51          | 41        |
| Gln27Glu            | 35                                                  | 21          | 7         |
| Val34Met            | <1                                                  | Н.д.*       | Н.д.      |
| Thr164Ile           | 5                                                   | Н.д.        | Н.д.      |

\* Нет данных.

мозигот 16Arg/Arg [3]. В другом исследовании [4] гомозиготы 16Arg/Arg и 16Gly/Gly не отличались по степени ответа на ингаляции сальбутамола, назначавшиеся по потребности, однако при регулярном приеме препарата у гомозигот 16Arg/Arg отмечалось быстрое ослабление ответа на сальбутамол. Более выраженная десенситизация  $\beta_2$ -АР по отношению к сальбутамолу у гомозигот 16Arg/Arg была отмечена и в более поздних исследованиях [5]. Таким образом, даже если не затрагивается напрямую активная область рецептора, может ограничиваться терапевтическое действие  $\beta_2$ -агонистов.

С другой стороны, полиморфизм  $\beta_2$ -АР может противоположным образом влиять на взаимодействие различных  $\beta_2$ -агонистов с рецептором. Гомозиготы 16Arg/Arg отвечали на сальбутамол хуже, чем гомозиготы 16Gly/Gly, но при назначении салметерола ситуация была обратной — лучший ответ на салметерол отмечался именно у лиц с генотипом 16Arg/Arg [6].

Возможно, что назначение **глюкокортикостероидов (ГКС)** также оказывает влияние на взаимодействие салметерола с полиморфными рецепторами. У гомозигот 16Arg/Arg при назначении салметерола его эффект быстро уменьшался, но если одновременно больные получали **ингаляционные ГКС (ИГКС)**, то в первые недели терапии салметеролом у них отмечались более высокие показатели спирометрии, чем у гомозигот 16Gly/Gly, хотя в дальнейшем (примерно с 10-й недели лечения) у больных с генотипом 16Gly/Gly эти показатели становились выше, чем у гомозигот 16Arg/Arg [7].

Полиморфизм  $\beta_2$ -АР не только влияет на эффективность терапии  $\beta_2$ -агонистами, но и может приводить к более тяжелому течению БА. Исследование однонуклеотидных полиморфизмов  $\beta_2$ -АР в положении 16 и 27 у 546 детей и подростков с БА показало, что гомозиготы 16Arg/Arg имели в 2 раза более высокий риск обострений в течение 6 мес

по сравнению с гомозиготами 16Gly/Gly (относительный риск 2,05,  $p = 0,01$ ) [8]. Повышенный риск обострений у гомозигот 16Arg/Arg наблюдался при любом лечении, но у больных, получавших салметерол, различие было особенно значительным (относительный риск 3,4,  $p = 0,022$ ). Полиморфизм Glu27Gln не влиял на частоту обострений БА.

Интенсивная стимуляция  $\beta$ -АР приводит к торможению передачи сигнала (десенситизации), интернированию рецепторов (уменьшению их числа на поверхности клеточной мембраны), а в дальнейшем и к прекращению синтеза новых рецепторов (“down”-регуляции). В основе десенситизации рецепторов лежит фосфорилирование цитоплазматических участков рецептора цАМФ-зависимыми протеинкиназами [9]. Десенситизация снижает ответ на применение  $\beta_2$ -агонистов: на 38–40% после 2 нед приема формотерола и существенно больше (на 54%) — после аналогичного курса салметерола [10]. Вскоре после прекращения стимуляции  $\beta$ -АР происходит сравнительно быстрое (в течение нескольких часов) восстановление их активности, но в случае “down”-регуляции на восстановление нормальной плотности рецепторов на поверхности клеток может потребоваться несколько суток.

Назначение ГКС позволяет быстрее (в течение часа) восстановить активность  $\beta$ -АР [11]. Кроме того, при приеме ГКС развитие толерантности к действию  $\beta_2$ -агонистов **длительного действия (ДД)** не зависит от генотипа  $\beta_2$ -АР [12]. В ходе исследования COMPASS у 16% из 2220 больных БА, получавших фиксированную комбинацию формотерола и будесонида, был выявлен генотип 16Arg/Arg, но эти пациенты не отличались от больных с генотипом 16Gly/Gly по среднему времени до возникновения первого обострения БА, выраженности симптомов заболевания и показателям спирометрии [13, 14].

