

УДК 616248-085.61521722

**ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР: АДРЕНОСТИМУЛЯТОРЫ И ИХ РОЛЬ
В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ****Каграманова З.С., Магомедова З.С.***Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала,
e-mail: Ya.zara69@yandex.ru*

Медикаментозное лечение – самая важная часть в комплексе оздоровительных мероприятий при БА. В патогенезе БА основную роль играет воспаление и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (airwayhyperresponsiveness). Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью терапии. В то же время неясными остаются некоторые механизмы действия доступных противоастматических лекарств, которые условно могут быть разделены на бронходилататоры (β -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды). В течение последнего времени поиск эффективных лекарственных средств для лечения БА продолжается.

Ключевые слова: адреностимуляторы, бронхиальная астма, хронический бронхит, гиперреактивность бронхов.

**LITERARY REVIEW: AGONISTS AND THEIR ROLE
IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA****Kagramanova Z.S., Magomedova Z.S.***Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, e-mail: Ya.zara69@yandex.ru*

Drug treatment - the most important part of the complex of health measures in asthma. In the pathogenesis of asthma inflammation plays a major role and is one of the manifestations, bronchial hyperreactivity (airwayhyperresponsiveness). Since inflammation has a significant impact on the clinical manifestations of asthma, suppression of inflammatory response is an essential part of therapy. At the same time, there remain some unclear mechanism of action of anti-asthma medications available that can be conditionally divided into bronchodilators (β -agonists, anticholinergics, and theophylline), anti-inflammatory drugs (cromolyn sodium, nedocromil sodium, and corticosteroids). During the last time the search for effective drugs for the treatment of asthma continues.

Keywords: adrenergic stimulants, bronchial asthma, chronic bronchitis, bronchial hyperreactivity.

Медикаментозное лечение – самая важная часть в комплексе оздоровительных мероприятий при БА [18,21,31]. В патогенезе БА основную роль играет воспаление [45,47] и, как одно из проявлений, гиперреактивность бронхов (airwayhyperresponsiveness) [1,46,91]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы [92,97], подавление воспалительной реакции является существенной частью терапии [149,161,195]. В то же время неясными остаются некоторые механизмы действия доступных противоастматических лекарств, которые условно могут быть разделены на бронходилататоры (β -агонисты, антихолинергические препараты и теофиллины) и противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия и кортикостероиды) [89,140,166].

В течение последнего времени поиск эффективных лекарственных средств для лечения БА продолжается [44,65,87,108].

Адреностимуляторы

В настоящее время некоторые авторы считают целесообразным назначение противовоспалительных средств, отказываясь

от традиционно используемых бронходилататоров, в том числе и β_2 -агонистов. По их мнению, β_2 -агонисты не оказывают воздействия на процесс воспаления [134,163]. За счет быстрого купирования клинических проявлений астмы эти препараты лишь маскируют лежащий в основе воспалительный процесс [204,206], и акцент в астматической терапии на β_2 -агонисты может привести к росту смертности от БА [59,176,190]. Другие авторы, напротив, считают, что, кроме мощного бронходилатационного действия, β_2 -агонисты подавляют выброс медиаторов из эффекторных клеток воспаления [168,179], усиливают мукоцилиарный транспорт [194,200] и таким образом, опосредованно влияют на процесс воспаления [153,186].

В 1991 году С.-G.Lofdahl и N.Svedmyr поставили такой вопрос: « β_2 -адреномиметики – друзья или враги?» [169,170] и до сегодняшнего дня он остается актуальным. Ответ на него кажется очевидным [208,210]. Но так ли это на самом деле? Селективные бета₂-адреномиметики (сальбутамол, тербуталин), оказывающие прямое бронхорасширяющее действие [89,150,220], остаются наиболее эффективными симптоматически-

ми противоастматическими препаратами [87,199]. Миллионы больных БА регулярно пользуются симпатомиметиками [162,203] в ингаляциях [90] для купирования приступов удушья как амбулаторно [77], так и в стационаре [75].

Преимущественное влияние разных адренергических (а также антиадренергических) веществ на различные адренорецепторы организма [24,159] определяет не только особенности их фармакологического действия, но и показания (и противопоказания) к их практическому использованию в медицине [73,213].

Адреналин, норадреналин, дофамин и другие аналогичные амины, содержащие оксигруппу в положениях 3 и 4 ароматического ядра, носят название катехоламинов [43,61].

Адреналин, норадреналин и ряд синтетических и природных соединений, сходных с ними по химическому строению и обладающих адренергической активностью, имеют применение в различных областях медицины [61,70]. Широко применяются также вещества, обладающие антиадренергической активностью, то есть тормозящие функции адренорецепторов [110,174].

Адреналина гидрохлорид (А) – это универсальный стимулятор адренергической системы, мощный бронходилататор, уменьшающий бронхоспазмы в результате стимуляции β -рецепторов гладкой мускулатуры бронхов и подавления высвобождения из тучных клеток гистамина под влиянием антигена. Оба эффекта можно получить и при использовании других β -стимуляторов. Кроме того, он уменьшает застойные процессы в легких, так как суживает артериолы легких [62,70].

А оказывает прессорное действие. Механизм ответственный за возрастание систолического АД, наблюдаемый после высвобождения А или его введения в организм, связано с его положительным инотропным и хронотропным действием на сердце (преобладает влияние (β 1-рецепторов) и индуцируется вазоконстрикция многих сосудистых областей (α -рецепторы). А также активизирует β 2-рецепторы определенных сосудов, что ведет к их дилатации; оказывает деконгестивный эффект (стимулирует α -рецепторы, что вызывает спазм бронхиальных сосудов и уменьшает отек бронхов). Окончательно общее периферическое сопротивление может снизиться, что объясняет падение диа-

столического давления, которое иногда наблюдается при инъекции А [21,27].

А хорошо всасывается после подкожного и внутримышечного введения. Начинает действовать быстро, но эффект непродолжителен. Бронхорасширяющий эффект начинается через 5-10 минут и достигает максимума через 20 минут после подкожного введения. Длительность эффекта не превышает 2-3 часа.

