β_2-агонисты при бронхиальной астме: вопросы эффективности и безопасности

И.А. Баранова

История применения β_2-агонистов насчитывает уже несколько тысяч лет. Трава Ma huang, содержащая эфедрин, более 5000 лет используется в народной медицине Китая в качестве бронхорасширяющего средства. В начале XX века из надпочечников был выделен эпинефрин, который применялся для лечения больных **бронхиальной астмой** (БА). С 1940-х до 1970-х годов использовали изопротеренол и изоэтарин. Однако эти неселективные препараты через воздействие на β_1-адренорецепторы вызывали выраженные нежелательные эффекты (НЭ): тахикардию, повышение артериального давления, расслабление гладкой мускулатуры, тремор скелетных мышц, стимуляцию центральной нервной системы, а длительность их действия составляла лишь 1,5–3 ч [1]. Первым селективным β_2-агонистом стал сальбутамол (1970 г.). Современные селективные β_2-агонисты оказывают меньшее кардиостимулирующее действие и имеют бóльшую длительность действия (4–6 ч). С 1990-х годов в широкую практику вошли высокоселективные и безопасные β_2-агонисты **длительного действия** (ДД).

Механизм действия и различия β-агонистов

Фармакологические эффекты β_2-агонистов опосредованы через стимуляцию β_2-адренорецепторов (β_2-АР) в бронхах, а также на поверхности тучных клеток, лимфоцитов, эозинофилов и других клеток. β_2-АР представляет собой крупную белковую молекулу, состоящую из 413 аминокислот. β_2-агонист активирует стимулирующий G-белок, связанный с внутренней стороной мембраны клетки. G-белок, в свою очередь, активирует аденилатциклазу, которая синтезирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). цАМФ инактивирует киназу легкой цепи миозина и ингибирует высвобождение внутриклеточного кальция, что приводит к релаксации гладких мышц дыхательных путей и снижению чувствительности контрактильных белков. β_2-агонисты могут также связываться с калиевыми каналами и непосредственно вызывать релаксацию гладкомышечных клеток независимо от повышения внутриклеточной концентрации цАМФ [2, 3].

Ирина Александровна Баранова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ.

Важнейшее свойство β_2-агонистов – их селективность в отношении β_2-АР. Селективные β_2-агонисты оказывают меньшее влияние на кардиальные β_1-АР. Высокое сродство к β_2-АР имеют β_2-агонисты ДД. Формотерол является полным агонистом β_2-АР, в то время как сальметерол представляет собой частичный агонист.

Скорость начала и продолжительность действия β_2-агонистов (таблица) зависят от размера молекулы и ее гидрофильных или липофильных свойств. Молекула β_2-агониста **короткого действия** (КД) сальбутамола, имеющая небольшую длину и гидрофильные свойства, получает доступ к рецептору из внеклеточного пространства. Благодаря этому действие сальбутамола начинается быстро, но его продолжительность невелика (4–6 ч).

β_2-агонисты ДД благодаря липофильным свойствам проникают в клеточную мембрану, и повторные связывания с β_2-АР продлевают их действие [2]. Формотерол обладает умеренной липофильностью, что позволяет ему быстро взаимодействовать с рецептором, обеспечивая сочетание быстрого начала действия с большой продолжительностью. Сальметерол практически не взаимодействует с β_2-АР из водной фазы, а сразу депонируется в мембране клетки. Затем молекула сальметерола медленно перемещается к активной области β_2-АР, поэтому активация β_2-АР (и начало действия препарата) происходит не сразу, а спустя примерно 30 мин [3].

β_2-агонисты короткого действия

β_2-агонисты КД являются препаратами выбора для купирования бронхоспазма при острых приступах БА, а также применяются для профилактики приступов БА, провоцируемых физической нагрузкой [5].

