

УДК 615.45.032; 547.789

БРОНХОЛИТИЧЕСКИЕ И ТОКОЛИТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ β_2 -АГОНИСТОВ

С.Я. Скачилова^{1*}, Е.В. Шилова¹, В.М. Павлов², Т.Н. Молостова³

Резюме. Рассмотрены вопросы (аспекты) бронхолитического и токолитического действия β_2 -агонистов. Представлены данные как по β_2 -агонистам короткого действия, так и по новым β_2 -агонистам длительного действия. Обращается внимание на необходимость применения β_2 -агонистов длительного действия совместно с глюкокортикостероидами. Приведены примеры клинической эффективности отечественного β_2 -агониста сальбутамола гемисукцината в различных лекарственных формах в качестве бронхолитического средства при лечении бронхолегочных заболеваний, а также в качестве токолитического лекарственного препарата при невынашивании беременности.

Ключевые слова: бронхолитические, токолитические особенности β_2 -агонистов, препараты короткого и длительного действия, глюкокортикостероиды, клиническая эффективность.

BRONCHODILATOR AND TOCOLYTIC FEATURES OF β_2 -ADRENOCEPTOR AGONISTS

S.Ya. Skachilova^{1*}, E.V. Shilova¹, V.M. Pavlov², T.N. Molostova³

Abstract. The issues (aspects) of bronchodilator and tocolytic actions of β_2 -adrenoceptor agonists are reviewed. The data on short-acting and new long-acting β_2 -agonists are presented. It is marked that it is necessary to use long-acting β_2 -agonists and glucocorticosteroids concomitantly. Examples of clinical efficacy of locally produced β_2 -adrenoceptor agonist salbutamol hemisuccinate in various dosage forms used as a bronchodilator for treatment of bronchopulmonary diseases, and also as a tocolytic for habitual noncarrying of pregnancy are given.

Keywords: bronchodilator and tocolytic features of β_2 -adrenoceptor agonists, short-acting and long-acting medicines, glucocorticosteroids, clinical efficacy.

1 – АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», 142450, Россия, Московская область, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23

2 – ООО «Натива», 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13

3 – Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России, 105077, Россия, г. Москва, 11 Парковая ул., д. 32

1 – JSC «National Research Center on Biologically Active Compounds», 23, Kirov str., Staraya Kupavna Moscow region, 142450, Russia

2 – «Nativa» Ltd, 13, Otkryabskaya str., Krasnogorsk, Moscow region, 143402, Russia

3 – Scientific research Institute of Pulmonology by FMBA, 32, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: vnc@pc-club.ru

Тел.: 8 (495) 702 95 86

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для симптоматического лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) практическая медицина располагает бронхолитическими средствами с различным механизмом действия. Наиболее выраженным бронхолитическим действием обладают селективные стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -агонисты), которые относят к «золотому стандарту» для купирования острого бронхоспазма [1–5].

В последнее 20-летие ведётся поиск противоастматических средств, обладающих новыми механизмами действия, в том числе комбинированными [6]. Созданы оригинальные структуры β_2 -агонистов из химического класса фениламин-нэтанолов (катехоламинов), обладающие пролонгированным (длительным) действием: сальметерол, формотерол, вилантерол, а также

некатехоламиновой структуры с введением хинолиновых фрагментов в молекулу; индакатерол, кармолерол [7]. По этим препаратам проведены как доклинические исследования, так и обширные многоцентровые клинические исследования, обосновано их применение в клинической практике.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТАГОНИСТОВ

Формотеролу и сальметеролу посвящены многочисленные обзорные публикации [8–12], эти препараты применяются при лечении БА и ХОБЛ во многих странах мира, в том числе и в России [13]. Длительность действия вилантерола, индакатерола и кармолерола составляет 24 ч.

В рекомендациях ВОЗ [14] и рекомендациях международных экспертов по глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы отмечается, что «пероральные β_2 -агонисты

длительного действия применяются в редких случаях при потребности в дополнительном бронхорасширяющем действии.

