

Формотерол в терапии бронхиальной астмы у детей

Н.А.Геппе

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Пролонгированные бронхолитики занимают важное место в терапии бронхиальной астмы у детей. Обсуждаются вопросы механизма действия фармакокинетики, показаний к назначению быстродействующего β_2 -агониста – формотерола. Систематизируются данные по применению формотерола у детей по требованию, для профилактики бронхоспазма и длительной терапии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, бронхолитики, формотерол, быстродействующие β_2 -агонисты, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхоспазм на физическую нагрузку

Formoterol in therapy of bronchial asthma in children

N.A.Geppe

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

Prolonged bronchial spasmolytics are important for therapy of bronchial asthma in children. Issues of mechanism of β_2 -agonist formoterol effect, pharmacokinetics and indications to its administration are discussed. Systematization of data about application of this drug in children on request, for bronchospasm prophylaxis and long-term therapy is given.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial spasmolytics, formoterol, fast-acting β_2 -agonists, inhalation glyocorticoids, bronchospasm to physical activity

Основу современной терапии бронхиальной астмы у детей составляют препараты, обладающие противовоспалительной активностью [1]. Большинство детей в соответствии с программой терапии, отраженной в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», получают различные препараты, обладающие противовоспалительной активностью (кромоны, ингаляционные глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов) [2]. Подобная тактика приводит к существенному снижению частоты и тяжести обострений. После ликвидации очевидных признаков бронхиальной обструкции у многих детей сохраняются нарушения функции внешнего дыхания с явлениями выраженного или скрытого бронхоспазма и в виде проявлений бронхиальной гиперреактивности. Все это предрасполагает к появлению одышки, кашля и даже приступов удушья при небольшой физической нагрузке, играх, смехе, плаче. Нередко приступы кашля, удушья возникают в ночное время. Это ведет к нарушению сна, или сон носит поверхностный тревожный характер, сопровождается ночными страхами. В таких ситуациях, несмотря на проведение базисной противовоспалительной терапии, больные активно используют бронхолитические препараты для облегчения своего состояния. Средняя продолжительность действия широко применяемых бронхолитических препара-

тов короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин) составляет 4–6 ч, поэтому их используют в течение дня неоднократно. Однако в связи с потенциальным риском развития тахифилаксии, увеличения бронхиальной гиперреактивности [3] при длительном использовании β_2 -агонистов короткого действия их применяют только по необходимости для быстрого купирования симптомов бронхиальной астмы.

В конце 80-х годов прошлого века были созданы пролонгированные бронхолитические препараты – β_2 -симпатомиметики – формотерол и салметерол, длительность действия которых достигает 12 ч, что позволяет уменьшить кратность применения этих бронхолитиков до 2 раз в сутки. Ключевым моментом, определяющим время начала и продолжительность бронхолитического эффекта, согласно теории «диффузионной микрокинетики», составляет липофильность препарата [4]. В модели двухслойной липофильной клеточной мембраны плазмалемма играет роль своеобразного депо β_2 -агонистов, которые различаются по своей липофильности. Так, сальбутамол является высокогидрофильным, он распределяется по поверхности мембран клеток, где вступает в прямое взаимодействие с активной стороной β_2 -адренорецептора, расположенной поверхностно. Этот механизм обеспечивает быстрое начало действия и быстрое удаление препарата в водную среду, в связи с чем сальбутамол действует быстро и кратковременно. Салметерол относится к высоколипофильным β_2 -агонистам, превосходящим по этому признаку сальбутамол в 10 000 раз. Молекулы салметерола быстро проникают в мембрану клетки, поэтому на поверхности остается малое число молекул, неспособных эффективно активировать β_2 -адренорецептор [4, 5], что определяет замедлен-

Для корреспонденции:

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, г. Москва, Б. Пироговская ул., 19

Телефон: (095) 248-4277

Статья поступила 01.07.2003 г., принята к печати 06.08.2003 г.

