

- //1 Нац. конф. Рос. ассоц. аллергологов и клин. иммунологов «Соврем. пробл. ал-лергол., клин. иммунол. и иммунофармакол.», Москва, 28-31 янв., 1997: Сб. тр. – М., - 1997. - с.441.
17. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль – М. – 1998 – 251 с.
 18. de Weck A.L. Allergy mediator assays: a new dimension in allergy diagnosis. *Allergy-Proc.* 1995 Jan-Feb; 16(1): 33-7.
 19. Gueant J.L., Aimone-Gastin I., Namour F., Laroche D., Bellou A., Laxenaire M.C. Diag-nosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics. *Clin-Exp-Allergy.* 1998 Sep; 28 Suppl 4: 65-70.
 20. Torres M.J., Mayorga C., Garcia J.J. et al. New aspects in betalactam recognition //Clin. Exp. Allergy – 1998 Sep – 28 Suppl 4 – 25-28.
 21. Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение реакции подавления миграции лейкоци-тов для изучения лекарственной аллергии. *Сов. медицина*, 1975, - 8 - с.31 - 35.
 22. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллеологии. Мн.: 1987.
 23. Schreiber J., Zissel G., Greinert U. et al. Lymphocyte transformation test for the evalua-tion of adverse effects of antituberculous drugs //Eur.J.Med.Res. – 1999 Feb 25 – 4 (2) – 67-71.
 24. Eichler G., Merk H.F. Unerwunschte Arzneimittelreaktionen durch Antibiotika. //Allergologie. 1997. - 20, - №8. - 368-374.
 25. Martin S., Barbaud A., Schmutz J.L., Gobert B., Faure G., Bene M.C. Polyclonalite de la reponse lymphocytaire T dans les tests d'activation lymphocytaire medicamenteux. *Ann-Dermatol-Venereol.* 2000 Mar; 127(3): 268-72.
 26. Gaspard I., Guinpepain M.T., Laurent J., Bachot N., Kerdine S., Bertoglio J., Pallardy M., Lebrech H. Il-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions. *J-Clin-Immunol.* 2000 Mar; 20(2): 107-16.
 27. Mauri-Hellweg D., Bettens F., Mauri D., Brander C., Hunziker T., Pichler W.J. Activa-tion of drug-specific CD4+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J. Immunol.* 1995 Jul 1; 155(1): 462.
 28. Schwartz L.B. Tryptase, a mediator of human mast cells. //J. Allegrty Clin Immunol 1990. – 86. – 594-600.
 29. Hari Y., Urwyler A., Hurni M., Yawalkar N., Dahinden C., Wendland T., Braathen. Dis-tinct serum cytokine levels in drug- and measles-induced exanthema. *Int-Arch-Allergy-Immunol.* 1999 Nov; 120(3): 225-9.
 30. Raithel M., Hahn E.G. Funktionsdiagnostische allergologische Tests fur den Magen-Darmtrakt zur Objektivierung von Nahrungsmittelallergien. //Allergologie. 1998. - 21, - №2. - 51-64.
 31. Клиническая аллергология и иммунология. Под.ред. Йегера Л., Т. 1-3, 1990.
 32. Горячкина Л. А., Барышникова Г.А., Тихомирова С.В. и др. Лекарственная аллер-гия и перекрестные аллергенные свойства препаратов, справочник. М. 1998, 74 с.

УДК

**ФОРАДИЛ – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ β_2 -АНТАГОНИСТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

Т.С. Колосова, В.И. Новикова

Витебский государственный медицинский университет, г.Витебск, Беларусь

В настоящем обзоре приведены данные исследований, характеризующие фармако-логические свойства формотерола: высокая эффективность в сочетании с высокой β_2 -

селективностью; высокая внутренняя активность; быстрое начало действия; продолжительность эффекта.

This review discusses study results demonstrating unique pharmacologic properties of formoterol: high effectiveness together with high β_2 -selectivity; high intrinsic activity; rapid starting the action; the effect duration.

Качество жизни больных БА в равной степени зависит как от эффективности терапевтических средств, так и от удобства и простоты их применения. Аэрозоли бэгадреномиметиков, в то время водные впервые были разработаны и применены для лечения БА еще в 30-е годы. В конце 40-х годов по мере идентификации α - и β -адренорецепторов появился новый препарат, изопреналин, представляющий собой первый короткодействующий β_2 -агонист. Однако, только с 60-х годов, когда впервые были выделены β_1 - и β_2 -рецепторы, началась активная разработка селективных противоастматических препаратов. Использование высоких доз активных веществ в лекарственных аэрозолях того времени привело к увеличению смертности больных при БА [.....].