Следует отметить, что, А наиболее действенен при подкожном введении [86]. А хорошо распределяется во все ткани организма. Метаболизируется в нервных окончаниях симпатических нервов, печени и других тканях, превращаясь в неактивные метаболиты: под действием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) – в метанефрин, а под действием MAO – в ванилинминдальную кислоту. А выводится из организма с мочой, главным образом, в виде метаболитов и их конъюгатов [27,61]. С.А. Сан (1986) рекомендует вводить А подкожно для купирования приступа БА в следующих дозах в зависимости от массы тела больного: меньше 60 кг – 0,3 мл 0,1% раствора (0,3 мг); 60-80 кг – 0,4 мл 0,1% раствора (0,4 мг); больше 80 кг – 0,5 мл 0,1% раствора (0,5 мг).

Противопоказаниями к применению А являются: гипертоническая болезнь, обострение ИБС, сахарный диабет и токсический зоб.

С тех пор, как стали появляться препараты, оказывающие более избирательное действие, в клинике реже используют адреналин, изадрин и эфедрин [13,86].

Фенотерол (Ф) является более избирательным стимулятором β_2 – адренорецепторов. Оказывает сильное и продолжительное действие на бронхи, при минимальном влиянии на функции ССС: не усиливает силу и частоту сердечных сокращений. Наряду с бронхолитическим действием, усиливает функцию мерцательного эпителия и ускоряет мукоцилиарный транспорт. Быстро и хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, выделяется с мочой около 30% от дозы в ингаляционной форме; в верхних отделах тонкого кишечника всасывается около 60% дозы при приеме внутрь. Период полураспада равен 6-7 ч, нетоксичен. Наилучшим способом применения является ингаляционный, так как при этом достигается немедленная ответная реакция – максимальная на 15-й минуте, длительность действия более 6 ч. [27,61].

Появление мышечной дрожи при первом назначении Ф не должно быть причиной отмены препарата. В последующие дни часто происходит адаптация и эта реакция исчезает.

Нарушение проходимости бронхов при БА в значительной мере зависит от тонуса гладкой мускулатуры, регуляция которого опосредуется различными видами рецепторов. Бронхоконстрикция или бронходилатация является интегральным ответом, в формировании которого принимают участие различные виды рецепторов, локализованных в стенке бронхов (альфа-адренергические, бета-адренергические, М-холинергические, гистаминергические, гидрокситриптаминергические и др.) [50,67,159].

По современным представлениям, начальным звеном в цепи событий, приводящих к специфическому ответу клетки, является взаимодействие биологически активного вещества (лиганда) с его рецептором [99,109]. При связывании рецепторов с их агонистами развиваются физиологические или фармакологические клеточные реакции [107]. В отличие от агонистов, антагонисты, связываясь с рецепторами, не вызывают физиологического или фармакологического ответа, но могут блокировать эффекты агонистов [79,94].

Известно, что в гладких мышцах бронхов адренорецепторы делятся на несколько пулов. Наиболее полно охарактеризованы альфа- и бета-адренорецепторы. В настоящее время среди них идентифицированы субпопуляции: альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2, бета-3, альфа-1а, альфа-1в, альфа-1с, альфа-2а, альфа-2в-адренорецепторов [50,94]. Стимуляция адренорецепторов осуществляется эндогенными или экзогенными лигандами (норадреналином, высвобождающимся из нервных окончаний парасимпатической нервной системы, изадринном, алулентом, адреналином, секретлируемым надпочечниками и циркулирующим в крови, и другими) [105,182].

При электрофизиологических экспериментах на полосках гладкой мускулатуры бронхов было показано, что по крайней мере, в верхних отделах дыхательных путей человека симпатическая нервная система (адренергическая) не принимает непосредственного участия в регуляции сокращения гладкомышечных клеток. Эти же эксперименты продемонстрировали центральную роль парасимпатической (холинерги-

ческой) иннервации при бронхоконстрикции [79,94].

После того, как нервный импульс достигает холинергического нервномышечного синапса и деполяризует его, происходит выброс ацетилхолина в межсинаптическую щель. Ацетилхолин сигнализирует об этом событии m_3 -холинорецептору. Важно отметить, что именно на этом уровне у бета-агонистов появляется возможность косвенно модифицировать этот сигнал, уменьшая его за счет бета-адренорецепторов на холинергических нервах, и тем самым модулировать активность парасимпатической иннервации [50,94,121].

Одним из основных патогенетических последствий воспаления дыхательных путей, а также терапии больных БА бета-агонистами, является генерализованное нарушение бета-адренергической рецепции [125,156]. Концепция Szentivanyi (1968) подтверждается результатами исследований последнего десятилетия, посвященных механизмам формирования гиперреактивности бронхиального дерева. Они свидетельствуют о том, что десенситизация бета-рецепции, являемая в дыхательных путях астматиков [94,217], может быть следствием действия воспалительных медиаторов [148,198]. Важность частичной блокады бета-рецепции в развитии гиперреактивности определяется тем, что эта рецепторная система принимает участие в контроле всех процессов [175], определяющих проходимость бронхов (таблица 1).

Таблица 1

Бета-адренергическая рецепция контролирует:

Развитие легких плода
Функцию эпителия бронхов
Тонус гладкой мускулатуры бронхов
Пролиферацию гладкой мускулатуры бронхов
Функциональную активность тучных клеток
Функциональную активность вторичных воспалительных клеток
Функциональную активность Т-лимфоцитов
Микрососудистую проницаемость
Секрецию подслизистых желез
Функциональную активность альвеоцитов (продукцию сурфактанта)
Функциональную активность парасимпатических ганглиев бронхов.

Бета₂-агонисты оказывают бронходилатирующее действие не только путем релаксации гладкой мускулатуры, но также за счет участия в регуляции нейротрансмиссии в дыхательных путях, что осуществляется через преганглионарные бета₂-рецепторы на чувствительных и двигательных нервах бронхиального дерева [153,220].

Блокада этих рецепторов у больных БА может вести к заметному увеличению освобождения ацетилхолина и тяжелому бронхоспазму [3,108].

О значимости бета-адренергической рецепции свидетельствует ее роль в развитии легких плода. Наличие бета-рецепторов на гладкой мускулатуре на всем протяжении дыхательных путей, от главных бронхов до терминальных участков, как и функционирование холинергических нервов, доказано исследованиями *in vitro* легких эмбрионов экспериментальных животных (морских свинок).