## Нежелательные эффекты $\beta_2$ -агонистов

Большинство НЭ  $\beta_2$ -агонистов определяется взаимодействием с  $\beta_2$ -адренорецепторами миокарда (на долю этих рецепторов приходится до 30%, а у больных с хронической сердечной недостаточностью — до 50% от общего числа  $\beta$ -АР) и кровеносных сосудов. Влияние  $\beta_2$ -агонистов на сердечно-сосудистую систему заключается в положительном хронотропном и инотропном действии на миокард, периферической вазодилатации (вплоть до коллапса), проаритмогенном действии (удлинение интервала QT), а также в снижении концентрации ионов калия и магния в плазме крови [15].

При адекватном уровне кислорода в крови  $\beta_2$ -агонисты безопасны даже в очень высоких дозах. Например, после назначения 3200 мкг фенотерола (что соответствует 32 разовым дозам) или 1600 мкг салбутамола (16 доз) не возникало клинически значимых нарушений ритма. Удлинение интервала QT<sub>c</sub> на 15–25% от исходного отмечалось только у 5% больных, а удлинения QT<sub>c</sub> >25% от исходного не происходило вообще [16]. Но в условиях гипоксии риск развития НЭ при использовании  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (КД) существенно увеличивается [17]. После назначения 800 мкг салбутамола общее периферическое сосудистое сопротивление у больных снижалось в среднем на 18%, а если при этом больной находился в состоянии гипоксии, то степень его снижения достигала 30%.

Эпидемиологические исследования показали, что использование  $\beta_2$ -агонистов может сопровождаться увеличением риска развития инфаркта миокарда (особенно у больных ишемической болезнью сердца и тех пациентов, которым  $\beta_2$ -агонисты назначаются впервые) [18]. В подгруппе больных, получавших одновременно с  $\beta_2$ -агонистами

$\beta$ -адреноблокаторы, риск развития острого коронарного синдрома оказался меньше, что подтверждает наличие у  $\beta_2$ -агонистов нежелательного влияния на миокард [19].

Помимо НЭ, характерных для всего класса  $\beta_2$ -агонистов, существует ряд дополнительных факторов риска, присущих отдельным препаратам, и прежде всего салметеролу. В отличие от другого  $\beta_2$ -агониста ДД — формотерола, салметерол является частичным агонистом  $\beta_2$ -АР [20], т.е. способен полноценно активировать лишь часть рецепторов, с которыми он взаимодействует. Если принять относительную внутреннюю активность изопrenalина за 100, то аналогичный показатель для формотерола составит 40, а для салметерола — 2. Из-за высокой плотности  $\beta_2$ -АР на поверхности клеток в обычных условиях различия в выраженности бронхолитического действия между полными и частичными агонистами незаметны [21], однако в условиях “down”-регуляции (например, у больных, не получающих ГКС) эффективность частичных  $\beta_2$ -агонистов может снижаться [22]. На практике это может приводить к тому, что на фоне физической нагрузки, контакта с аллергеном или действия других провоцирующих факторов у больных, постоянно использующих салметерол, внезапное ухудшение показателей спирометрии может оказаться более значительным, чем при применении полных  $\beta_2$ -агонистов [23–26].

Кроме того, по отношению к полным агонистам частичные агонисты могут выступать в качестве антагонистов [27]. Поэтому теоретически можно предполагать, что салметерол, обладающий свойствами частичного агониста  $\beta_2$ -АР, может выступать как антагонист по отношению к  $\beta_2$ -агонистам КД, используемым в качестве средства “скорой помощи” при обострениях БА [28]. Серия экспериментальных исследований, проведенных на изолирован-

ных бронхах морских свинок, подтвердила подобные свойства салметерола [29]. Сравнительное исследование антагонистических свойств формотерола и салметерола на фоне применения  $\beta_2$ -агонистов КД было проведено и на препаратах изолированных человеческих бронхов [30]. Предварительная обработка бронхов салметеролом требовала 2–8-кратного увеличения концентрации  $\beta_2$ -агониста КД, необходимой для достижения адекватного бронхорасширяющего эффекта. Подобный эффект не наблюдался при обработке бронхов формотеролом. Таким образом, *in vitro* салметерол, в отличие от формотерола, может выступать в качестве антагониста  $\beta_2$ -агонистов КД.