Начало и продолжительность действия ингаляционных β_2-агонистов [4]

Начало действия	Продолжительность действия	
	короткая	длительная
Быстрое	Сальбутамол (альбутерол) Фенотерол Тербуталин Пирбутерол Прокатерол Левабутерол	Формотерол
Медленное		Сальметерол

Ингаляционные β_2-агонисты КД используют по потребности, стремясь минимизировать дозы и частоту введения. Частое, особенно ежедневное, их использование – тревожный симптом, свидетельствующий об ухудшении течения БА и о необходимости назначить или усилить постоянную противовоспалительную терапию. Аналогичным образом, отсутствие быстрого ответа на применение β_2-агониста КД при обострении БА требует повышенного внимания и может указывать на необходимость короткого курса приема пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) [4, 5].

При лечении обострения БА β_2-агонисты КД назначают, используя дозированные аэрозольные ингаляторы со спейсером или небулайзеры. Несколько рандомизированных контролируемых исследований показали, что непрерывная терапия ингаляционными препаратами более эффективна, чем прерывистая с помощью небулайзеров малого объема. Это позволяет сэкономить время и сократить финансовые затраты, особенно у больных с тяжелой БА [2].

При угрожающем жизни обострении, когда дыхательные пути сужены и аэрозольные частицы не могут достичь мелких дыхательных путей, обсуждается возможность внутривенного назначения β_2-агонистов КД пациентам, не отвечающим на терапию ингаляционными бронходилататорами. По данным метаанализа Кокрановской библиотеки в настоящее время представлено недостаточно доказательств эффективности внутривенного назначения β_2-агонистов КД у больных с тяжелым обострением БА [6]. Тем не менее в последней редакции GINA [5] использование внутривенных β_2-агонистов КД рекомендовано как дополнение к интенсивной терапии у пациентов с тяжелым обострением БА, плохо отвечающих на проводимое лечение (при пиковой скорости выдоха (ПСВ) <30% от должных величин, наличии гипоксемии или гиперкапнии).

β_2-агонисты длительного действия

В отличие от β_2-агонистов КД, β_2-агонисты длительного действия предназначены для постоянной продолжительной терапии. Терапия ингаляционными β_2-агонистами ДД вызывает меньше системных НЭ (таких как стимуляция сердечно-сосудистой системы, тремор скелетных мышц, гипокалиемия), чем их пероральное применение [5].

Ингаляционные β_2-агонисты ДД сальметерол и формотерол имеют одинаковую длительность бронходилатации и защиты против факторов, вызывающих бронхоспазм. При этом формотерол обладает более быстрым началом действия, чем сальметерол, что позволяет использовать его не только для профилактики симптомов, но и для их купирования [4, 5]. β_2-агонисты ДД можно применять также для предупреждения бронхоспазма, провоцируемого физической нагрузкой; при этом достигается более длительная защита, чем при использовании ингаляционных β_2-агонистов КД.

Ингаляционные β_2-агонисты ДД (формотерол и сальметерол) не следует использовать как монотерапию при БА, поскольку эти препараты не оказывают влияния на воспалительный процесс [5]. Они наиболее эффективны в комбинации с ингаляционными ГКС (ИГКС). Такая комбинированная терапия предпочтительнее, если назначение низких доз ИГКС не позволяет осуществить контроль над течением заболевания. Добавление β_2-агонистов ДД к терапии ИГКС уменьшает выраженность симптомов, в том числе ночных, улучшает функцию легких, позволяет сократить использование β_2-агонистов КД, уменьшить частоту обострений и достичь контроля БА у большинства пациентов быстрее и с применением меньших доз ИГКС, чем при монотерапии ИГКС [5].

Возможность использования меньших доз ИГКС особенно актуальна у пациентов с тяжелым течением заболевания. Применение ИГКС в малых и средних дозах считается безопасным и риск развития НЭ невелик. Однако высокие дозы ИГКС могут вызывать не только местные НЭ (кандидоз, дисфония), но и системные (надпочечниковая недостаточность, замедление роста у детей, снижение костной плотности, глаукома, катаракта и др.) [7].