Демонстрируются спонтанные ритмичные сокращения конечных участков дыхательных путей, вызывающие движение легочной жидкости.

Полагается, что регулируемый бета-рецепцией и вагусомбронхомоторный тонус и ассоциированная спонтанная активность, которые движут легочную жидкость вдоль дыхательных путей, служат поддержанию равного положительного давления в локализованных участках бронхиального дерева, что в свою очередь является стимулом пролонгированного роста легких [92,93,207].

Исследованиями последних лет обнаружено, что лекарственные препараты из группы бета₂-агонистов адренергических рецепторов являются одними из наиболее эффективных бронхолитических средств при терапии обструктивных заболеваний легких [43,211], и обладающими широким спектром фармакологических влияний на организм [149,202].

Наряду с основным бронходилатирующим эффектом, бета-2-агонисты обладают антиаллергическими свойствами, изменяют функцию мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарный транспорт [225]. Бета₂-агонисты участвуют в регуляции функции сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, вмешиваются в метаболизм калия, липидов, инсулина, глюкозы и др.

Селективные бета₂-агонисты адренергических рецепторов чаще всего используются в виде трех лекарственных форм: ингаля-

ционной, таблетированной, инъекционной. От способа введения лекарственного препарата зависит продолжительность бронхорасширяющей активности препарата, что немаловажно при лечении острой и хронической бронхолегочной обструкции.

Благодаря отсутствию существенного влияния на β 1-адренорецепторы препараты этой (β 2-адреномиметики) группы достаточно редко вызывают побочные реакции, в том числе тахикардию, тремор, головную боль и др. Основной недостаток большинства бета-адреномиметиков – короткая продолжительность действия (4-6 ч), которая обуславливает необходимость многократного их применения на протяжении суток [163,212]. Быстрое снижение концентрации короткодействующих бета-адреномиметиков способствует возникновению приступов удушья в ночное время [133,222,226].

В конце 80-х годов были созданы пролонгированные бета₂-адреномиметики (сальметерол, формотерол), длительность действия которых превышает 12 ч, что позволило назначать их всего 2 раза в сутки [81,84,130].

В отличие от салбутамола и других традиционных симпатомиметиков эффект новых препаратов наступает не так быстро [49,87], поэтому они скорее предназначены не для купирования приступов удушья, а их профилактики [137,192]. К сожалению, сегодня трудно однозначно ответить на вопрос о целесообразности длительного профилактического применения бета₂-адреномиметиков при БА. Некоторые исследователи полагают, что регулярное использование таких препаратов может ухудшить прогноз при этом заболевании [73,213]. В 60-х годах было отмечено, что внедрение в клиническую практику неселективного бета-адреномиметика [182] изопrenalина сопровождалось повышением смертности больных БА [95,104]. Позднее в Новой Зеландии, где регулярная терапия бета-адреномиметиками является обычной практикой, вновь наблюдался подъем смертности [131,146]. Авторы двух исследований вязали его с применением фенотерола [176,191]. Наибольшие дискуссии пульмонологов вызвала статья M.Searse соавт., опубликованная в журнале *Lancet* конце 1990 г [203]. У 64 больных БА двойным слепым методом были сопоставлены результаты 24-недельной терапии фенотеролом (4 раза в сутки ежедневно) и плацебо. При необходимости для купирования приступов удушья больные дополни-

тельно использовали бета₂-адреномиметики. Целью этой работы было определить влияние регулярного применения бета₂-адреномиметика на течение БА, которое оценивали на основании 7 показателей (максимальная скорость выдоха в утренние и вечерние часы, наличие приступов удушья и частота использования бронходилататоров в дневное и ночное время, необходимость в коротком курсе глюкокортикоидов). Регулярная терапия фенотеролом обеспечивала лучший контроль симптомов БА в 30% случаев [178,181,194], в то время как применение бета₂-адреномиметиков по мере необходимости (плацебо-период) – 70% [173]. Чувствительность к метахолину, отражающая бронхиальную гиперреактивность, в период постоянного применения фенотерола возросла [82,112]. Одновременный прием глюкокортикоидов в ингаляциях не влиял на результаты лечения [126,140].

Таким образом, регулярные ежедневные ингаляции бета-адреномиметика сопровождались ухудшением течения БА в большинстве случаев [159,212]. Полученные результаты заставляют задуматься, связано ли ухудшение прогноза с применением конкретного препарата или характерно для всех бета-адреномиметиков. M.Sears и соавт. высказали предположение, что длительное лечение не только фенотеролом, но и любыми другими препаратами этой группы, в том числе длительнодействующими, может неблагоприятно отразиться на течении БА, возможно, в результате поздней госпитализации больных при обострении заболевания или отказа от приема средств профилактического действия (глюкокортикоидов) [203,214]. Такой же точки зрения придерживаются, и некоторые другие исследователи [144], длительно применявшие короткодействующие бета₂-адреномиметики [62,201].

Какова же все-таки истина? Очевидно, что данные, полученные при использовании фенотерола, не следует экстраполировать на все бета-адреномиметики, тем более что и они не были подтверждены в других исследованиях. В отличие от салбутамола и тербуталина, фенотерол оказывает действие на бета₁адренорецепторы и может вызывать гипокалиемию и тахикардию [9].

Кроме того, рекомендуемые дозы фенотерола выше, чем других препаратов [66,165].

Точку зрения M.Sears и соавт. опровергают и результаты исследований различных авторов, которые отметили преимущества

регулярного лечения салбутамолом и тербуталином перед их прерывистым использованием только для купирования приступов удушья [87,90,173]. Несомненный интерес представляют данные эпидемиологических исследований, проведенных в Швеции [10,11], где потребление бета₂-адреномиметиков самое высокое в Европе [138,185]. За последние годы смертность при БА в Швеции существенно не изменилась (за исключением больных пожилого возраста), несмотря на увеличение заболеваемости в некоторых регионах страны [171,172,224]. Более того, после появления салбутамола и тербуталина, отмечено даже снижение продолжительности госпитализации больных БА в стационарах и экономического ущерба, связанного с этим заболеванием [216].

Таким образом, бета₂-адреномиметики остаются основными средствами купирования приступов удушья [218,222]. Для профилактики обострений БА возможно регулярное использование длительнодействующих препаратов этой группы, которые достаточно эффективны и хорошо переносятся [119,226].