Пероральные β_2 -агонисты длительного действия чаще, чем ингаляционные, вызывают нежелательные эффекты, которые включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы (тахикардию), тревогу и тремор скелетных мышц». В связи с этим в международном руководстве GINA по лечению астмы таблетированные формы β_2 -агонистов длительного действия исключены [15].

Однако, несмотря на эти рекомендации, в европейских странах пероральные β_2 -агонисты (сальбутамол, вольмакс, вентолин, тербуталин) применяют наряду с ингаляционными β_2 -агонистами короткого действия [16]. В США на основе сальбутамола сульфата разработаны и применяются пероральные таблетки Vospire ER пролонгированного действия с контролируемым высвобождением [17]. В Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств показано пероральное применение сальбутамола в виде таблеток пролонгированного действия взрослым и детям старше 12 лет по 4–8 мг каждые 12 ч [18].

Следует обратить внимание, что нежелательные эффекты вызывают не только пероральные β_2 -агонисты длительного действия (БАДД), но и ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия. Так, в базе данных ВОЗ [19, 20] и при анализе клинических исследований появились сведения о побочных эффектах сальметерола [21, 22].

Имеются данные, указывающие на возможность повышения риска смерти, связанного с БА, на фоне применения сальметерола [15]; в результате этого были выработаны рекомендации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) [23] и организации «Здоровье Канады» [24], согласно которым β_2 -агонисты длительного действия не могут служить заменой ингаляционным или пероральным глюкокортикостероидам (ГКС) и должны применяться только в комбинации с адекватными дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), назначенными врачом. Поэтому при терапии БА их следует применять только в дополнение к комплексному лечению. В ряде клинических исследований было показано, что у людей с редким генотипом β_2 -адренорецептора (замена аргинина на глицин в положении В-16) течение БА может ухудшаться при регулярном приеме сальметерола вне зависимости от того, вводится ли он вместе с ИГКС или без ИГКС [24–26].

Анализ данных лечения БА сальметеролом в течение 20 лет свидетельствует, что смертность на фоне применения этого препарата составляет 0,32% [25–28].

Широко применяется для лечения БА селективный β_2 -агонист длительного действия формотерол, обладающий в отличие от сальметерола способностью быстро купировать острый бронхоспазм [29–33].

По данным сравнительных исследований, у больных астмой формотерол и сальбутамол в стандартных дозах показали сопоставимый максимальный бронхорасширяющий эффект, однако по длительности действия формотерол превосходит сальбутамол [34, 35].

В публикациях по клиническому применению формотерола приводятся противоречивые данные по поводу использования повышенных доз этого препарата: в одном из исследований показано [36], что при применении формотерола по 24 мкг два раза в сутки не наблюдается статистически значимых обострений БА. В то время как в других исследованиях показано, что при тех же дозах у пациентов наблюдаются обострения БА [37, 38].

В последние годы проведены обстоятельные исследования по лечению бронхиальной астмы комбинированными препаратами. По заключению международного и российского совета экспертов [15, 39] отмечается, что терапия фиксированной комбинацией будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора (SMART) позволяет достичь лучших показателей контроля бронхиальной астмы при меньшей нагрузке глюкокортикостероида, что положительно влияет на снижение нежелательных побочных реакций от глюкокортикостероида.

Побочное действие препарата или отсутствие его положительного эффекта может зависеть не только от полиморфизма β_2 -адренорецепторов, но и быть связано с различным полиморфизмом цитохрома P450 или отсутствием у некоторых пациентов тех или иных его модификаций либо различного проявления ферментативной активности [40, 41]. Нарушение ферментативной активности оказывает существенное влияние на направленность метаболизма лекарственного препарата, образование тех или иных токсичных метаболитов или накопление токсичных доз препарата в организме, что может приводить не только к нежелательным реакциям, но и к летальным исходам [42, 43].