В 70-е и 80-е годы с появлением селективных β_2 -агонистов короткого действия сальбутамола, тербуталина и беротека, а также настоятельная рекомендация не принимать последние более 4-х раз в сутки, реабилитировало симпатомиметики перед общественным мнением. Однако это не стало прорывом в эффективности лечения БА. Более того, в последнее десятилетие частота случаев БА достигла 10% взрослого и до 15% детского населения. Все более острой становилась потребность в необходимости нового класса препаратов, которые, с одной стороны, были лишены недостатков прошлых, а с другой, - обладали бы новыми положительными эффектами. Важный шаг в этом направлении был сделан разработкой в конце 80-х годов длительно действующих β_2 -адреномиметиков [.....]. В настоящее время, на фармацевтическом рынке популярны два таких препарата: формотерол фумарат и сальметерол ксинафоат, принадлежащие к различным химическим классам.

Формотерол – деривант фенилэтаноламина, а сальметерол – это салигенин, структурно напоминающий сальбутамол. Такая разница в химической структуре определяет существенные различия при взаимодействии с рецепторами, что и обуславливает клинический профиль этих двух препаратов.

Клиническая фармакология формотерола

Формотерол фумарат (в лекарственной форме Аэролайзер «Форадил») является формиламино-замещенным производным катехоламина, мощным β_2 -агонистом в сочетании с высокой селективностью. Для препарата характерно быстрое начало действия (в течение 3 минут) и продолжительность эффекта (более 12 часов). Это уникальное сочетание свойств зависит от сложного строения молекулы формотерона, имеющей как липофильный, так и гидрофильный участки. Благодаря последнему, действие препарата начинается быстро (1 – 3 минуты). Длительность действия формотерона определяется его липофильностью, благодаря которой препарат проникает в двуслойную клеточную оболочку, откуда, постепенно выделяясь, взаимодействует с активной частью β_2 -адренорецептора.

Бэга-рецепторы в большом количестве присутствуют в гладкомышечных клетках респираторного тракта, при чем у больных БА их существенно больше, чем у здоровых. Кроме того, в бронхах астматиков рецепторы располагаются на макрофагах и других клетках воспаления, включая лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки [.....]. Таким образом, воздействуя на β_2 -адренорецепторы, формотерол способен проявиться не только как мощный бронходилататор, но и как потенциальный противовоспалительный препарат, предотвращая секрецию медиаторов тучными и другими «воспалительными» клетками. Кроме того, доказано, что формотерол гингибирует высвобождение

нейропептидов из сенсорных нервов, вовлеченных в воспаление, а также имеет место взаимодействие между β_2 -агонистами и стероидами на молекулярном уровне, что в результате потенцирует эффекты стероидов β_2 -агонистами [.....]. Примером является описание способности формотерола увеличивать ядерную локализацию глюкокортикостероидных рецепторов [.....]. Другим фактором, который расширяет использование формотерола не только у гормональнозависимых больных БА, но и при обострении заболевания, вызванного вирусной или бактериальной инфекцией, является возможный цитопротективный эффект β_2 -агонистов длительного действия [.....].

Таким образом, для формотерола характерно следующее сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с четкой β_2 -селективностью
- быстрое начало действия (в течение 3-х минут)
- пролонгированность эффекта (более 12 часов)
- сочетание противовоспалительного и цитопротективного эффектов
- потенцирование действия глюкокортикостероидов

Сведения о клинических испытаниях

Для ингаляции Форадил, который выпускается в виде порошка в капсулах, используют специальный ингалятор Аэролайзер [.....]. Больные отдают предпочтение Аэролайзеру, поскольку он не требует сложной координации вдоха и нажатия кнопки, что облегчает его применение у детей и пожилых людей. Кроме того, Аэролайзер имеет низкое сопротивление воздушному потоку и обеспечивает поступление оптимальной дозы препарата при меньших усилиях, что дает возможность эффективно применять его больным в средней тяжести и тяжелой БА.

Для клинического анализа фармакокинетики Форадил была создана группа добровольцев из 12 человек [.....], которые получали препарат ингаляционно с помощью Аэролайзера однократно в высокой дозе (120 мкг) (рис. 1). Максимальная концентрация препарата в плазме уже через 5 минут наблюдалась у 9 из 12 исследуемых. Период полувыведения Форадил составил в среднем 10 часов. Проведены сравнительные исследования фармакокинетики Форадил и салбутамола в стандартных дозах. При длительности действия Форадил значительно превосходил салбутамола [.....]. Однако Форадил отличается от других β_2 -агонистов и по эффективности (максимально достижимому эффекту). Было доказано, что салбутамола не обладает способностью полностью расслаблять гладкие мышцы при тяжелой обструкции в сравнении с формотеролом [.....]. Это зависит от более высокого связывающего аффинитета формотерола по отношению к β_2 -рецепторам [.....].