Чтобы ответить на вопрос о том, насколько различия в активности салметерола и формотерола значимы клинически, van Veen et al. провели сравнительное двойное слепое исследование, в котором оценивался ответ на применение разных доз  $\beta_2$ -агониста КД фенотерола (200–3200 мкг) у 23 больных БА, у которых бронхоспазм был спровоцирован метахолином [31]. До проведения теста больные в течение 2 нед получали формотерол, салметерол или плацебо. Результаты исследования свидетельствуют, что при применении салметерола развивается более выраженная толерантность к  $\beta_2$ -агонистам КД. Таким образом, длительное использование салметерола может ослаблять эффекты  $\beta_2$ -агонистов КД, что в некоторых случаях может представлять опасность для больных БА.

### Потенциальное влияние $\beta_2$ -агонистов на летальность

В конце 1990-х годов в распоряжении Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) оказались несколько отчетов о летальных исходах при использовании салметерола в

терапии больных БА. В результате в США было инициировано крупное многоцентровое плацебоконтролируемое **исследование SMART** (Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), изучавшее безопасность салметерола при его длительном использовании (6 мес) у 26 335 больных БА [32]. Исследование было досрочно приостановлено в связи с тем, что в группе больных, получавших салметерол, смертность оказалась существенно выше, чем в группе плацебо. Различия по частоте летальных исходов и угрожающих жизни осложнений БА между группами оказались значительными и статистически достоверными, причем у афроамериканцев риск летальных исходов был более высоким по сравнению с больными европеоидной расы. В целом использование салметерола приводило к 2–4-кратному увеличению относительного риска летального исхода вследствие БА и связанных с этим заболеванием состояний. При этом риск смерти от БА среди афроамериканцев, получавших салметерол, оказался почти в 2 раза выше, чем у лиц европеоидной расы, получавших салметерол, и в 7 раз выше по сравнению с больными, получавшими плацебо.

Более высокая смертность среди афроамериканцев может объясняться рядом факторов. Во-первых, это исходно более тяжелое течение БА в данной подгруппе больных. Во-вторых, среди афроамериканцев доля пациентов, использовавших ИГКС на момент начала исследования, оказалась ниже (38%), чем у белых (49%). Кроме того, в ходе исследования процент больных, получающих ИГКС, мог еще больше сократиться: ИГКС не относятся к числу популярных у больных препаратов, так как, в отличие от  $\beta_2$ -агонистов, они не оказывают немедленного и очевидного эффекта. Почти половина больных испытывает страх перед нежелательными эффектами ИГКС [33] и легко отказывается от приема этих препаратов. Одно из исследований показало, что средняя продолжительность

применения ИГКС больными персистирующей БА не превышает 150 дней в год [34].

Недостаточно активное применение ИГКС, по-видимому, является основной причиной высокой смертности больных в исследовании SMART. В частности, известно, что регулярное использование ИГКС предотвращает обострения БА [35] и существенно снижает смертность больных [36]. Кроме того, ИГКС препятствуют десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов при регулярном использовании  $\beta_2$ -агонистов [37, 38].

Исследования показали, что  $\beta_2$ -агонисты ДД неэффективны у больных, которые ранее не получали ИГКС [39], а международные рекомендации по терапии БА однозначно не поддерживают их использование у больных, которые не принимают ИГКС [40]. Эту же позицию разделяет FDA [41].

Результаты исследования SMART показали, что отсутствие базисной терапии ИГКС значительно повышает риск летального исхода при лечении салметеролом, в то время как при сочетанном использовании салметерола и ИГКС смертность достоверно не повышалась (в том числе и среди афроамериканцев).