При недостаточном контроле БА низкими дозами ИГКС добавление к этой терапии β_2-агонистов ДД более эффективно, чем использование низких доз ИГКС в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов, по следующим параметрам: предупреждение обострений, требующих назначения пероральных ГКС; улучшение функциональных показателей дыхания; увеличение числа дней без симптомов БА и без использования β_2-агонистов КД; повышение качества жизни [8].

Высокая эффективность комбинированной терапии привела к разработке ингаляторов, содержащих фиксированные комбинации ИГКС и β_2-агонистов ДД.

Вопросы безопасности β_2-агонистов

Вопрос о безопасности β_2-агонистов был поднят в 1970-х годах, когда β_2-агонисты КД широко использовались в рутинной практике в качестве поддерживающей терапии. С 1973 г. стали появляться сообщения о случаях парадоксального бронхоспазма и гиперчувствительности при их применении [2]. В конце 1970-х–начале 1980-х годов было отмечено увеличение летальных исходов при применении сальбутамола и фенотерола [7].

При объяснении смертельных исходов, обусловленных β_2-агонистами, в настоящее время обсуждаются следующие молекулярные феномены. Первый – ухудшение контроля БА, вызванное **десенситизацией β_2-адренорецепторов**. Десенситизация является защитным механизмом, предотвращающим избыточную стимуляцию β_2-АР при чрезмерной экспозиции β_2-агонистов. Десенситизация имеет три механизма: рецептор не связывается с аденилатциклазой; происходит интернализация (транспорт внутрь клетки) рецепторов, уменьшающая их количество на поверхности клетки; фосфорилирование включенного рецептора, которое приводит к нарушению связывания стимулирующего G-белка и блокированию связи между

G-белком и аденилатциклазой другим белком – β-аррестином [2].

Другим механизмом ухудшения контроля БА служит **обратная регуляция** ("down-regulation") β_2-рецепторов после нескольких часов экспозиции β_2-агониста, приводящая к потере клеточных рецепторов. Системные ГКС (но не ИГКС) способны противодействовать данному феномену у пациентов с БА [2].

Определенную роль в ответе на β_2-агонисты играют **генетические факторы**. В последние годы пристальное внимание обращено на исследования полиморфизма гена β_2-адренорецептора. Четыре типа нуклеотидного полиморфизма в кодирующей области гена β_2-АР вызывают изменения аминокислотной последовательности β-АР. Два из них встречаются наиболее часто: вызывающие замену глицина (Gly) на аргинин (Arg) в кодоне 16 (Gly16) и замену глутаминовой кислоты на глутамин в кодоне 27 (Glu27) [9]. Оба этих типа полиморфизма вызывают феномен "down-regulation" β-адренорецептора in vitro. Усиление "down-regulation" показано в трансфектных клетках с полиморфизмом Gly16, а клетки с Glu27 были относительно резистентны к этому феномену [10]. Недавно проведенное исследование [11] представило доказательства предположения, что полиморфизм β-АР в кодоне 16 имеет важные клинические последствия: было определено, что пациенты, гомозиготные по аргинину в 16 кодоне (B16 Arg/Arg), имеют сниженный ответ на сальбутамол по сравнению с пациентами, гомозиготными по глицину (B16 Gly/Gly). Хотя результаты исследования имели некоторую несостоятельность, они подтвердили выводы трех больших клинических исследований, в которых полиморфизм Gly16 оказался ассоциированным с лучшим ответом на регулярное использование сальбутамола [12–14].

Предполагается, что полиморфизм β-АР оказывает влияние и на ответ на β_2-агонисты ДД. У пациентов с генотипом B16 Gly/Gly терапия сальметеролом приводит к значительному повышению утренней ПСВ, и эта тенденция поддерживается весь период лечения. Напротив, у гомозигот B16 Arg/Arg и гетерозигот B16 Arg/Gly после первоначального увеличения ПСВ снижается через несколько недель лечения сальметеролом, а к 16–18-й неделе становится ниже, чем до лечения [16]. Частота генетических вариаций β-АР выше у афроамериканцев, чем в общей популяции. В США генотип B16 Arg/Arg выявляется у 1/6 общей популяции больных БА, а среди афроамериканцев он встречается чаще – у 1/4 [5]. Тем не менее, влияние генетических вариаций β-АР на риск серьезных НЭ при приеме β_2-агонистов при БА остается неясным. По данным некоторых исследований, генотип β-АР не влияет на фенотипический ответ на сальметерол [9].