ное начало действия препарата. Молекулы, поступившие в липидный бислой клеточной мембраны, формируют «депо» салметерола, откуда медленно продвигаются к β_2 -адренорецептору и постепенно их активизируют в течение длительного времени. Кроме того, боковая цепочка салметерола может длительно прикрепляться к β_2 -адренорецептору. Формотерол имеет промежуточную между салметеролом и сальбутамолом высокую липофильность. Он входит в плазмалемму и удерживается в ней с постепенным высвобождением небольших порций, что обеспечивает пролонгированный эффект. Одновременно значительное количество препарата способно раствориться в воде, при этом достигается немедленное взаимодействие с активным центром β_2 -адренорецептора гладкомышечной клетки и быстрое наступление эффекта бронходилатации, сходного с таковым β_2 -агонистов короткого действия. Это сходство действия привело к объединению формотерола и короткодействующих β_2 -агонистов в одну группу – быстродействующих бронхолитиков, среди которых формотерол отличается относительно большей продолжительностью действия [1]. Формотерол имеет высокое сродство к β_2 -адренорецептору (высокоселективный препарат), благодаря чему обладает свойствами полного агониста и связывается с рецепторами обратимо [6].

При назначении 12 мкг максимум бронходилатации отмечается через 5 мин, персистирует 12 ч. Препарат в плазме крови (в среднем до 65%) связывается с белками, поэтому период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 1,7 до 2,3 ч. Формотерол интенсивно метаболизируется в печени при участии системы цитохрома р450 с образованием глюкуронидов. Сам формотерол не вызывает изменения активности цитохромов и не ингибирует метаболизм других препаратов [5]. При использовании аэрозольного ингалятора в дыхательные пути поступает около 15%, остальное проглатывается и всасывается из желудочно-кишечного тракта. Видимо, благодаря этому через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в это же время отмечается проявление максимального бронхолитического эффекта формотерола. Элиминируется формотерол с мочой и калом – до 94% от введенной дозы, в основном в виде метаболитов; количество неизмененного формотерола не превышает 7–14%. Кумуляции препарата не отмечено.

Пролонгированные препараты рекомендованы для более длительной постоянной терапии с целью предупреждения приступов удушья и обострения заболевания, в случае если оно плохо контролируется низкими и умеренными дозами ингаляционных кортикостероидов [1, 7].

Однако мнения относительно целесообразности длительного применения пролонгированных симпатомиметиков достаточно противоречивы. В настоящее время накоплен значительный материал по оценке эффективности и безопасности как при кратковременном, так и длительном применении формотерола у детей.

В многонациональном многоцентровом (42 центра) рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей 5–12 лет с персистирующей бронхиальной астмой оценивались эффективность и безопасность добавления двух дозировок порошка формотерола (Форадил) (12 и 24 мкг по сравнению с плацебо) к противовоспалительной базисной терапии [8]. Дети получали кромогликат на-