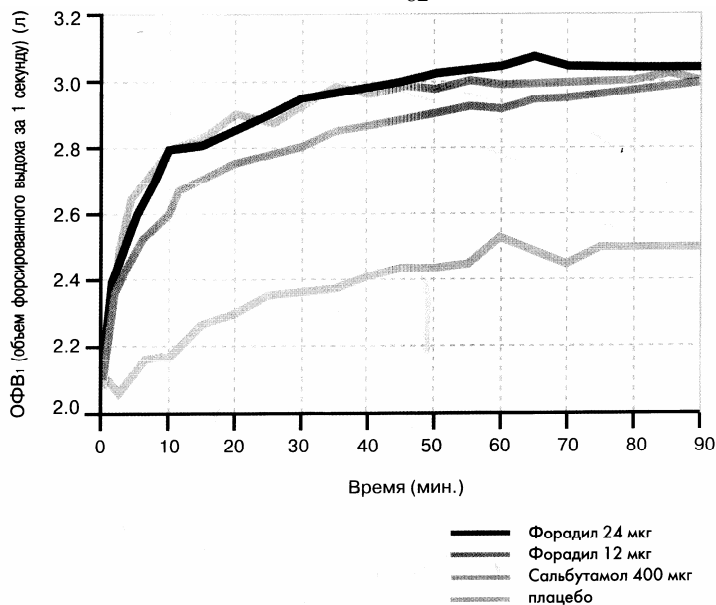


Рис. 1. Фармакокинетика Форадила и сальбутамола по отношению к плацебо

Таким образом, формотерол дает быстрый бронхирасширяющий эффект, который сохраняется в течение 12 часов, что дает возможность назначить его 2 раза в сутки, в то время как действие сальбутамола оканчивается к 4-5 часам.

Для изучения длительной терапии формотеролом была создана группа из 1380 больных со средне-тяжелой и тяжелой астмой, которые получали формотерол в течение 3 месяцев [.....]. В результате лечения индексы симптомов значительно снизились, в то время как потребность в ингаляциях сальбутамола или беротека сократились более чем в 3 раза. По анализу лечащих врачей эффективность формотерола достигла хороших и очень хороших показателей в 87,1%, а переносимость – в 92,6%. Тем не менее среди врачей продолжает дискутироваться вопрос о возможности ухудшения контроля за БА при длительном применении β_2 -адреномиметиков. Для изучения этой проблемы была создана специальная группа из 271 больного бронхиальной астмой, где сравнивался эффект терапии формотеролом 2 раза в сутки, сальбутамолом 4 раза в сутки и сальбутамолом по потребности [.....]. Был применен многоцентровой, параллельный, двойной слепой метод исследования. Результаты показали, что наибольшее улучшение функции легких и клинических симптомов наблюдалось при лечении формотеролом, при чем признаков развития толерантности или увеличения гиперреактивности бронхов не выявлено [.....].

Таким образом, при длительном применении формотерола наблюдается более выраженный клинический эффект без ухудшения контроля за астмой, чем при лечении другими β_2 -агонистами.

Эффективность формотерола при астме физического усилия была изучена в рандомизированном исследовании 16 детей [.....]. Пациенты однократно ингалировали формотерол (12 мкг с помощью Аэролайзера), сальбутамол (400 мкг в виде дозированной аэрозоли) и плацебо за 3 часа до физической нагрузки. Через 3 часа после ингаляции формотерола и сальбутамола физическая нагрузка способствовала снижению ОФВ₁ по 9 и 17% соответственно. Данное исследование указывает на возможность применения формотерола в качестве профилактики приступов при астме физического усилия у детей.

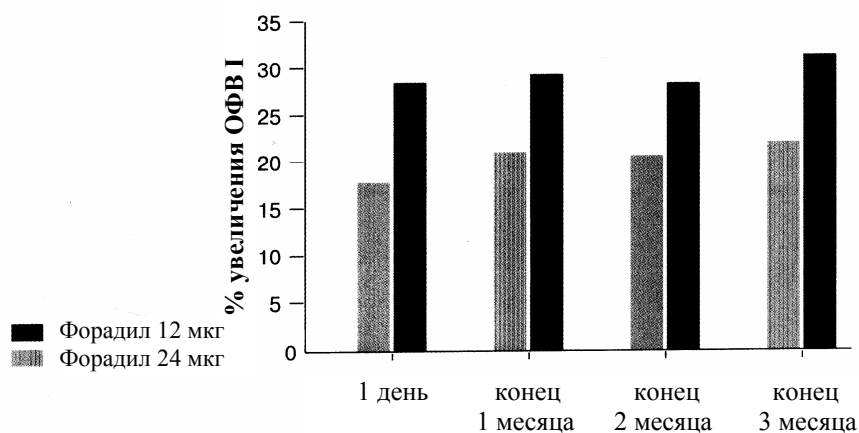
Сложную медицинскую проблему составляют пациенты с тяжелой формой БА. По современным рекомендациям таким больным назначают ингаляционные глюкокортикостероиды как мощное противовоспалительное средство. Мы уже указывали на противо-