Побочные эффекты адреностимуляторов

Селективные симпатомиметики (салбутамолом, тербуталином, фенотеролом, кленбутеролом, ритордином, римитеролом, карбутеролом, гексапреналином, пирбутеролом) имеют сходные побочные эффекты, обусловленные стимуляцией бета₁-рецепторов внутренних органов [25,35,67]. Главным образом в условиях передозировки они могут оказывать стимулирующее влияние на ЦНС, сердечную мышцу, жировой и углеводный обмен [9,154].

Влияние бета₂-агонистов на сердечно-сосудистую систему выражается в развитии тахикардии, аритмии, падении артериального давления в результате расширения периферических сосудов, особенно при передозировке или быстром введении [151,184,190]. Гипокалиемию, повышение уровня свободных жирных кислот в результате терапии пролонгированными бета₂-агонистами, гипоксемию способствуют нарушению сердечного ритма [187,220]. Зарегистрировано развитие аритмии у астматиков без сопутствующих заболеваний, получавших пролонгированные формы салбутамола. Описаны случаи смерти во время приступа БА с ингалятором в руке из-за передозировки бета₂-агонистов [210,214]. Передозировка развивается в результате толе-

рантности при длительной терапии симпатомиметиками, недостаточной бета₂-селективности препарата, потенцировании и суммации токсического эффекта в результате сочетания симпатомиметиков, ксантинов и эфедрина [9,67,78].

Таким образом, в клинической практике следует учитывать многообразное влияние бета₂-агонистов на органы и системы организма, так как оно может быть, как позитивным, так и негативным [9,27,36,169]. Это создает дополнительные трудности в лечении больных БА и требует новых подходов в разработках адекватных медикаментозных режимов [173,174]. Рациональное использование адrenomиметиков позволяет свести до минимума риск осложнений [208].

Методы диагностики БА

Многочисленные эпидемиологические исследования базируются на определении болезни только по одним симптомам, однако они сталкиваются с невозможностью объективизации бронхиальной обструкции и ее вариабельности. Во многих работах применяются вопросники, которые гипогипердиагностируют бронхиальную астму. При эпидемиологических обследованиях «имеющаяся астма» означает наличие симптомов болезни в течение последнего года с проявлениями гиперреактивности [139,195,228]. Оценка гиперреактивности и мониторингирование PEF как индекса калибра дыхательных путей являются ценными дополнениями для доказательства воспалительного ответа [113,147,227]. Повышенная чувствительность к гистамину или метахолину (ценность исследования зависит от применяемого метода) [112,160], вариабельность PEF при мониторингировании в течение 24 часов (процентное значение амплитуды) [52,136], составляющая 20% и более, и увеличение FEV₁ на 5% от исходного уровня [15,53,60] после ингаляции коротко действующего β₂-агониста являются принятыми критериями [101], объективно подтверждающими диагноза астмы [128,129,175,209]. Следует, однако, отметить, что дневная вариабельность PEF [155] и другие признаки гиперреактивности связаны с астмой не напрямую, особенно с легкими интермиттирующими симптомами болезни [135,189]. Более того, у некоторых больных бронхиальная гиперреактивность, измеряемая с помощью бронхиальной провокации [68,102,

122,188], может значительно варьировать [39,51,55,64], в течение длительного периода и не быть четко связанной в данное конкретное время с тяжестью заболевания, определяемой как по симптоматике, так и по уровню бронхиальной обструкции [12,30,37,38]. Чаще встречаются сочетания БА с воспалительными заболеваниями органов дыхания [72,88,177], в том числе с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) [29,48,54,114]. Необратимость бронхиальной обструкции, обусловленная ХОБ [96], нивелирует классические симптомы БА, затрудняет диагностику [40,42,58] и оценку лечения [4,59], является одной из причин его недостаточной эффективности [33,124,219].

Толерантность к бронхолитическим препаратам создает дополнительные трудности в лечении этих больных, и требует новых подходов в разработках адекватных медикаментозных режимов [127,143].

Большое влияние на разработку как национальных, так и глобальных программ по бронхиальной астме оказал интернациональный консенсус (1992) [157]. Многие национальные пульмонологические общества разработали или же адаптировали интернациональные программы по борьбе с астмой [115,117,132].

Глобальная инициатива по БА, как официальный доклад ВОЗ охватывает фактически все аспекты болезни, включая социально-экономические и правовые вопросы [205].

Бесспорно, появление доклада ВОЗ и Национального института здоровья (USA) при участии ученых-экспертов из многих стран мира является шагом вперед. Этот документ, как считает академик А.Г. Чучалин, имеет большое значение для России и его следует рассматривать как базовый для разработки национальной программы по борьбе с БА [144].

Исследование дыхательных путей путем биопсии слизистой и получение лапка при бронхоскопии [15,60], естественно продвинуло бы понимание механизмов БА. Однако обе техники имеют ограничения вследствие затруднения получения материала из проксимальных отделов и выделения смывов с поверхности дыхательных путей. Учитывая, что БА варьирует по своей выраженности, следует иметь в виду возможность ошибки при заборе материала в различных участках бронхиального дерева, что может сделать трудной интерпретацию дан-

ных некоторых исследований, показывающих корреляцию клеточного ответа и признаков клинической активности [25,80].

Исходя из вышеизложенного, приоритетами для дальнейших исследований были признаны:

- Развитие надежных неинвазивных тестов, которые могли бы отражать степень воспаления. Его оценка может уменьшаться, если исследователь полагается только на изучение функции легких.

- Исследования корреляции между патологическими изменениями и показателями функции легких, особенно у больных со значительно нестабильным или хроническим вялотекущим течением болезни, при которой важными являются изменения нейrogenного или структурального (матрикса) компонентов соответственно.