трия, недокромил натрия и ингаляционные кортикостероиды в постоянных дозах, и все нуждались в ежедневном применении ингаляций сальбутамола. Объем форсированного выдоха за 1 с в отсутствие использования бронхолитиков варьировал от 50 до 85% от должного, и его прирост после ингаляции сальбутамола составлял 15% и более. Оригинальность исследования заключалась в длительном (в течение 12 мес) приеме 2 раза в день порошка Форадила* (формотерол) через ингалятор Аэролайзер. Анализ эффективности проводился по площади под кривой значений объема форсированного выдоха за 1 с, измеренных в течение 12 ч после приема утренней дозы. Независимо от дозы показатели функции внешнего дыхания у детей, получавших Форадил, существенно превосходили показатели в группе плацебо. Обострения заболевания за время терапии составили 39, 40 и 41% в группах детей получавших Форадил в дозах 12, 24 мкг или плацебо. Высокозначимая бронходилатация наблюдалась уже к 5-й мин, что говорит о быстром начале действия (менее чем за 5 мин). Показано, что при долговременном включении в терапию формотерола стойко уменьшаются обструкция дыхательных путей и ночные симптомы, сокращается потребность в дополнительном применении препаратов для облегчения симптомов. У детей, получавших Форадил в дозе 12 мкг, через год отсутствует значимый разрыв в показателях объема форсированного выдоха за 1 с после принятия дозы препарата или плацебо между 10 и 12 ч, что авторы объясняют возможностью развития поздней толерантности гладких мышц бронхов к релаксирующему эффекту этой дозы формотерола. Возможным объяснением является также тот факт, что около 30% детей в этой группе принимали кромоны, тогда как у взрослых больных, получавших ингаляционные кортикостероиды, в течение 6 мес терапии формотеролом в дозе 12 мкг подобных явлений не наблюдалось [9]. Следует отметить, что в данном исследовании в течение 3 мес отсутствовала толерантность, а в промежутке между 3 и 12 мес исследования не проводились, что не позволяет сделать вывод о сроках возможного развития толерантности. Интересно отметить улучшение функции легких также у детей, получавших плацебо, хотя оно менее выражено, что отражает улучшение комплайенса в условиях клинического регулярного наблюдения.

Основываясь на данных действия β_2 -агонистов *in vitro* на выделение тучными клетками медиаторов, салметеролу и формотеролу приписывается противовоспалительный эффект [10]. *In vitro* эти препараты ингибировали выделение воспалительных медиаторов из пассивно сенсibilизированной легочной ткани и из стимулированных альвеолярных макрофагов, снижали активность эозинофилов [11, 12], ингибировали молекулы внутриклеточной адгезии [13].

Однократная доза формотерола приводит к уменьшению реактивности дыхательных путей к гистамину и аденозинмонофосфату, что в сочетании с бронходилатацией может уменьшать число обострений астмы [14].

I. Stelmach с соавт. [15] определяли эффект Форадил по маркерам аллергического воспаления у 38 детей в возрасте 6–18 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой до и после

*Производитель Форадила – «Новартис Фарма Сервисез», Швейцария.

4 нед лечения. На протяжении 6 мес до начала исследования все больные получали будесонид (400 мкг/сут) и Форадил (12 мкг) 2 раза в день и не имели обострений заболевания. Больных рандомизировали двойным слепым плацебо-контролируемым методом на группы детей, получавших форадил 12 мкг 2 раза в день или плацебо. По сравнению с группой плацебо у детей, получавших формотерол, значительно улучшалась функция легких, достоверно снижались сывороточная концентрация интерлейкина-4, число эозинофилов и концентрация эозинфильного катионного протеина, тогда как не было значимых различий в концентрации растворимого рецептора интерлейкина-2 и молекул внутриклеточной адгезии, иммуноглобулина *E* и *PC20* с гистамином после терапии. Считают, что улучшение параметров может быть следствием улучшения клинического контроля или результатом терапии формотеролом. Очень важно понять, являются ли изменения различных медиаторов вторичными по отношению к стойкой бронходилатации или независимыми от нее [16, 17]. Предполагается, что снижение числа эозинофилов и концентрации эозинфильного катионного протеина отражает ингибирование функции этих клеток, т.е. противовоспалительный эффект. Однако эти данные пока не позволяют считать формотерол препаратом, обладающим существенными противовоспалительными свойствами, и рекомендовать его к использованию в качестве ежедневного базисного препарата для контроля бронхиальной астмы [13].

Существует и другое мнение относительно возможной маскировки воспалительного процесса при применении пролонгированных β_2 -агонистов [18]. Исследователи [19, 20] считают, что нет ухудшения как легочной функции, так и контроля за симптомами бронхиальной астмы у детей при длительном (12 мес) использовании формотерола по требованию в добавление к постоянной терапии, и продолжительная экспозиция формотерола не ведет к маскировке симптомов.