В настоящее время β_2-агонисты КД применяются в терапии БА только для купирования симптомов, и такое использование безопасно. Более пристальное внимание обращено на **безопасность β_2-агонистов ДД**.

В 1993 г. были опубликованы данные 16-недельного рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивали частоту тяжелых обострений и смерти от БА в группах больных, принимавших сальметерол 2 раза в день или сальбутамол 4 раза в день [16]. Частота смертельных исходов была низкой и статистически значимо не различалась в исследуемых группах, однако она была несколько выше в группе сальметерола.

Для подтверждения или опровержения связи смертельных исходов с β_2-агонистом ДД в США было организовано 28-недельное **исследование SMART** (The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial), в котором сальметерол или плацебо были добавлены к обычной терапии БА [17]. Исследование длилось с 1996 по 2003 г. и включило 26 355 пациентов. В группе пациентов, получавших сальметерол, определено низкое, но статистически значимое увеличение частоты смертельных исходов от респираторных нарушений и БА, а также увеличение суммарной частоты смертельных исходов от БА и жизнеугрожающих состояний (интубация трахеи и искусственная вентиляция легких). Наиболее выраженные различия были определены среди афроамериканской субпопуляции, что стало одной из причин для остановки исследования после предварительного анализа данных. Анализируя данные исследования SMART, авторы обратили внимание на факты, которые могли повлиять на его результаты.

1. Наибольшее число случаев серьезных НЭ произошло в первую фазу исследования (1996–1999 годы), когда пациенты приглашались для участия в исследовании через средства массовой информации. Во второй фазе, когда приглашение осуществлялось врачами-исследователями (2000–2003 годы), частота серьезных НЭ достоверно не различалась между группами сальметерола и плацебо. Известно, что установленные между врачом и пациентом отношения оказывают сильное влияние на качество лечения БА у отдельно взятого пациента, и это частично объясняет отсутствие различий между группами во вторую фазу исследования.

2. Статистически значимые различия между группами были получены только у пациентов, не принимавших ИГКС, в то время как у больных, получающих терапию ИГКС, они отсутствовали. Однако исследование SMART не могло адекватно оценить влияние терапии ИГКС на полученные результаты, поскольку это изначально не входило в цели исследования.

3. При ретроспективном анализе не было определено значимых различий между группами по частоте неблагоприятных исходов у лиц белой расы. При изучении данных скрининга оказалось, что афроамериканцы изначально имели более низкие показатели ПСВ, реже принимали ИГКС и чаще госпитализировались или обращались в отделения неотложной помощи, чем представители белой расы. Осталось неясным, что повлияло на исходы лечения у афроамериканцев – вышеназванные факторы, генетическая предрасположенность или особенности поведения больных (позднее обращение за медицинской помощью, плохая приверженность к терапии БА в целом и к исследуемой терапии, в частности) [17].

Результаты широкомасштабного исследования SMART не могли не повлиять на данные последующих метаанализов. В 2006 г. Salpeter S.R. et al. опубликовали метаанализ, включивший 19 исследований длительностью не менее 3 мес, в которые вошли 33 826 больных БА [18]. По заключению авторов β_2-агонисты ДД (как сальметерол, так и формотерол) по сравнению с плацебо увеличивают риск госпитализаций (относительный риск (ОР) 2,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–4,3) и угрожающих жизни обострений (ОР 1,8; ДИ 1,1–2,9). Абсолютное увеличение количества смертельных исходов составило 0,07% в течение 6 мес (ДИ 0,01–0,1%). Авторы обращают внимание на отсутствие высококачественных плацебоконтролируемых исследований по применению β_2-агонистов ДД при БА, что могло повлиять на полученные результаты.