Сегодня наряду с исследованием SMART мы располагаем данными **метаанализа Salpeter S.R. et al.**, в который включены 19 исследований  $\beta_2$ -агонистов ДД у больных БА (суммарно более 33 тыс. пациентов) [42]. В 8 из 19 исследований ИГКС получали более 75% участников, в 5 исследованиях — 50–75%, в 3 — 45–50% (в их числе исследование SMART), а еще в 3 работах доля больных, получавших ГКС, была неизвестна. В целом метаанализ показал, что использование любых  $\beta_2$ -агонистов ДД повышает относительный риск обострений БА, приводящих к госпитализации, в 2,6 раза, риск угрожающих жизни обострений БА — в 1,8 раза, риск смерти от БА — в 3,5 раза. Авторы провели отдельный анализ исследований, в которых ИГКС получало

более 75% больных (в среднем 90%). Оказалось, что прием ИГКС не оказывает значимого протективного эффекта: например, при сочетанном приеме ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов ДД относительный риск госпитализаций был в 2,1 раза выше, чем в группе плацебо, а при использовании только  $\beta_2$ -агонистов — в 2,6 раза выше.

Авторы метаанализа, экстраполируя полученные результаты на клиническую практику, приходят к выводу, что применение  $\beta_2$ -агонистов ДД может приводить к абсолютному увеличению смертности от БА на 0,06–0,07% за каждые 6 мес, что соответствует приблизительно 1 летальному исходу на 1000 человеко-лет. В 2004 г. салметерол в США получали около 3,5 млн. больных БА, следовательно, в соответствии с выводами метаанализа салметеролом должны быть обусловлены около 4000 из примерно 5000 всех летальных исходов от БА, ежегодно регистрируемых в США. Вместе с тем по данным FDA среди больных, получавших салметерол, за год было зарегистрировано только 1182 летальных исхода, которые врачам более или менее определенно могут связать с применением этого препарата [43]. Относительная частота летальных исходов у больных, получавших формотерол, оказалась примерно в 2 раза ниже, чем при использовании салметерола.

Метаанализ Salpeter S.R. et al. имеет ряд серьезных ограничений. Во-первых, точная оценка числа и причин летальных исходов была затруднена из-за отсутствия точной и доступной информации в большинстве проанализированных исследований. Во-вторых, вывод о том, что применение  $\beta_2$ -агонистов ДД увеличивает риск летального исхода, был сделан в основном по данным исследования SMART, изучавшего безопасность салметерола: из 33826 больных, включенных в метаанализ, 26335 были участниками исследования SMART. Результаты метаанализа Salpeter S.R. et al. вызвали публикацию серии критических за-

мечаний, сфокусированных на явных недостатках исследования. Большинство оппонентов указывали на то, что авторами были проанализированы клинические исследования, в которых проводилось сравнение эффективности  $\beta_2$ -агонистов ДД и плацебо, причем более 50% пациентов не получали базисной терапии ИГКС, тогда как во всем мире  $\beta_2$ -агонисты ДД назначаются в дополнение к терапии ИГКС.

Появление  $\beta_2$ -агонистов ДД положило начало новому этапу в фармакотерапии БА за счет обеспечения длительного периода бронходилатации. Данный класс препаратов не обладает способностью уменьшать выраженность воспалительного процесса в бронхах и, как следствие, по эффективности значительно уступает ИГКС, поэтому использование  $\beta_2$ -агонистов ДД рекомендуется пациентам, у которых монотерапия ИГКС не позволила добиться адекватного контроля БА [44]. Большинство проведенных клинических исследований показало, что добавление  $\beta_2$ -агонистов ДД к стандартной терапии БА позволяет лучше контролировать симптомы заболевания [45, 46]. С другой стороны, ряд исследований показывает, что использование одного из препаратов этой группы — салметерола — может приводить к двукратному увеличению частоты тяжелых обострений БА, требующих обращения за неотложной медицинской помощью, и четырехкратному увеличению риска летального исхода по сравнению с плацебо. Отрицательное влияние  $\beta_2$ -агонистов ДД было подтверждено в метаанализе (в выполнении которого имелись серьезные методологические погрешности).