В обзоре S.E. Wenzel, R. Covar [44] обращают внимание, что при таком гетерогенном и сложном многофакторном заболевании, как БА, необходимо учитывать особенности фенотипа и генотипа пациента, для успешной терапии нужно применять препараты с различным механизмом действия, в том числе и β_2 -агонисты в различных лекарственных формах. Этим, в частности, объясняется комплаентность к препаратам с различными механизмами действия, в том числе и к β_2 -агонистам в различных лекарственных формах. Клинико-фармакологическая эффективность ингаляционных и пероральных форм БАДД должна оцениваться с позиций генетической индивидуальности β_2 -адренорецепторов.

Обращается также особое внимание на применение β_2 -агонистов при сочетанном заболевании сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. При кардиореспираторной патологии усугубляются побочные

эффекты β_2 -агонистов короткого и длительного действия: влияние на частоту сердечных сокращений, изменение интервала QT, повышение артериального давления, гипокалиемия, гипомагниемия. Предлагается с учётом принципов доказательной медицины проведение крупномасштабных исследований по оценке безопасности β_2 -агонистов и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при бронхолитической терапии пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией [45].

Важным показателем значимости лекарственного средства является сочетание его эффективности и безопасности, широта его терапевтического индекса.

В практических рекомендациях по ведению пациентов с бронхиальной астмой отмечается, что на всех ступенях терапии БА применяются в качестве неотложной облегчающей терапии ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия [46].

Эталонным представителем группы препаратов, относящихся к селективным β_2 -агонистам короткого действия, является сальбутамол, который высоко оценен мировой медициной и включен экспертами ВОЗ в перечень важнейших лекарственных средств. Этот препарат вот уже в течение 40 лет до настоящего времени выпускается ведущими фармацевтическими производителями мира [5]. Все новые β_2 -агонисты по эффективности и безопасности сравнивают с сальбутамолом [47, 48]. Так, при разработке препарата формотерола его сравнивали с сальбутамолом. Было показано, что в сопоставимых дозах эти препараты демонстрировали примерно одинаковый уровень эффективности и безопасности [49, 50].

В ряде исследований показано, что сальбутамол как при курсовом применении, так и по потребности в отличие от других β_2 -агонистов практически не вызывает нежелательных побочных реакций у больных бронхиальной астмой с полиморфными β_2 -адренорецепторами: β_2 -Arg16 и β_2 -Gly16-Glu27 [51, 52]. В эксперименте показано, что сальбутамол улучшает функцию диафрагмы и дыхания при инфекционном поражении респираторной системы [53].

Методом ингаляционной бронхосцинтиграфии с изотопом ^{99m}Tc показано, что при ингаляции 0,1% раствора сальбутамол гемисукцината происходит регуляция бронхокинетической активности трахеобронхиального дерева вследствие бронхорасширяющего действия препарата [54].

На фармацевтическом рынке России уже более 10 лет имеются разработанные отечественными учёными препараты на основе сальбутамол гемисукцината. Это вещество является оригинальным, представляет собой комплексно связанный аддукт сальбутамол с янтарной кислотой, относящейся к естественным метаболитам организма, обеспечивающей энергетический обмен, улучшающей дыхание на клеточном уровне [55], и исключает побочные эффекты, связанные с метаболическим ацидозом [56].

На основе янтарной кислоты в качестве аниона создан целый ряд лекарственных препаратов, которые благодаря сукцинат-аниону обладают антигипоксическим, пролонгированным и другими положительными эффектами [57].

Изучение фармакокинетики и биодоступности сальбутамол гемисукцината, проведённое в сравнении с сальбутамол сульфатом в эксперименте, свидетельствовало о более высокой (в 6 раз) биодоступности сальбутамол гемисукцината [55, 56].

Преимущество сальбутамол гемисукцината перед сульфатом заключается также в том, что комплекс гемисукцината благодаря «каркасной» структуре в отличие от сульфата не образует неактивных метаболитов [55, 58].

На основе сальбутамол гемисукцината разработаны различные лекарственные формы: пероральные (таблетки обычные 4 мг и пролонгированного действия с контролируемым высвобождением), растворы для инъекций и для ингаляций [59–61]. Безопасность и эффективность применения лекарственных форм на основе сальбутамол гемисукцината подтверждена применением их в различных областях медицины.