В обзоре Lang D.M. [19] были представлены доказательства безопасности β_2-агонистов ДД. Автор ссылается на многочисленные исследования, продемонстрировавшие эффективность комбинации ИГКС и β_2-агонистов ДД. Объясняя данные исследования SMART, Lang D.M. приводит следующие аргументы: 1) влияние генетического полиморфизма B16 Arg/Arg на ответ на сальметерол (снижение утренней ПСВ, более частые госпитализации); 2) высокий риск среди афроамериканцев, которые часто являются гомозиготами по B16 Arg/Arg; 3) вероятность более тяжелого течения БА и плохого комплайнса среди афроамериканцев; 4) как у лиц белой расы, так и у афроамериканцев высокая частота смертей от БА и угрожающих жизни обострений была определена среди пациентов, использовавших сальметерол без ИГКС. Монотерапия сальметеролом могла уменьшать выраженность симптомов БА, но не оказывала влияние на воспалительный процесс. Пациентам с персистирующим течением БА следует назначать лечение ИГКС с β_2-агонистами КД по потребности, а β_2-агонисты ДД следует добавлять только при недостаточном контроле симптомов БА. Необходимы дальнейшие исследования для ответа на вопросы, поднятые SMART, однако преимущества сочетания β_2-агонистов ДД с ИГКС перевешивают риск НЭ. Данные SMART не должны препятствовать назначению β_2-агонистов ДД пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА.

Безопасность β_2-агонистов ДД в сочетании с ИГКС оценивалась в метаанализах Кокрановской библиотеки. В систематическом обзоре [20], основанном на 18 исследованиях у 1061 взрослого пациента с БА, комбинированная терапия β_2-агонистами ДД и ИГКС по сравнению с монотерапией ИГКС приводила к значимому возрастанию объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 210 мл и увеличению количества дней без симптомов БА на 10,7%. По сравнению с монотерапией ИГКС комбинированная терапия не снижала риск обострений, требующих назначения пероральных ГКС. Важным результатом исследования явилось отсутствие различий между группами по частоте НЭ, отказа от проводимой терапии и нежелания продолжать лечение из-за плохого контроля БА. Авторы обращают внимание, что пока недостаточно доказательств того, чтобы рекомендовать комбинацию β_2-агонистов ДД и ИГКС в качестве терапии первой линии (вместо монотерапии ИГКС) пациентам с легкой и среднетяжелой бронхиальной обструкцией, ранее не получавшим ГКС.

Ранее проведенные обзоры Кокрановской библиотеки, включавшие лишь исследования по применению β_2-агонистов ДД в комбинации с ИГКС, дополняет систематический обзор [21]. Обзор преследовал цель оценить выгоды и риски регулярного использования β_2-агонистов ДД по сравнению с плацебо у больных БА, ранее принимавших или не принимавших ИГКС. Метаанализ включил 68 исследований (42 333 взрослых и детей) длительностью 4–52 нед. У больных, получающих и не получавших ИГКС, применение β_2-агонистов ДД было ассоциировано с лучшими показателями функции дыхания (утренняя и вечерняя ПСВ, $ОФВ_1$), меньшей выраженностью симптомов, более редким использованием β_2-агонистов КД и более высоким качеством жизни. Абсолютное увеличение числа смертельных исходов от БА составило 1 случай на 1250 пациентов, принимавших β_2-агонисты ДД в течение 6 мес, однако доверительный интервал был очень широким (700–10 000). По заключению авторов, β_2-агонисты ДД эффективны для контроля БА, однако их безопасность должна тщательно оцениваться у пациентов, не принимающих ИГКС.