У 60–80% детей отмечается бронхоспазм на физическую нагрузку. При этом бронхоспазм может возникать как в процессе выполнения нагрузки, так и после нее, что препятствует нормальной физической активности детей и занятиям спортом. Наряду с провоцирующим действием интенсивной физической нагрузки проявления бронхоспазма может вызывать подъем по лестнице, подвижные игры, вдыхание холодного воздуха. К основным причинам возникновения этого состояния относят охлаждение дыхательных путей и высушивание слизистой во время нагрузки [21]. Сравнение возможностей протекции против бронхоспазма на физическую нагрузку формотеролом, сальметеролом и тербуталином в течение 60 мин показало, что бронхоконстрикция на фоне препаратов не различается, хотя формотерол обеспечивает несколько большую бронходилатацию, чем сальметерол [22].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании защитное действие однократной дозы Форадил (12 или 24 мкг) при бронхоспазме на физическую нагрузку сравнивалось с таковым плацебо и альбутерол (180 мг) [23]. В течение 12 ч после принятия дозы больным проводили 4 провокационных теста с физической нагрузкой с оценкой функций внешнего дыхания после каждого теста. Обследовано 18 пациентов, начиная с 12-летнего возраста до 36 лет. Физическая нагрузка выполнялась на тредмиле в течение 6 мин до уровня 90% от расчетной мак-

симальной частоты сердечных сокращений (210 – возраст больного) через 15 мин, 4, 8, и 12 ч после принятия бронхолитика или плацебо. Форадил показал себя эффективным профилактическим препаратом при бронхоспазме, который может развиваться вторично при интенсивной физической нагрузке. Назначение всего одной дозы формотерола 12 или 24 мкг обеспечивало у 82% больных защитный эффект. Две дозы существенно не отличались по эффективности от одной. Это превышало эффект однократной дозы альбутерола, которая была клинически значимой только в течение 15 мин после провокации, а через 4 ч после принятия дозы эффект сальбутерола был сопоставим с таковым плацебо. Такие же данные более выраженного ослабления бронхоспазма на физическую нагрузку пролонгированными β_2 -агонистами по сравнению с действием коротких β_2 -агонистов получили и другие исследователи [24, 25].

Считается, что регулярное применение β_2 -агонистов короткого действия приводит к ослаблению ингибирования бронхоконстрикции, вызванной внешними факторами. Форадил же, незначительно подавляя бронхиальную гиперреактивность у детей [15], обеспечивает длительную защиту от бронхоконстрикции, вызванной физической нагрузкой.

Использование препаратов для неотложной терапии бронхиальной обструкции у детей раннего и младшего возраста требует наличия рядом родителей или других людей, их опыта и уверенности в правильности проведения симптоматической терапии. Поскольку у детей усиление физической активности нередко происходит спонтанно, это требует продолжительной бронхопротекции и уверенности в контроле за случайно возникшими в результате какой-либо провокации симптомами. В этой ситуации использование пролонгированных β_2 -агонистов 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.

Несмотря на имеющуюся информацию о скорости наступления бронхолитического эффекта и защитном действии препарата, возможность использования формотерола в качестве препарата неотложной терапии в случае острого бронхоспазма подвергается дебатам.

В результате сравнительного изучения показано, что формотерол в течение 12 ч после приема проявляет не меньший бронходилатирующий эффект, чем сальбутамол на максимуме своего действия, а через 3–4 ч после приема формотерол оказывается значительно более активным по сравнению с сальбутамолом [26] и не препятствует релаксации, вызываемой β_2 -агонистами короткого действия [27].

Сравнение эффективности формотерола, сальбутамола и сальметерола у взрослых больных с бронхиальной астмой различной степени тяжести показало, что Форадил® дает такой же эффект по скорости, как и сальбутамол, через 5 мин. Более того, максимальный эффект у формотерола был несколько выше, чем у сальбутамола и сальметерола. Это позволяет авторам считать, что Форадил, помимо того, что он является препаратом пролонгированного действия (особенно в ночное время), может быть использован как эффективный препарат неотложной терапии для немедленного облегчения симптомов [28]. По нашим данным, бронхофонография при спокойном дыхании и спирография показывают,

что быстрота бронхолитического эффекта Форадилла такая же как у сальбутамола, но эффект продолжается в 2–2,5 раза дольше (10–12 ч) [29]. Возможно, что некоторые взрослые больные более чувствительны к формотеролу, чем к сальметеролу [19, 30].