воспалительные и потенцирующие эффекты глюкокортикостероидов действия формотерола. Проводилось рандомизированное исследование 259 больных средне-тяжелой БА, которые получали ингаляционные кортикостероиды. Проведен анализ эффективности сальбутамола, применявшегося по потребностям, и формотерола в дозе 12 мкг 2 раза в сутки с помощью Аэролайзера [.....]. После №-х месяцев лечения пиковая объемная скорость выдоха в утренние и вечерние часы в группе формотерола увеличивалась в среднем на 15,7 и 24,1 л/мин соответственно, а в группе сальбутамола лишь на 4,5 и 0,5 л/мин.

Таким образом, назначение формотерола в сочетании с ГКС более эффективно, чем с ингаляциями только ГКС или сальбутамола. Назначение формотерола может служить альтернативой увеличению дозы ингаляционных ГКС в случае их недостаточной эффективности или с целью снижения дозы. Такой подход был изучен в исследованиях FACET (Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy) у 852 пациентов БА [.....].

Интересными оказались результаты изучения эффективности ингаляции Форадила в дозе 12 мкг и 24 мкг 2 раза в день в течение 3 месяцев у больных БА средней степени тяжести. Группа в количестве 541 пациентов формировалась рандомизированно, анализ проводился параллельным и двойным слепым методом [.....].

На рис. 2 выявлено стойкое увеличение ОФВ₁ у пациентов в течение 3-х месяцев, которые прошли лечение форадилом. Максимальное увеличение до 32% наблюдалось у больных БА через 3 месяца постоянного приема препарата в дозе 24 мкг.



Подводя итоги вышеизложенного, следует вывод, что на современном уровне медицины Формотерол (Форадил) является наиболее эффективным препаратом для лечения больных бронхиальной астмой. Являясь оптимальной лекарственной формой и обладая уникальными фармакологическими свойствами, формотерол (форадил) может применяться:

- как симптоматическое средство для быстрого снятия приступа у больных БА легкого течения и средней степени тяжести
- как препарат длительного действия с потенциальным противовоспалительным эффектом – у больных БА тяжелой формой
- благодаря бронхопротективному эффекту, препарат может использоваться в качестве профилактического средства при БА, индуцированной различными факторами (аллергены, холод, физические нагрузки и др.)
- при длительной терапии формотеролом не выявлено серьезных побочных эффектов, что дает возможность применять препарат у больных среднего и пожилого возраста

- как альтернативный препарат при необходимости увеличения и снижения дозы ГКС у больных гормональнозависимой формой БА