Эффекты стереоизомеров

Одним из возможных объяснений НЭ β_2-агонистов считается воздействие их стереоизомеров, молекулярные структуры которых являются зеркальными отображениями друг друга. R-изомер (левовращающий) β_2-агониста представляет собой активное лекарство, а S-изомер (правовращающий) является неактивным веществом. R-изомер сальбутамола является в 100 раз более сильным β_2-агонистом, чем S-изомер. Стереоизомеры в растворе часто существуют в отношении 50/50. Некоторые β_2-агонисты (фенотерол, формотерол, прокатерол) имеют 2 центра симметрии и 4 изомера: RR, RS, SR и SS, при этом активность RR- и SS-изомеров формотерола различается в 1000 раз [2].

Предполагается, что S-изомер, в течение многих лет считавшийся инертным, может влиять на активность R-изомера, действуя как антагонист или обратный агонист. У некоторых чувствительных пациентов S-изомер может приводить к высвобождению факторов, вызывающих спазм гладкой мускулатуры и воспаление [22].

Исследования левабутерола – R-изомера альбутерола (сальбутамола) – показали, что его использование эффективно и безопасно [23]. По сравнению с рацемическим (RS-) сальбутамолом левабутерол вызывает более значительное повышение $ОФВ_1$ (на 35% или 120–300 мл), требуется меньшая доза препарата и более редкий прием (через 6–8 ч вместо 4 ч). Левабутерол не вызывал парадоксального бронхоспазма. Тем не менее необходимы дальнейшие, более масштабные исследования R- и S-сальбутамола.

В настоящее время Администрация по контролю за продуктами питания и лекарствами США не разрешает

синтез новых лекарственных препаратов в рацемической форме, пока не будет доказано, что менее активный изомер (дистомер) не оказывает НЭ. С другой стороны, имеются доказательства против использования простых изомеров β_2-агонистов: так, P.J. Barnes обращает внимание на следующие моменты [24]: 1) связь между смертностью от БА и увеличением использования β_2-агонистов отражает более тяжелое течение БА и недостаточное использование ИГКС, а не эффект S-альбутерола (сальбутамола); 2) исследования, выявившие in vitro усиление воспаления в присутствии S-альбутерола, не были воспроизведены in vivo, и их было трудно интерпретировать; 3) в тщательно выполненных контролируемых исследованиях протективный эффект при провокации метахолином был одинаков у S-альбутерола и RS-альбутерола; 4) бронходилатационный эффект обычных доз R- и RS-альбутерола был идентичным; 5) не наблюдалось преимущества в длительности бронходилатации одного R-альбутерола; 6) отсутствовала разница в длительности госпитализации больных БА при использовании R-альбутерола и рацемического альбутерола; 7) R-альбутерол и рацемический альбутерол не различались по выраженности НЭ; 8) R-альбутерол более дорог.

В последние годы проводятся исследования RR-формотерола, назначаемого через небулайзер. Исследования, проведенные у больных хронической обструктивной болезнью легких, выявили быстрое увеличение $ОФВ_1$ с длительностью эффекта до 24 ч [25]. Данные о преимуществах RR-формотерола перед его рацемической формой при БА пока противоречивы [26].

Заключение

Эффективность и безопасность β_2-агонистов непрерывно изучались на протяжении длительной истории их применения. Это привело к созданию современных эффективных препаратов и определило дальнейшие пути их совершенствования. β_2-агонисты длительного действия безопасны в комбинации с ИГКС. Совместное применение ИГКС и β_2-агонистов длительного действия при бронхиальной астме позволяет:

- улучшить функциональные показатели легких ($ОФВ_1$ и ПСВ);
- уменьшить частоту и выраженность симптомов БА;
- снизить поддерживающую дозу ИГКС;
- уменьшить риск развития обострений;
- сократить использование дополнительной терапии.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте ***www.atmosphere-ph.ru***