Эпидемиологические исследования как у детей [26,118], так и у взрослых, особенно у пожилых) свидетельствуют о том, что астму плохо диагностируют и, следовательно, плохо лечат [10,11,116]. Часть проблемы состоит в том, что есть пациенты, терпеливо переносящие периодически возникающие респираторные симптомы (это не касается более в грудной клетке) до получения медицинской помощи [2,171]. Преходящий характер симптомов астмы приводит к привыканию к ним [116,139]. Другая важная причина плохой диагностики мы – неспецифическая природа симптомов [161,189], из-за которой даже профессионал может поставить неправильный диагноз [158]. Следует помнить, что постановка точного диагноза астмы важна для назначения соответствующей лекарственной терапии [37,42]. Нередко астму диагностируют как различные формы бронхита [124,219] и, как следствие этого, неэффективно и неадекватно лечат курсами антибиотиков и противокашлевых препаратов [25,33]. астматики часто плохо знают симптомы заболевания и не могут оценить тяжесть своего состояния, особенно, если течение астмы тяжелое и есть длинный анамнез заболевания [2,103]. Врачи также могут неверно оценить такие симптомы, как одышка и хрипы. Измерение функции внешнего дыхания (ФВД) обеспечивает прямую оценку бронхообструкции, а измерение ее колебаний – непрямую оценку гиперреактивности дыхательных путей [56,196,197]. Однако, несмотря на то, что установлена взаимосвязь между лабораторными показателями гиперреактивности ды-

хательных путей и колебаниями PEF, эти показатели не являются взаимозаменяемыми [83]. Например, значения PEF могут быстро изменяться под воздействием терапии кортикостероидами [4,92,100,106], тогда как реактивность дыхательных путей на гистамин и метахолин уменьшается через более продолжительные сроки [122]. Тем не менее, измерения степени бронхообструкции, ее обратимости и изменчивости (разброс ночных и дневных показателей PEF на 20% и более) считаются основными методами при постановке диагноза астмы [57,60,63,147]. Измерение этих показателей лежит в основе новых подходов к лечению астмы, нашедших отражение в общепринятых рекомендациях [33,101,102].

Существует широкий диапазон различных методов для оценки степени бронхиальной обструкции, но два метода получили широкое признание при их применении у больных старше 5 лет. Это измерение объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV₁) (и связанное с ним измерение форсированной жизненной емкости – FVC) и измерение максимальной скорости выдоха (PEF) [129,136,147,197]. Оба эти измерения зависят от природы бронхиальной обструкции, напрямую соотносятся с величиной просвета дыхательных путей (калибра дыхательных путей) и эластическими свойствами окружающей легочной ткани (альвеол).

FEV₁ и FVC измеряют спирометром при помощи маневра форсированного выдоха. Эти измерения можно повторять, но результаты зависят от физического усилия, прилагаемого больным, следовательно, пациенты должны получить точные инструкции по выполнению маневра форсированного выдоха. За окончательный результат следует принять наилучшее значение, выбранное из двух или трех измерений. Тест начинает терять свою значимость на уровне значений FEV₁ менее чем 1 литр [60,63,102]. Должные величины FEV₁, FVC и PEF определяют на основании возраста, пола [120], веса и роста больного [32,34,41]; эти величины получены из популяционных исследований и, несмотря на то, что они постоянно пересматриваются, с их помощью можно судить, является ли полученное значение нормальным или нет. Важно и то, что должные величины FEV₁, FVC и PEF учитывают этнические характеристики и возрастные градации. Поскольку многие другие заболевания, помимо тех, которые вызывают брон-

хообструкцию, приводят к снижению FEV₁, бронхиальную обструкцию можно оценить при соотношении FEV₁ и FVC. В здоровых легких [34] отношение FEV₁ / FVC > 75%. Любые другие значения ниже указанных предполагают бронхиальную обструкцию, и чем ниже это соотношение, тем тяжелее степень обструкции. Спирометрию используют для определения тяжести астмы преимущественно при обследовании в клинике [37], поскольку данное оборудование является громоздким и дорогостоящим. Разработаны малогабаритные портативные электронные спирометры, однако цена ограничивает их широкое применение. Тем не менее, данные спирометрии полезны при диагностике астмы и при оценке степени ее тяжести [144,157]. Регистрация показателей через регулярные интервалы (в зависимости от степени тяжести заболевания) помогает контролю за прогрессированием заболевания и результатами лечения. Спирометрия, в отличие от мониторинга PEF, особенно полезна при оценке прогресса развития заболевания у больных со значительно нарушенной легочной функцией (например, у пожилых больных астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких), поскольку значения PEF могут быть относительно сохранены при резко сниженных показателях спирометрии [129,175].

Спирографическое исследование необходимо для больного, требует немного времени, большинство элементов может быть многократно повторено, что обеспечивает объективность результатов [60,102]. Графическая регистрация создает наглядность получаемых данных, возможность тщательного их анализа, хранения и повторного использования в процессе динамического наблюдения за больным.

При спирографическом исследовании удается судить о состоянии лишь одного из звеньев системы легочного дыхания – вентиляции. Это ни в коей мере не умаляет значения спирографии, поскольку нарушения именно вентиляции при неспецифических заболеваниях легких оказываются ведущими в комплексе патофизиологических расстройств и в значительной мере определяют выраженность легочной недостаточности [3,40,71,121].

Подкупающе выглядит возможность определения частоты и объема дыхания (ЧД и ОД), минутного объема дыхания (МОД), поглощения кислорода в 1 мин (ПОД и ко-

эффициента использования кислорода (КИО₂) [23,60].

Однако важно подчеркнуть, что оценка вентиляции, так же, как и любой функции организма, требует строгого учета условий, в которых производится исследование. Вентиляцию определяют прежде всего, энергетические потребности организма. Чем интенсивнее газообмен, тем интенсивнее должна быть вентиляция для обеспечения постоянства газового состава альвеолярного воздуха. Следовательно, для оценки вентиляции важна не сама по себе величина МОД, а ее соответствие интенсивности газообмена. Сопоставляя МОД и ПО₂, можно вынести суждение, в какой мере вентиляция соответствует газообмену. Этой цели служит КИО₂, который определяет количество кислорода, поглощаемое из каждого литра вентилируемого воздуха.

Однако изменения КИО₂ далеко не всегда свидетельствуют о патологических сдвигах. При переходе с одного энергетического уровня на другой возникает несогласованность между объемом вентиляции и интенсивностью обмена. Всякого рода эмоциональные напряжения также вызывают кратковременные, но иногда значительные изменения вентиляции, несообразные с обменными сдвигами.