С другой стороны, Pauwels R. et al. в исследовании, включавшем более 18000 больных БА, подтвердили безопасность длительного (более 6 мес) использования другого  $\beta_2$ -агониста ДД — **формотерола**. Участники исследования в течение 6 мес получали в режиме “по потребности” фор-

мотерол по 4,5 мкг или сальбутамол по 200 мкг. Первичной конечной точкой служило время до наступления первого обострения БА, а безопасность оценивалась по числу серьезных НЭ (как связанных, так и не связанных с БА) и числу НЭ, из-за которых больные были вынуждены досрочно прекратить участие в исследовании. В группе больных, использовавших для купирования симптомов БА формотерол, обострения развивались в более поздние сроки, чем при применении сальбутамола, а риск первого обострения БА в группе формотерола оказался на 14% ниже, чем в группе сравнения (отношение рисков 0,86,  $p = 0,001$ ). Исследование также выявило тенденцию к снижению риска госпитализации при использовании формотерола (этот риск оказался на 17% меньше,  $p = 0,14$ ). Больные, получавшие формотерол, на 12% реже обращались за неотложной медицинской помощью, кроме того, в этой группе на 14% реже назначались пероральные ГКС по поводу обострений БА. Частота серьезных НЭ между группами статистически значимо не отличалась: частота связанных с БА серьезных НЭ в группах формотерола и сальбутамола составила 1,2 и 1,4% соответственно. Связанные с БА нежелательные явления, не отнесенные к разряду серьезных, отмечались у 12,3% больных, получавших формотерол, и у 13,5% в группе сальбутамола.

Таким образом, совокупность имеющихся в нашем распоряжении клинических исследований показывает, что увеличение летальности у больных БА может быть связано с приемом салметерола (особенно в тех случаях, когда пациенты не получают ИГКС). Однако этот нежелательный эффект связан, в первую очередь, с особенностями салметерола как частично-агониста  $\beta_2$ -адренорецепторов. Было бы ошибкой распространять результаты, полученные в ходе исследования SMART и ряда других исследований салметерола, на все  $\beta_2$ -агонисты. В частности, в эпидемиоло-

гических и клинических исследованиях формотерола не было выявлено увеличения смертности от БА среди больных, получавших этот препарат. Напротив, данные крупных клинических исследований указывают на положительную роль формотерола в снижении риска обострений БА и обеспечении контроля над заболеванием.

### Список литературы

- Johnson M. The beta-adrenoceptor // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. № 5. Pt. 3. P. S146–S153.
- Strader C.D., Candelore M.R., Hill W.S. et al. // J. Biol. Chem. 1989. V. 264. P. 13572–13578.
- Lima J.J., Thomason D.B., Mohamed M.H. et al. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics // Clin. Pharmacol. Ther. 1999. V. 65. № 5. P. 519–525.
- Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B. et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 162. P. 75–80.
- Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial // Lancet. 2004. V. 364. P. 1505–1512.
- Taylor D.R., Drazen J.M., Herbison G.P. et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism // Thorax. 2000. V. 55. P. 762–767.
- Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C. et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 519–526.
- Palmer C.N., Lipworth B.J., Lee S. et al. Arginine-16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol // Thorax. 2006. V. 61. P. 940–944.
- McGraw D.W., Liggett S.B. Molecular mechanisms of beta2-adrenergic receptor function and regulation // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2005. V. 2. № 4. P. 292–296.
- Van Veen A., Weller F.R., Wierenga E.A. et al. A comparison of salmeterol and formoterol in attenuating airway responses to short-acting beta2-agonists // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 16. № 3. P. 153–161.
- Tan K.S., Grove A., McLean A. et al. Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subsensitivity induced by formoterol in asthmatic patients // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997. V. 156. № 1. P. 28–35.
- Lee D.K., Jackson C.N., Bates C.E., Lipworth B.J. Cross tolerance to salbutamol occurs independently of beta2-adrenoceptor genotype-16 in asthmatic patients receiving regular formoterol or salmeterol // Thorax. 2004. V. 59. P. 662–667.
- Kuna P., Peters M.J., Buhl R. Budesonide/formoterol as maintenance and reliever therapy reduces asthma exacerbations versus a higher maintenance dose of budesonide/formoterol or salmeterol/fluticasone. Abstract presented at the ERS Congress 2006.
- Bleecker E.R., Postma D.S., Lawrance R.M. et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies // Lancet. 2007. V. 370. № 9605. P. 2118–2125.
- Lipworth B.J., Clark R.A., Fraser C.G. et al. The biochemical effects of high-dose inhaled salbutamol in patients with asthma // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989. V. 36. P. 357–360.
- Newhouse M.T., Chapman K.R., McCallum A.L. et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma // Chest. 1996. V. 110. P. 595–603.
- Lipworth B.J. Revisiting interactions between hypoxaemia and beta2-agonists in asthma // Thorax. 2001. V. 56. P. 506–507.
- Au D.H., Lemaitre R.N., Curtis J.R. et al. The risk of myocardial infarction associated with inhaled b-adrenoceptor agonists // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 827–830.
- Au D.H., Curtis J.R., Every N.R. et al. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction // Chest. 2002. V. 121. P. 846–851.
- Källström B.-L., Sjöberg J., Waldeck B. The interaction between salmeterol and beta2-adrenoceptor agonists with higher efficacy on guinea-pig trachea and human bronchus in vitro // Br. J. Pharmacol. 1994. V. 113. P. 687–692.
- Scola A.M., Chong L.K., Suvarna S.K. et al. Desensitisation of mast cell beta2-adrenoceptor-mediated responses by salmeterol and formoterol // Br. J. Pharmacol. 2004. V. 141. P. 163–171.