Таким образом, формотерол (форадил) является современным уникальным средством для лечения больных бронхиальной астмой. Обладая разнообразным набором фармакологических свойств, формотерол может использоваться в различных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grainger J., Woodman K., Pearse N. et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-7: a further case-control study. *Thorax*. 1991; 46 : 105.
2. Mullen M., Mullen B., Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytical integration of case-control studies. *JAMA*. 1993; 270: 1842.
3. Pearce N., Beasley R., Crane J. et al. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995.; 345: 41.
4. Anderson G.P., Linden A., Rabe K.F. Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 569.
5. Cockcroft D.W., McPharland C.P., Britto S.A. Swystun V.A. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet*. 1993; 342: 833.
6. Molimard M., Naline E., Zhang Y. et al. Long- and short-adrenoceptor agonists: interactions in human contracted bronchi. *Eur. Respir. J.* 1998; II: 583.
7. O'Connor B.J., Alkinan S.L., Barnes P.J. Tolerance to the non-bronchodilator effects of inhaled-agonists in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1204.
8. Kglstrum B.L., Sjuberg J., Waldeck B. The interaction between salmeterol and β_2 -adrenoceptor agonists with higher efficacy on guinea trachea and human bronchus in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 1994, 113: 687.
9. Naline E., Zhang Y., Qian Y. et al. Relaxant effects and durations of action of formoterol and salmeterol on the isolated human bronchus. *Eur Respir J.* 1994; 7: 914.
10. Wallin A., Sandstrom T., Soderberg M. et al. The effects of regular inhaled formoterol, budesonide, and placebo on mucosal inflammation and clinical indices in mild asthma.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 79.
11. Kips K.C., O' Connor B.J., Inman K. et al. A long-term study of the antiinflammatory effect of low-dose budesonide plus formotel versus high-dose budesonide in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996.
12. Fitzgerald J.M., Chapman K.R., Delia Doppa G. et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptomcontrol during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/OD1 Study Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103:427.
13. Lotvall J., Mellen A., Arvidsson P. et al. Similar bronchodilation with formoterol delivered by aerolizer or turbuhaler. *Can. Respir. J.* 1999, 6 (5). 412.
14. Lecaillon J., Kaiser G., Palmisano M. et al. Pharmacokinetics and tolerability of formoterol in healthy volunteers after a single high dose of Foradil dry powder inhalation via Aerolizer. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1999, 55 (2), 131.
15. Wallin A., Sandstrom T., Rosehnall L. Time course and duration of bronchodilatation with formoterol dry powder in patients with stable asthma. *Thorax*, 1993, 4, 611.
16. Jeppson A.B., Kglstrum B.L., B. Waldeck. Studies on the interaction between formoterol and salmeterol in guinea-pig trachea in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 1992; 71: 272.
17. Linden, A., Bergendal A., Ullman A. et al. Salmeterol, formoterol, and salbutamol in the isolated guinea-pig trachea: differences in maximum relaxant effect and potency but not in functional antagonism. *Thorax* . 1993; 48: 547.

18. Beach J., Bromly C., Avery A. et al. Speeds of action of single doses of formoterol and salbutamol compared with placebo in reversing methacholine-induced bronchoconstriction. *Pulm. Pharmacol.* 1996, 9, 245.
19. Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A. et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*, 1998, 114 (2), 411.
20. FitzGerald J., Chapman K., Delia 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 (3 Pt 1). 427.
21. Daugbjerg P., Nielsen K., Skov M. et al. Durations of action of formoterol and salbutamol dry-powder inhalation in prevention of exercised-induced asthma in children. *Acta Paediatr.*, 1996. 85. 684.
22. Molimard M., Bourcereau J., Le Gros V. et al. Comparison between formoterol 12 microg b.i.d. and on-demand salbutamol in moderate persistent asthma. *Respir. Med.* 2001.95(1). 64.

УДК 616.2331.248:57.083.32:615.371

**СВЯЗЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБОВ
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АЛЛЕРГОВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ С УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К АЛЛЕРГЕНУ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ**

Л.Р.Выхристенко, П.Д. Новиков, В.В.Янченко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Проведено открытое сравнительное исследование эффективности различных способов специфической аллерговакцинации (САВ) у 106 больных с атопической бронхиальной астмой (БА) легкой и средней степени тяжести. Три группы больных, сравнимых по клинико-функциональным и аллергологическим показателям, получали соответственно новую пероральную аллерговакцину домашней пыли «Домал», водно-солевой аллерген домашней пыли, вводимый внутрикожно по ускоренной схеме или подкожно. Эффективность аллерговакцинации оценивали через 3, 6 и 12 месяцев с помощью клинических индексов. Результаты эффективности лечения сопоставляли с изменением уровней аллерген-специфических антител до и после аллерговакцинации.

Полученные данные показали, что аллерговакцинация новой лекарственной формой пероральной аллерговакцины домашней пыли не уступает по эффективности парентеральным методам. После 12 месяцев аллерговакцинации во всех группах отмечалось уменьшение симптомов астмы. Более эффективным лечение оказалось у больных с легким течением БА. Изучение изменений в содержании IgE-антител выявило их достоверное снижение во всех группах после курса САВ. У больных, получавших пероральную аллерговакцину отмечалось достоверно большее снижение уровней активности IgE-антител по сравнению с больными, которым аллерген вводился внутрикожно или подкожно ($p < 0,05$). Содержание IgG-антител после аллерговакцинации достоверно возросло во всех группах больных, при этом существенных различий между группами не наблюдалось.

Ключевые слова: специфическая аллерговакцинация, бронхиальная астма, специфические IgE-антитела, специфические IgG-антитела, аллерген домашней пыли.

**CLINICAL EFFICACY OF DIFFERENT WAYS OF SPECIFIC
ALLERGOVACCINATION IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS AND THE LEVEL OF
ANTIBODIES TO HOUSE DUST ALLERGEN**

L.R. Vykhristsenko, P.D. Novicov, V.V. Yanchenco