Таким образом, решение вопроса о соответствии вентиляции потребностям организма по спирографическим данным наталкивается на большие трудности. Особенно значительны эти трудности при изучении вентиляции в покое, когда влияние разного рода привходящих факторов особенно велико. Попытка использовать величины МОД, ЧД и ОД, получаемые в покое, но не в условиях основного обмена, является грубой методической ошибкой. Кроме того, условия покоя в наименьшей мере способствуют выявлению нарушений дыхания. Подобное исследование оказывается целесообразным лишь у тяжелых больных, у которых в покое вентиляция осуществляется с большим напряжением.

Наибольшее диагностическое значение имеют показатели, характеризующие анатомо-физиологические свойства аппарата вентиляции; жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), тест Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ), максимальная вентиляция легких (МВЛ) и отношение МВЛ / ЖЕЛ – показатель скорости движения воздуха (ПСДВ) [63,86,144].

Определение бронхиальной обструкции у некоторых больных, особенно в ранней стадии болезни может оказаться трудной задачей. Даже с помощью углубленного обследования состояния бронхиальной проходимости без применения фармакологических тестов не удастся выделить больных БА из группы лиц страдающих ХНЗЛ [17,20].

По мнению А.Г. Чучалина (1985) [86], Н. Chai (1975) [122], D.W. Cockcroft 1991) [160] ингаляция обзиданом приводит к снижению потока на уровне мелких бронхов только у больных, перенесших в прошлом приступы удушья, что является дифференциально-диагностическим признаком между хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой [39,40].

Более достоверным считается ингаляционно-провокационный тест с обзиданом, когда после исследования исходного состояния бронхиальной проходимости используют стандартный раствор обзидана, выпускаемый в ампулах. Гест считается положительным при снижении показателей ФВД на 20-25% [60,160]. По мнению некоторых исследователей, доза, вызвавшая падение показателей на 20-25%, считается пороговой, и путем наращивания надпороговых доз можно выявить доза-зависимую реакцию, то есть гиперреактивность [12,20,64,223].

В литературе недостаточно работ, посвященных изучению адренергической реактивности бронхов, хотя значение этой системы в патогенезе БА является общеизвестной [94,111,145,180].

Таким образом, в клинической практике следует учитывать многообразное влияние бета₂-агонистов на органы и системы организма, рациональное их использование, а также широкопризнанный метод диагностики нарушений бронхиальной проходимости.

Изложенные выше проблемы и определили цель нашего исследования – оценить эффективность адреностимуляторов у больных БА.

Список литературы

1. Абросимов В.Н., Порядин В.Г. Воспаление и гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме // Тер. архив. – 1994. – №11. – С. 60-64.
2. Авдеев С. Влияние личностного и клинического профиля на выживаемость пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 1 (61). – Т. 6. – С. 44-45.
3. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Физиология дыхания // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 242-291.
4. Александрова Н.И. Хронический бронхит И Клиника и лечение болезней органов дыхания / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб., 1992. – С. 70-85.
5. Александрова Н.И. Современная концепция этиологии и патогенеза хронического бронхита // Российский медицинский журнал. – 1995. – № 1. – С. 25-28.
6. Антонов Н.С., Чучалин А.Г., Стулова О.Ю. Заболевания органов дыхания у работников металлургических и текстильных промышленных предприятий // Пульмонология. – 1996. – № 3. – С. 20-26.
7. Аркина А.И., Коротков Н.И., Шутова Н.В. Возможности отечественных бронхолитиков при дифференциальной диагностике бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 1391.
8. Бельцева С.В., Рождественский М.Е., Герман Н.Б. Симптоматика ХБ у жителей Омской области в зависимости от наличия обструктивных изменений: сб. резюме: Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1995. – С. 1304.
9. Березовская И.В. Побочное действие стимуляторов В-адренергических рецепторов, применяемых в пульмонологии и акушерстве // Сальбутамол / под ред. А.Г. Чучалина, И. Хаида. – М.: «Фармединфо», 1992. – С. 137-145.
10. Биличенко Т.Н. Распространенность хронического бронхита и бронхиальной астмы (данные эпидемиологических исследований) // Пульмонология. – № 1. – С. 78-83.
11. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 400-424.
12. Борохов А.И., Зильбер А.П., Ильченко В.А. и др. Болезни органов дыхания: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1990. – Т. 3. – С. 110-176.
13. Бронхиальная астма / под ред. М.Э. Гершвина. – М.: «Медицина», 1984. – 464 с.
14. Величковский Б.Т. Патогенетическая терапия и профилактика хронического пылевого бронхита с обструктивным синдромом // Пульмонология. – №3. – С. 6-19.
15. Вечерский Г.А. Справочник по инструментальной диагностике нарушений функций внутренних органов. – Мн.: Беларусь, 1995. – 30 с.
16. Данилов И.П., Макаревич А.Е. Хронический бронхит. – Минск, 1989. – 208 с.
17. Даниляк И.Г. Тактика бронхорасширяющей терапии у больных бронхиальной астмой // Клиническая фармакология и терапия. – 1993. – № 1. – С. 36-37.
18. Джалилова Л.М. Динамика активности лизосомальных ферментов и тучных клеток у больных с бронхообструктивным синдромом в процессе лечения гепарином: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Махачкала., 1996. – 17 с.
19. Димов А.С., Лещинский Л.А., Старовойтова А.С. Способ выявления скрытых форм бронхообструктивного синдрома у больных с хроническим бронхитом // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 35.
20. Замотаев И.П. Фармакотерапия в пульмонологии: справочник. – М., 1993. – 262 с.
21. Зильбер Н.А., Эглит А.Э., Червинская А.В. Индивидуальная оценка бронхоспазмолитической пробы с беротеком у детей и подростков // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 27.
22. Зулкарнеев Р.Х., Землякова Т.А. Динамика вариабельности частоты и объема дыхания у больных бронхиальной астмой после ингаляции беротека // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 1397.
23. Вальчак Е. Значение препаратов агонистов Д-адренергических рецепторов в лечении бронхиальной астмы // Новости фармации и медицины. – 1986. – Т. 20, № 4. – С. 112-118.
24. Ильченко В.А. Бронхиальная астма и болезни органов дыхания / под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 1990. – Т. 3. – С. 5-110.
25. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Пульмонология. – 1992. – № 2. – С. 6-12.

26. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии (руководство и справочник для врачей и студентов). – М.: МР-Медицина, 1996. – 560 с.
27. Кевин П. Феннелли, Майкл С. Стулбарг. Хронический бронхит // Пульмонология. – 1994. – № 2. – С. 6-13.
28. Кокосов А.Н., Черемнов В.С. Астматический бронхит и бронхиальная астма: Физическая и медицинская реабилитация больных. – Мн.: Беларусь, 1995. – 185 с.
29. Колганова Н.А. Атопическая бронхиальная астма // Медицинская помощь. – 1993. – №6. – С. 11-13.
30. Коровкин В.С. Лечение болезней бронхов и легких. – Мн.: Беларусь, 1995. – 12 с.
31. Коутс Дж.Е., Чинн Д.Дж. Изменение индекса массы тела: важная должная переменная при продолжительном исследовании легочной функции // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 74-76.
32. Круммер Ф.Ю. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких. Современные рекомендации по лечению бронхиальной астмы и хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. архив. – 1996. – № 12. – С. 66-71.
33. Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. Межиндивидуальные различия формы отношений поток-объем маневра форсированной жизненной емкости легких выдоха у здоровых людей // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 35-42.
34. Кукес В.Г., Цой А.Н., Гавриленко Л.Н., и др. Оценка эффективности и безопасности дозированных аэрозолей дитека, беротека и бихромата // Пульмонология. – 1992. – № 3. – С. 63-68.
35. Кукес В.Г., Цой А.Н. Новые возможности бронхорасширяющей терапии // Farmos Report Finland, Ser.A. – 1990. – №5(1). – P. 27-29.
36. Лаптева И.М., Лавор З.В., Суркова Л.К. и др. Диагностические критерии тяжести обструктивного синдрома и способы его коррекции у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Пульмонология. – 1996. – №2. – С. 41-45.
37. Лещенко И.В. Значение дифференциально-диагностических тестов в подготовке врача-пульмонолога // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 358.
38. Лимаренко Е.А., Сиротин Е.А. Обработка результатов провокационных тестов: проблемы и решения // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 12.
39. Ломако М.Н., Кривонос П.С. Дифференциальная диагностика болезней органов дыхания // Здоровоохранение. – 1995. – № 12. – С. 22-26.
40. Любимов Г.А., Скобелева И.М. Влияние физических параметров легких на форму кривой поток-объем форсированного выдоха // Физиология человека. – 1992. – № 2. – С. 32-42.
41. Малышева И.Е., Карташова Н.В., Шкляревич Н.А. Прогностическая значимость ранних проявлений хронического бронхита и бронхиальной астмы // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й: сборник резюме. – М., 1997. – № 70.
42. Марек Л. Ковальски. Современная терапия бронхиальной астмы // Новости фармации и медицины. – 1994. – № 6. – С. 137-142.
43. Марченко В.Н. Как эффективнее лечить бронхиальную астму // Врачебные ведомости. – 1993. – № 3. – С. 58-60.
44. Масуев К.А. Эйкозаноиды и бронхиальная астма // Пульмонология. – 1993. – № 1. – С. 78.
45. Масуев К.А., Сиротин Е.А., Чучалин А.Г., и др. Коррекция синдрома гиперреактивности бронхов с помощью препарата липин // Пульмонология. – №3. – С. 68-72.
46. Маянский Д.Н. Патогенез бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1995. – № 12. – С. 77-80.
47. Мягков И.М., Назар П.С. Хронический бронхит. – Киев, 1991. – 155 с.
48. Ноников В.Е., Макарова О.В., и др. Симпатомиметики в лечении обструктивных заболеваний легких // Клиническая фармакология и терапия. – 1993. – № 1. – С. 27-32.
49. Петрухин И.С. Хронический бронхит (распространенность, факторы риска, пути профилактики): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1991. – 20 с.
50. Поли Г., Солдатов Д.Г., Копфершмитт-Кюблер М.К. Методы диагностики профессиональной бронхиальной астмы, место тестов специфической бронхиальной провокации в диагностическом алгоритме заболевания // Пульмонология. – 1994. – № 4. – С. 87-93.
51. Поспелова Р.А., Манукян Л.М., и др. Значение функциональных методов исследования в выявлении детей из группы риска по бронхиальной астме, Казань, июнь 1997 г.: тез. докл. республ. науч.-техн. конф. – Казань, 1997. – 73 с.
52. Потемкина А.М., Клыкова Т.В. Роль функциональных методов исследования в выявлении детей из группы риска по бронхиальной астме, Казань, июнь 1997 г.: тез. докл. республ. науч.-техн. конф. – Казань, 1997. – 73 с.
53. Провоторов В.М., Перфильева М.В. Диагностика хронического обструктивного бронхита // Клиническая медицина. – 1994. – № 2. – С. 28-30.
54. Путов Н.В. Хронический бронхит: Спорные и нерешенные вопросы // Пульмонология. – 1991. – № 1. – С. 9-15.
55. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии / пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 240 с.
56. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармакология и фармакотерапия: в 2 томах / пер. с англ. – М.: Медицина, 1986. – Т. 1. – 528 с.
57. Семенова Л.Г. Фармакодинамические эффекты Д-адреностимуляторов при однократном и курсовом применении у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 28 с.
58. Сильвестров В.П., Семин С.Н., и др. Качественный анализ кривых поток-объем спирометрического исследования // Тер. архив. – 1989. – № 4. – С. 97-105.
59. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патология легких. Гладкомышечные клетки // Пульмонология. – 1995. – № 2. – С. 73-78.
60. Основные направления исследования и лечения хронических обструктивных заболеваний легких // Тер. архив. – 1995. – № 3. – С. 55-58 (Лекция рабочей группы Канадского торокального общества).
61. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки // Пульмонология. – Приложение. – С. 6-44.
62. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. – 1993. – Приложение. – С. 60-86.
63. Третьяков А.В., Мухарлямов Ф.Ю., Чучалин А.Г., и др. Опыт применения ингаляций /3₂-сгтпатомиметиков с помощью пневматического компрессорного небулайзера при лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1995. – № 4. – С. 51.
64. Умарова З.С. Исходы бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. – 1992. – №2. – С. 84-86.
65. Фассахов Р.С. Лечение астмы в амбулаторных условиях, Казань, июнь 1997 г.: тез. докл. республ. науч.-техн. конф. – Казань, 1997. – 86 с.
66. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В. Бронхиальная астма: Трудные и нерешенные проблемы // Тер. архив. – 1991. – № 5. – С. 74-78.
67. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. – СПб.: Мед. информ. изд., 1995. – 336 с.
68. Черняев А.Л., Грובה О.М., Самсонова М.В., и др. Морфология и цитология бронхиальной астмы // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 10-52.