Клинические данные об эффективности и безопасности применения формотерола у детей разного возраста ограничены. У детей 5–12 лет в всех странах мира проведено более 10 исследований формотерола. Очень важно, чтобы режимы дозирования для детей определялись по данным независимых клинических исследований, а не простым переносом на более низкий уровень данных, полученных у взрослых.

D. Pearlman с соавт. [31] провели анализ результатов эффективности и безопасности формотерола (Форадил), применяемого в виде сухого порошка через Аэролайзер, в двух хорошо контролируемых исследованиях (уровень доказательности А, В и С). В первом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании дети 5–12 лет с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой (по международной классификации) в течение 3 мес получали Форадил. В последующем открытом исследовании больные получали Форадил в течение 12 мес [20]. Таким образом, период лечения составил 15 мес. Части больных формотерол назначался в дозе 6 или 12 мкг 2 раза в день, другие получали сальбутамол 400 мкг 3 раза в день. Последующее наблюдение было особенно интересным, так как разрешалось титровать дозу препарата, повышая или снижая ее, в зависимости от клинического состояния больных при каждом посещении. Форадил использовался также как препарат неотложной терапии. Наивысшая суточная доза 24 мкг обеспечивала дополнительный положительный эффект в подгруппе детей с более тяжелой нестабильной астмой при длительном наблюдении.

Второе исследование было рандомизированным, двойным слепым в параллельных группах, плацебо контролируемым в течение 12 мес [32]. Показан бронходилатирующий эффект формотерола (Форадил®), наиболее значимый для дозы 24 мкг/сут, но за 12-месячный период не получено значимых различий между дозами 12 и 24 мкг. Форадил показал хорошую безопасность при назначении его в виде постоянной терапии, а также как препарат неотложной терапии у детей, уже получающих формотерол регулярно. В этом гибком режиме, когда Форадил использовался как неотложная и как поддерживающая (регулярно + неотложная) терапия у 96% детей при сроке 2452 дня лечения, доза не превышала 48 мкг/сут или же была меньше. Не отмечено увеличения в средней ежедневной потребности Форадилла как препарата неотложной терапии за все время наблюдения.

Следует отметить, что в исследовании как De Blic и L. Kuusela [20] с охватом 219 детей, так и G. Bensch. с соавт. [32] с участием 519 детей около 1/3 детей получали кромогликат натрия или недокромил натрия. Наилучшие результаты получены у детей, получавших Форадил по 12 мкг 2 раза в день.

Добавление в терапию формотерола у детей, имеющих симптомы астмы, несмотря на регулярное использование ингаляционных глюкокортикостероидов, было эффективным [33]. Также добавление формотерола к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами может быть более эффективно, чем увеличение в 2 раза дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у детей [34].