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. Лекарственная форма. Формотерола фумарат. Капсулы с порошком для ингаляций. 1 капсула – 12 мкг. **Показания.** Профилактика и лечение бронхоспазма у больных с бронхиальной астмой. Профилактика бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, холодным воздухом или вдыханием аллергенов. Профилактика и лечение нарушений бронхиальной проходимости у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при наличии как обратимой, так и необратимой бронхиальной обструкции, хроническим бронхитом и эмфиземой легких. **Дозы и способ применения.** ***Для взрослых*** доза препарата для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ составляет 12-24 мкг (содержимое 1-2 капсул) 2 раза в день. При необходимости можно дополнительно применять 12-24 мкг в день, но не чаще чем 2 дня в неделю. С целью профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или аллергенами, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. Больным с тяжелыми бронхоспазмами в анамнезе для профилактики может потребоваться разовая доза 24 мкг. ***Детям в возрасте 5 лет и старше*** для регулярной поддерживающей терапии бронхиальной астмы назначают по 12 мкг (содержимое 1 капсулы) 2 раза в день. Для профилактики бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой или воздействием аллергена, следует ингалировать 12 мкг препарата (содержимое 1 капсулы) за 15 минут до нагрузки или до предполагаемого контакта с аллергеном. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу или лактозе. Детский возраст до 5 лет. Период кормления грудью. **Предосторожности.** При применении препарата не следует превышать максимальную рекомендованную дозу. Форадил не следует использовать вместе с другими агонистами β_2-адренорецепторов продолжительного действия. У пациентов с бронхиальной астмой Форадил используется в комбинации с противовоспалительной терапией, которую следует продолжать без изменений. На фоне обострения бронхиальной астмы не следует начинать лечение Форадилом или изменять дозировку препарата. Форадил нельзя использовать при острых приступах бронхиальной астмы. Необходимо соблюдать осторожность у больных с ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и проводимости, особенно при атриовентрикулярной блокаде III степени, с тяжелой сердечной недостаточностью, идиопатическим подклапанным аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, тиреотоксикозом, при наличии или подозрении на удлинение интервала QT, при сахарном диабете. Риск развития тяжелой гипокалиемии в наибольшей степени увеличивается у больных бронхиальной астмой тяжелого течения. При возникновении парадоксального бронхоспазма следует отменить препарат. В том случае, если симптомы бронхиальной астмы сохраняются, необходим пересмотр врачом базовой терапии. Избегать применения препарата при беременности и в период лактации. Пациентам, у которых на фоне применения препарата Форадил возникает головокружение или другие нарушения со стороны центральной нервной системы, следует воздержаться от вождения автомашины или управления механизмами в период применения препарата. Строго соблюдать правила хранения препарата. На фоне применения другого агониста β_2-адренорецепторов продолжительного действия (сальметерола) отмечалось увеличение частоты летальных исходов, связанных с бронхиальной астмой. **Взаимодействия.** С осторожностью назначать пациентам, получающим симпатомиметики, производные ксантина, стероиды, диуретики, препараты наперстянки, β-адреноблокаторы, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), трициклические антидепрессанты, хинидин, дизопирамид, прокаинамид, фенотиазины, антигистаминные препараты. **Побочное действие.** Часто: головная боль, тремор, ощущение сердцебиения. Иногда: ажитация, чувство тревоги, повышенная возбудимость, бессонница, головокружение, искажение вкусовых ощущений, тахикардия, периферические отеки, бронхоспазм, раздражение слизистой оболочки глотки и гортани, судороги в мышцах, миалгии. Очень редко: реакции повышенной чувствительности (в том числе артериальная гипотензия, крапивница, ангионевротический отек, зуд, экзантема), тошнота. В ряде клинических исследований при применении Форадила отмечалось выраженное ухудшение течения астмы. При применении других лекарственных форм формотерола: сыпь и кашель. **Форма выпуска.** 30 капсул в упаковке в комплекте с устройством для ингаляций Аэролайзер. **Примечание для врача.** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Полную информацию о препарате ФОРАДИЛ можно получить в компании **ООО "Новартис Фарма":** 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2; тел.: (495) 967-1270; факс: (495) 967-1268, www.novartis.ru

NOVARTIS