Как известно, β_2 -агонисты являются не только эффективными бронходилататорами, но и обладают токолитическими свойствами и применяются для профилактики и лечения невынашивания беременности. Однако β_2 -агонисты, обладая побочным действием на сердечно-сосудистую систему, могут оказывать нежелательные эффекты не только на беременную женщину, но и на плод. Экспериментальные исследования сальбутамол гемисукцината в виде 0,1% раствора для инъекций и таблеток 4 мг свидетельствовали о менее выраженных побочных реакциях по сравнению с аналогами, при этом были установлены положительные антигипоксические свойства препарата [62–65].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ β_2 -АГОНИСТА

Клинические исследования сальбутамол гемисукцината в виде 0,1% раствора для инъекций и таблеток 4 мг проведены на 380 беременных женщинах в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии, в отделении патологии беременных родильного дома № 17 (г. Москва) и на кафедре акушерства РГМУ. По результатам клинических исследований отмечено, что раствор для внутривенного введения и таблетки 4 мг являются средством неотложной помощи для пролонгации беременности и предупреждения угрозы преждевременных родов. Таблетки 4 мг являются эффективным препаратом для лечения угрозы прерывания беременности, не имеют выраженных побочных эффектов, хорошо переносятся беременными женщинами, удобны в индивидуальном подборе дозы. Высокая клиническая эффективность и хорошая пере-

носимость сальбутамола гемисукцината в виде 0,1% раствора для инъекций и таблеток 4 мг позволяют использовать эти препараты при угрозе преждевременных родов, а также для улучшения фетоплацентарного кровотока при плацентарной недостаточности. Своевременное назначение токолитической терапии позволяет пролонгировать беременность до срока родов, как показали исследования, с рождением жизнеспособных детей без перинатальной патологии [66–68]. Рекомендации по использованию сальбутамола для пролонгации беременности отражены в формулярной системе [69].

Также нет противопоказаний для назначения β_2 -агонистов, особенно сальбутамола гемисукцината, для лечения БА у беременных женщин без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы [66–68].

Под руководством академика РАН А.Г. Чучалина отечественные препараты на основе сальбутамола гемисукцината (таблетки с контролируемым высвобождением, раствор для ингаляций, раствор для инъекций) прошли клинические испытания и внедрены в практику лечения больных ХОБЛ среднетяжелого течения и бронхиальной астмы.

Проведено также исследование эффективности раствора для ингаляций, содержащего в 1 мл 1 мг сальбутамола гемисукцината, при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Показано, что сальбутамола гемисукцинат в виде раствора для ингаляций, применяемый с помощью небулайзера, обладает высокой терапевтической эффективностью при лечении обострений ХОБЛ. Клиницисты установили, что препарат в виде раствора хорошо переносится пациентами, не вызывает выраженных побочных реакций и является практически безопасным препаратом [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные по применению β_2 -агонистов в пульмонологии требуют от практических врачей повышенной осторожности при назначении этих препаратов, предупреждая их бесконтрольное применение у больных БА с целью избежать вероятности ухудшения течения заболевания [71]. Необходимо назначение β_2 -агонистов с учетом индивидуальных особенностей рецепторной и ферментативной системы бронхов у пациентов. Применение ингаляционных β_2 -агонистов длительного действия у больных с тяжелым течением БА и ХОБЛ необходимо в комбинации с ингаляционными или системными ГКС [15, 72, 73].

ЛИТЕРАТУРА

1. С.Н. Авдеев, О.Н. Бродская. Стери-Небы – новые возможности небулайзерной терапии обструктивных заболеваний легких // Научное обозрение респираторной медицины. 2011. № 3. С. 18–23.