**УВЕРЕННАЯ
ПОБЕДА НАД
БРОНХОСПАЗМОМ!**

Форадил формотерол®

МГНОВЕННЫЙ эффект ДЛИТЕЛЬНОЕ действие

Краткое описание: селективный бета2-адреномиметик **Состав и форма выпуска:** формотерола фумарат. Порошок для ингаляций в капсулах 1 капсула – 12 мкг **Показания:** профилактика и лечение бронхоспазма у больных с обратимым обструктивным заболеванием дыхательных путей, таким, как бронхиальная астма. Профилактика бронхоспазма, вызванного вдыхаемыми аллергенами холодным воздухом или физической нагрузкой. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с обратимым или необратимым хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в том числе хроническим бронхитом и эмфиземой **Дозирование:** для взрослых доза препарата для регулярной поддерживающей терапии составляет 12–24 мкг (содержимое 1–2 капсул) 2 раза в день. Детям в возрасте 5 лет и старше для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг два раза в день **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе **Предостережения:** после начала терапии Форадиллом больным бронхиальной астмой следует продолжать противовоспалительную терапию, в частности, глюкокортикоидами, без изменения режима дозирования. Необходимо соблюдать осторожность у больных ишемической болезнью сердца нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT. У больных сахарным диабетом рекомендуется дополнительный контроль гликемии. Избегать применения в периоды беременности и кормления грудью **Взаимодействия:** хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы MAO, симпатомиметики производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты дигиталиса, бета-адреноблокаторы **Побочные действия:** иногда тремор, сердцебиение, головная боль. Редко судороги в мышцах, миалгии, тахикардия, возбуждение, головокружение, нервозность, бессонница, усиление бронхоспазма, раздражение ротоглотки. В отдельных случаях реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелая артериальная гипотензия, ангионевротический отек **Упаковка:** 30 капсул в упаковке в комплекте с Аэролайзером® **Примечание:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате

NOVARTIS

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ® можно получить в представительстве компании **Новартис Фарма Сервисес Инк.:**

103104 Москва Б. Папашевский пер, 15, тел (095) 967 1270, 969-2175, факс (095) 967 1268

Использование в терапии детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, развившимися на фоне врожденных пороков и аномалий развития, бронхоэктазов, и с синдромом обратимой бронхиальной обструкции Форадил в течение 2 нед в дозе 12 мкг 2 раза в сутки [35] показало существенное улучшение параметров функции дыхания.

Из побочных эффектов β_2 -агонистов отмечены головная боль, тремор, судороги в мышцах. Описано 17 нежелательных явлений [20]: 6 – при использовании формотерола в дозе 24 мкг/сут, 6 – при применении формотерола в дозе 48 мкг/сут и 5 – при лечении салбутамолом (400 мкг/3 раза в сутки), что потребовало прервать лечение из-за ухудшения состояния больных, страдающих астмой или бронхитом. Причем 6 из описанных побочных эффектов не имели отношения к исследуемому препарату, 6 – возможно были связаны с применением и в 5 случаях эта связь была маловероятной. По данным наблюдения за 5777 больными в возрасте от 3 до 96 лет, из них 258 (4,5%) детей, получавшими формотерол (65% – длительно, более 12 мес), отмечена хорошая переносимость препарата в большинстве случаев [36]. Среди нежелательных явлений имели место головная боль, тремор, тошнота, рвота, однако их частота была не выше, чем в группе плацебо.