22. Hanania N.A., Sharafkhaneh A., Barber R., Dickey B.F. Beta-agonist intrinsic efficacy: measurement and clinical significance // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 165. P. 1353–1358.
23. Ramage L., Lipworth B.J., Ingram C.G. et al. Reduced protection against exercise induced bronchoconstriction after chronic dosing with salmeterol // *Respir. Med.* 1994. V. 88. P. 363–368.
24. Nelson J.A., Strauss L., Skowronski M. et al. Effect of long-term salmeterol treatment on exercise-induced asthma // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 339. P. 141–146.
25. Giannini D., Carletti A., Dente F.L. et al. Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge // *Chest.* 1996. V. 110. P. 1452–1457.
26. Cheung D., Timmers M.C., Zwinderman A.H. et al. Long-term effects of a long-acting 2-adrenoceptor agonist, salmeterol, on airway hyperresponsiveness in patients with mild asthma // *N. Engl. J. Med.* 1992. V. 327. P. 1198–1203.
27. Kenakin T.P. Competitive antagonism // *Pharmacologic Analysis of Drug–Receptor Interaction* / Ed. by Kenakin T.P. 2nd ed. N.Y., 1993. P. 278–322.
28. Barnes P.J. Beta-adrenergic receptors and their regulation // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 838–860.
29. Rabe K.F., Giembycz M.A., Dent G. et al. Salmeterol is a competitive antagonist at beta-adrenoceptors mediating inhibition of respiratory burst in guinea-pig eosinophils // *Eur. J. Pharmacol.* 1993. V. 231. P. 305–308.
30. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-acting beta2 adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi // *Eur. Respir. J.* 1998. V. 11. P. 583–588.
31. Van Veen A., Weller F.R., Wierenga E.A. et al. A comparison of salmeterol and formoterol in attenuating airway responses to short-acting beta2-agonists // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2003. V. 16. № 3. P. 153–161.
32. Nelson H.S., Weiss S.T., Bleecker E.R. et al. (SMART Study Group). The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol // *Chest.* 2006. V. 129. P. 15–26.
33. Gillissen A., Lecheler J. [Corticophobia in asthma] // *Med. Klin. (Munich).* 2003. V. 98. № 8. P. 417–422.
34. Poluzzi E., Resi D., Zuccheri P. et al. Use of anti-asthmatic drugs in Italy: analysis of prescriptions in general practice in the light of guidelines for asthma treatment // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 58. № 1. P. 55–59.
35. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 157. P. S1–S53.
36. Suissa S., Ernst P., Benayoun S. et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 332–336.
37. Adcock I.M., Maneechotesuwan K., Usmani O. Molecular interactions between glucocorticoids and long-acting beta2-agonists // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. V. 110. P. S261–S268.
38. Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. P. 182–191.
39. Ni C.M., Greenstone I.R., Ducharme F.M. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. CD005307.
40. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2006. <http://www.ginasthma.org>
41. U.S. Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory. Serevent, Advair, Foradil. 2005. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/LABA.htm>
42. Salpeter S.R., Buckley N.S., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths // *Ann. Intern. Med.* 2006. V. 144. P. 904–912.
43. FDA AERS database. <http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm>
44. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on Selected Topics 2002. Bethesda (MD), 2002.
45. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) // *Br. Med. J.* 2000. V. 320. P. 1368–1373.
46. O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodriguez-Roisin R. et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 1392–1397.