2. M.R. Sears, J. Lötvall. Past, present and future beta2-adrenoceptor agonists in asthma management // *Respir. Med.* 2005. V. 99(2). P. 152–170.
3. А.Г. Чучалин. Актуальные проблемы пульмонологии. – М. 2000. С. 763.
4. А.Н. Цой, В.В. Архипов. Бронхиальная астма. Новые решения. – М. 2007. 625 с.
5. Л.А. Горячкина. 40-летняя история терапии бронхиальной астмы. Доклад на XXII национальном Конгрессе по болезням органов дыхания. – М. 2012.
6. Е.В. Шилова, Л.В. Корольченко, Л.Н. Сернов, С.Я. Скачилова, А.Г. Чучалин. Перспективные направления исследований по созданию противоастматических лекарственных средств // *Ж. Пульмонология*. 2005. № 3. С. 67–73.
7. С.Я. Скачилова, Е.В. Шилова, А.Г.Чучалин. Перспективы создания бронхолитических лекарственных средств // *Известия Академии Наук. Серия химическая*. 2015. № 9. С. 1–14.
8. P. Steiropoulos, A. Tzouveleakis, D. Bouros. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008. V. 3(2). P. 205–15.
9. F. de Vries, S. Pouwels, M. Bracke, et al. Use of beta(2) agonists and risk of acute myocardial infarction in patients with hypertension // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008. № 65(4). P. 580–586.
10. J.A. van Noord, J.J. Smeets, J.A. Raaijmakers, et al. Salmeterol versus formoterol in patients with moderately severe asthma: onset and duration of action // *Eur. Respir. J.* 1996. № 9(8). P. 1684–1688.
11. R.A. Bartow, R.N. Brogden. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma // *Drugs*. 1998. № 55(2). P. 303–322.
12. B.J. Lipworth. Long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists: a smart choice for asthma? // *Trends Pharmacol. Sci.* 2007. № 28(6). P. 257–262.
13. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких / Под ред. А.Г. Чучалина. – М. 2005. 95 с.
14. Рекомендации ВОЗ. URL: <http://www.who.int> (дата обращения 07.02. 2013).
15. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma. Management and Prevention. Updated 2016. URL: <http://www.ginasthma.org/> (дата обращения 31.10. 2016).
16. Rational use of Medicines // WHO Drugs Information. 2006. V. 20(4). P. 261–264.
17. VoSpire ER Extended-Release Tablets. URL: <http://www.rxlist.com/vospire-er-drug.htm> (дата обращения 14.02. 2013).
18. Формулярная система. Федеральное руководство. Вып. XVII. – М.: Видокс, 2016. С. 238–239.
19. Безопасность лекарств. 1999. № 3. С. 9, AR Newsletters. 1998. № 2. С. 8.
20. Безопасность лекарственных средств. Т. 1. – М. 2005. С. 24.
21. C. Williams Cause of death in the SMART Trial // *Chest*. 2006. № 130(3). P. 929–930.
22. H.R. Anderson, J.G. Ayres, P.M. Sturdy, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study // *BMJ*. 2005. V. 330(7483). P. 117–124.
23. Рекомендации FDA. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm> (дата обращения 14.02.2013).
24. Health Canada. URL: <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php> (дата обращения 14.02.2013).
25. M. Gazzola, M.G. Matera. Review: Safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of asthma // *Therap. Advances in Respir. Disease*. 2007. № 1(1). P. 35–46.
26. H.S. Nelson, S.T. Weiss, E.R. Bleecker, et al. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol // *Chest*. 2006. № 129(1). P. 15–26.
27. E. Wooltorton. Long-acting beta2-agonists in asthma: safety concerns // *CMAJ*. 2005. V. 173(9). P. 1030–1033.
28. S.R. Salpeter, N.S. Buckley, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma ex-