Литература

- 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 2002, 02: 3659.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» М., 1997.
- Finney P.A., Belvisi M.G., Donnelly L.E., et al. Albuterol-induced downregulation of G_s accounts for pulmonary β_2 -adrenoreceptor desensitization in vivo. *J Clin Invest* 2000; 106: 125–35.
- Anderson G.P., Linden A., Rabe KF. Why are long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 1994; 7: 569–78.
- Цой А.Н. Клиническая фармакология современных стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 9(5): 4–47.
- Johanson M. The β_2 -adrenoreceptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1465–535.
- National asthma education and prevention program. Van Graafeiland B. *Nurse Pract* 2002; 27(Suppl 1): 7–12.
- 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: 180–9.
- FitzGerald J.M., Chapman K.R., Della Cioppa G., et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilation 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: 427–35.
- Lofdahl C.G., Chung K.F. Long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists: a new perspective in the treatment of asthma. *Eur Respir J* 1991; 4: 218–26.
- Mita H., Shida T. Anti-allergic activity of formoterol, a new β_2 -adrenoreceptor stimulant, and salbutamol in human leukocytes and human lung tissue. *Allergy* 1983; 38: 547–52.
- Dahl R., Pedersen B., Venge P. The influence of inhaled salmeterol on bronchial inflammation: a bronchoalveolar lavage study in patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 649.
- Spoelstra F.M., Postma D.S., Hovenga H., et al. Budesonide and formoterol inhibit ICAM-1 and VCAM-1 expression of human lung fibroblasts. *Eur Respir J* 2000; 15: 68–74.
- Nightingale J.A., Rogers D.F., Barnes P.J. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1786–90.
- Stelmach I., Gorski P., Jermyska J., et al. A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children. 2002; 89: 67–73.
- Lipworth B., Tan S., Devlin M., et al. Effects of treatment with formoterol on bronchoprotection against methacholine. *Am J Med* 1998; 104: 431–8.
- Pedersen B., Faurschou P., Madsen F., et al. Salmeterol treatment reduces the need for inhaled steroids in steroid dependent asthmatics – a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study. *Eur Respir J* 1996; 9: 50.
- McIvor R.A., Pizzichini E., Turner M.O., et al. Potential masking effects of salmeterol on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 924–930.
- Kottakis J., Woods R., Le Gross V., et al. Клиническая эффективность формотерола при отсутствии ответа на салметерол. *Пульмонология* 2001; 4: 98–102.
- De Blic J., Kuusela L.A. Formoterol dry powder capsules for inhalation in children with asthma treated over one year. *Eur Resp J* 1995; 8(Suppl 19): 146.
- Hall I.P. Second messengers, ion channels and pharmacology of airway smooth muscle. *Eur Respir J* 2000; 15: 1120–7.
- Richter K., Janicki S., Jorres R.A., et al. Acute protection against-induced bronchoconstriction by formoterol, salmeterol and terbutaline. *Eur Res J* 2002; 19: 865–71.
- Bronsky E.A., Yegen U., Ching Ming Yeh, et al. Formoterol provides long-lasting protection against exercise-induced bronchospasm. *Ann Allergy, Asthma and Immunol* 2002; 89: 407–12.
- Wegener T., Hedenstrom H., Melander B. Rapid onset of action of inhaled formoterol in asthmatic patients. *Chest* 1992; 102: 535–8.
- Maesen F.P., Smeets S.J., Costong M.A., et al. Onset of action of formoterol by dry powder inhaler: objective and subjective measures. *Br J Clin Pract* 1995; 49: 294–6.
- 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 Resp J* 1997; 10: 2484–9.
- Molimard M., Naline E., Zhang Y., et al. Long- and short-acting β_2 -adrenoreceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur Respir J* 1998; 11: 583–8.
- Grembale R.D., Pelaia G., Naly S., et al. Comparison of the bronchodilating effects of inhaled formoterol, salmeterol and salbutamol in asthmatic patients. *Pulmonary Pharm Therapeut* 2002; 15: 463–6.
- Геппе Н.А., Карпушкина А.В., Малышев В.С. и др. Сравнительная эффективность бронхолитиков короткого и длительного действия при легкой и средне-тяжелой бронхиальной астме у детей. *Педиатрическая фармакология* 2003; 1(1): 9–14.
- Ulrik C.S., Kok-Jensen A. Different bronchodilating effect of salmeterol and formoterol in adult asthmatic. *Eur Respir J* 1994; 7: 1003–5.
- 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 Research Opinion* 2002; 18(8): 445–55.
- Bensch G., Berger W.E., Blochin B.M., et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. *Ann Asthma Allergy Immunol* 2002; 89: 180–90.
- Akpınarlı A., Tuncer A., Saraclar Y., et al. Effect of formoterol on clinical parameters and lung functions in patients with bronchial asthma: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 45–8.
- Heuck C., Heickendorff L., Wolthers O.D. A randomized controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child* 2000; 83 (4): 334–9.
- Волков И.К., Лукина О.Ф., Фисенко И.Д. Применение форадил у детей с хроническими заболеваниями легких. *Пульмонология* 2003.
- Wilton L.V., Shakir S.A. A Post-marketing surveillance study of formoterol (Foradil). Its use in general practice in England. *Drug Safety* 2002; 25(3): 213–23.