- cerbations and asthma-related deaths // *Ann. Intern. Med.* 2006. № 144(12). P. 904–912.
29. M.R. Sears, A. Ottosson, F. Radner, S. Suissa. Long-acting – agonists: A review of formoterol safety data from asthma clinical trials // *Eur. Respir. J.* 2008. № 3(9). P. 936–949.
 30. M. Palmqvist, T. Ibsen, A. Mellén, J. Lötvall. Comparison of the relative efficacy of formoterol and salmeterol in asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. № 160(1). P. 244–249.
 31. A.M. Clauzel, M. Molimard, V. Le Gros, et al. Use of formoterol dry powder administered for three months via a single-dose inhaler in 1,380 asthmatic patients // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1998. № 8(5). P. 265–270.
 32. J.M. Fitzgerald, K.R. Chapman, G. Della Cioppa, et al. Sustained bronchoprotection, bronchodilatation, and symptom control during regular formoterol use in asthma of moderate or greater severity. The Canadian FO/OD1 Study Group // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. V. 103(3 Pt. 1). P. 427–435.
 33. R.A. Pauwels, M.R. Sears, M. Campbell, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur. Respir. J.* 2003. № 22(5). P. 787–794.
 34. N.C. Thomson, R. Angus, E. Quebe-Fehling, R. Brambilla. Efficacy and tolerability of formoterol in elderly patients with reversible obstructive airways disease // *Respir. Med.* 1998. № 92(3). P. 562–567.
 35. P. Daugbjerg, K.G. Nielsen, M. Skov, H. Bisgaard. Duration of action of formoterol and salbutamol dry-powder inhalation in prevention of exercise-induced asthma in children // *Acta Paediatr.* 1996. № 85(6). P. 684–687.
 36. J. Wolfe, C. Laforce, B. Friedman, et al. Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo // *Chest.* 2006. № 129(1). P. 27–38.
 37. M. Mann, B. Chowdhury, E. Sullivan, et al. Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol // *Chest.* 2003. № 124(1). P. 70–74.
 38. T. van der Molen. Formoterol and asthma exacerbations // *Chest.* 2004. № 125(4). P. 1591.
 39. С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов, А.С. Белевский, Г.Л.Игнатова, Н.И. Ильина, А.В. Емельянов, Н.П. Княжеская, О.М.Курбачева, И.В. Лешенко, Н.М. Ненашева, Р.С. Фассахов. Согласованные рекомендации по применению режима единого ингалятора фиксированной комбинацией будесонид/формотерол (SMART) в терапии пациентов с бронхиальной астмой // *Ж. Практическая пульмонология.* 2016. № 1. С. 2–15.
 40. D.J. Belle. Genetic Factors in Drug Metabolism // *Am. Fam. Physician.* 2008. № 77 (11). P. 1553–1560.
 41. В.Г. Кулес. Метаболизм лекарственных средств. – М. 2004. С.53–67.
 42. W. Kalow (Ed). *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. – N.Y. Oxford: Pergamon Press, 1992. 387 p.
 43. L. Licino, M.L. Wong. *Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies*. – Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2002. 269 p.
 44. S.E. Wenzel, R. Covar. Update in asthma 2005 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. № 173(7). P. 698–706.
 45. Ю.А. Долгушева, К.А. Зыков, И.Е. Чазова. β -Агонисты различной длительности действия у пациентов с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивных заболеваний // *Ж. Практическая пульмонология.* 2015. № 2. С. 41–47.
 46. А.С. Белевского. Практические рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой // *Ж. Практическая пульмонология.* 2015. № 2. С. 32–36.
 47. J.R. Beach, C.L. Bromly, A.J. Avery, et al. Speeds of action of single doses of formoterol and salbutamol compared with placebo in reversing methacholine-induced bronchoconstriction // *Pulm. Pharmacol.* 1996. № 9(4). P. 245–249.
 48. G. Bensch, R.J. Lapidus, B.E. Levine, et al. A randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled study comparing formoterol dry powder inhaler with albuterol metered-dose inhaler // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001. № 86(1). P. 19–27.
 49. W. Boonsawat, S. Charoenratanakul, C. Pothirat, et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma // *Respir. Med.* 2003. № 97(9). P. 1067–1074.
 50. A. Rubinfeld, R. Scicchitano, A. Hunt, et al. Formoterol turbuhaler is effective and safe compared with salbutamol by pMDI and spacer as reliever therapy in patients with acute severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2002. № 20(38). P. 1–41.
 51. E. Israel, J.M. Drazen, S.B. Liggett, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. № 162(1). P. 75–80.
 52. D.K. Lee, C.E. Bates, B.J. Lipworth. Acute systemic effects of inhaled salbutamol in asthmatic subjects expressing common homozygous beta2-adrenoceptor haplotypes at positions 16 and 27 // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004. № 57(1). P. 100–104.
 53. H. Piriz, N. Nin, J. Boggia, et al. Salbutamol improves diaphragm force generation in experimental sepsis // *Arch. Bronconeumol.* 2008. № 44(3). P. 135–139.
 54. Д.Б. Утешев, А.А. Карабиненко, В.И. Светлаков, А.С. Соколов. Эффективность сальгима при стационарном лечении бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 2002. № 3. 92–95.
 55. С.Я. Скачилова, А.Г. Чучалин, Э.Ф. Зуева и др. Фениламиноэтанолы – эффективные противоастматические средства // *Лекарственные средства, экономика, технология и перспективы получения*. – М. 1990. № 9. С. 1–43.
 56. А.Г. Чучалин, Л.В. Дюкарева, С.А. Булаков и др. Бронхолитическая активность и фармакокинетика нового пролонгированного бета2-агониста у больных бронхиальной астмой // *Пульмонология.* 1992. № 3. С. 59–62.
 57. М.Д. Машковский. *Лекарственные средства*. – М.: Новая волна, 2013. С. 273, 723.
 58. *Drug Information for the Health Care Professional* // USP DG. 15th Ed. 1995. № 1. P. 549–562.
 59. С.Я. Скачилова, Э.Ф. Зуева, А.Г. Чучалин. Тенденции в создании лекарственных форм β_2 -агонистов // *Бюллетень Всероссийского научного центра (ВНЦ БАН).* 1994. № 1. С. 52–71.
 60. А.Г. Чучалин, С.Я. Скачилова, Э.Ф. Зуева. Поиск и создание селективных стимуляторов β_2 -адренергических рецепторов. Сальбутамол / Под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. – М.: Фарммединфо, 1992. С. 66–76.
 61. А.С. Соколов, С.Я. Скачилова, Е.В. Бабарсков, В.М. Павлов. Некоторые особенности отечественных лекарственных форм β_2 -агонистов // *Пульмонология.* 1996. № 3. С. 34–41.
 62. И.В. Березовская. Побочное действие стимуляторов β -адренергических рецепторов, применяемых в пульмонологии и акушерстве. Сальбутамол / Под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. – М.: Фарммединфо, 1992. С. 137–145.
 63. Г.А. Шевелева. Экспериментально-клиническое исследование β -адренергических средств в системе мать-плод.: дисс. ... д.б.н. – Купавна. 1998.
 64. Г.В. Зайченко. Фармакологическое изучение токолитика венттокола: дисс. ... к.м.н. – Киев. 1997. 102 с.
 65. Л.И. Волкова. Изучение общетоксического действия новых отечественных селективных β_2 -адреномиметиков: дисс. ... к.м.н. – Купавна. 2000. 89 с.
 66. А.А. Агаджанова, И.А. Стадник. Применение нового отечественного β -миметика в терапии угрозы прерывания беременности // *Акушерство и гинекология.* 1996. № 4. С. 47–49.
 67. В.М. Сидельникова, А.А. Агаджанова. Новый отечественный токолитик сальгим в терапии преждевременных родов // *Акушерство и гинекология.* 1994. № 4. С. 14–20.
 68. М.В. Федорова. Отечественный токолитик венттокол в лечении и профилактике невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология.* 1997. № 5. С. 40–43.
 69. *Формулярная система. Федеральное руководство.* Вып. XVII. – М. 2016. С. 513–514.
 70. С.Н. Авдеев, А.С. Соколов, А.Г. Чучалин. Применение отечественного симпатомиметика венттокола при тяжёлом обострении хронической обструктивной болезни лёгких // *Пульмонология.* 1999. № 2. P. 24–30.
 71. J. Hasford, J.C. Virchow. Excess mortality in patients with asthma on long-acting beta2-agonists // *Eur Respir J.* 2006. № 28(5). P. 900–902.
 72. American Academy of Allergy // *Asthma & Immunology.* URL: www.aaaai.org. (дата обращения 06.02.2013).
 73. B.L. Laube, H.M. Janssens, F.H. De Jongh, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. V. 37. P. 1308–1331.