69. Черняк А.В., Пашкова Т.Л., Чучалин А.Г. и др. Эффективность салметерола при длительной терапии у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – № 1. – С. 47-50.
70. Черняк А.В. Влияние отечественных β_2 -агонистов на гиперреактивность дыхательных путей // Пульмонология. – 1996. – № 4. – С. 46-51.
71. Черняк А.В. Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т. 5, № 23. – С. 1500-1505.
72. Чучалин А.Г., Соколов А.С., и др. Опыт применения пролонгированного P_2 -симпатомиметика салметерола у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1996. – № 2. – С. 79-83.
73. Чучалин А.Г. Лечебные программы бронхиальной астмы // Тер. архив. – 1987. – № 10. – С. 111-116.
74. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. – М.: Медицина, 1985. – 160 с.
75. Чучалин А.Г., Скачилова С.Я., Зуева Э.Ф. Поиск и создание селективных стимуляторов бета-2-адренергических рецепторов // Сальбутамол / под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. – М.: «Фармединфо», 1992. – С. 66-76.
76. Чучалин А.Г., Солдатов Д.Г. Вирусная инфекция в пульмонологии // Тер. архив. – 1992. – № 3. – С. 3-15.
77. Шварц Г.Я. Сальбутамол и м-холинолитические средства // Сальбутамол / под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. – М.: «Фармединфо», 1992. – С. 214-221.
78. Шеина А.Н. Аэрозольтерапия // Медицинская помощь. – 1993. – № 2. – С. 39-42.
79. Шихнебиев Д.А. Гиперчувствительность и гиперреактивность холинергических рецепторов бронхов и неспецифические заболевания легких // Пульмонология. – 1994. – № 2. – С. 89-92.
80. Шмушкович Б.И. Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 76 с.
81. Шмушкович Б.И., Новиков Ю.К., Тупикин В.Г. Бронхиальная астма. Бета-адренергическая рецепция // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 4-й сборник резюме. – М., 1994. – № 58.
82. Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенситизации // Бронхиальная астма / под ред. А.Г. Чучалина: в 2 томах. – Т. 1. – М.: «Агар», 1997. – С. 118-135.
83. Юренев П.Н., Семенович Н.И., Чучалин А.Г. О причинах смерти у больных бронхиальной астмой // Клиническая медицина. – 1974. – № 12. – С. 102-109.
84. Яковлева Н.Г., Александрова Н.И., Кузнецова В.К. Изменение проходимости дыхательных путей у больных хроническим бронхитом при длительном диспансерном наблюдении // Пульмонология. – 1995. – № 3. – С. 36-39.
85. Якушин С.С. Эволюция терминологии некоторых нозологических форм хронических обструктивных заболеваний легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: 7-й сборник резюме. – М., 1997. – № 158.
86. Nishikawa M., Mak J.C., Shirasaki H., Barnes P.J. Differential down regulation of pulmonary β_1 - and β_2 -adrenoceptor messenger RNA with prolonged in vivo infusion of isoprenaline // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – № 247. – P. 131-138.
87. Norusis M.J. SPSS PC+statistics v 4.0. Statistical Package for Social Sciences. SPSS/Ins., 1990.
88. Noseda A., Schmerber J., Prigogine T. et al. How do patients with either asthma or COPD perceive acute bronchodilation? // Eur. Respir. J. – 1993. – № 6(5). – P. 636-644.
89. Pansergrouw D.F., Weich D.J.V., Le Roux F.P.J. Beta-adrenergic receptor tachyphylaxis in acute severe asthma // S Afr Med J. – 1991. – № 80. – P. 229-230.
90. Pasker H.G., Peeters M., Genet P. et al. Short-term ventilatory effects in workers exposed to fumes containing zinc oxide: comparison of forced oscillation technique with spirometry // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – № 7. – P. 1523-1530.
91. Pauwels R. Asthma: managing the underlying disease // Eur. Respir. J. – 1994. – Vol. 4. – № 2L. – P. 291-294.
92. Pearce N., Crane J., Burgess C. et al. Beta-agonists and asthma mortality: deja vu // ClinExp Allergy. – 1991. – № 21. – P. 401-410.
93. Pearce N., Grainger J., Atkinson M. et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma, 1977-1981 // Thorax. – 1990. – № 45. – P. 170-175.
94. Peat J.K. Prevention of asthma // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9. – P. 1545-1555.
95. Pedersen S. Asthma: what needs to be assessed? // Eur. Respir. Rev. – 1997. – Vol. 7, № 50. – P. 352-355.
96. Tattersfield A. Potential problems with beta-agonists // Eur. Respir. J. – 1992. – № 5 (Suppl. 15). – P. 316.
97. Taylor D.R., Sears M.R. Regular beta-adrenergic agonists: evidence, not reassurance, is what is needed // Chest. – 1994. – № 106. – P. 552-559.
98. Taylor D.R., Sears M.R., Herbison G.P. et al. Regular inhaled β_2 -agonist in asthma: effects on exacerbation's and lung function // Thorax. – 1993. – № 48. – P. 134-138.
99. Troisi R.J., Speizer F.E., Rosner B. et al. Cigarette smoking and incidence of chronic bronchitis and asthma in women // Chest. – 1995. – № 108. – P. 1557-1561.
100. T. van der Molen. Quality of life in asthma // Eur-Respir Rev. – 1997. – V. 7, № 42. – P. 82-84.
101. Van Koppen Ch.J., Rodrigues de Miranda J.F., Beld A.J. et al. Beta-adrenoceptor binding and induced relaxation in airway smooth muscle from patients with chronic airflow obstruction // Thorax. – 1989. – № 44 (1). – P. 28-35.
102. Van Schayck C.P., Dompeling E., van Herwaarden C.L.A. et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on-demand? A randomized controlled study // Br. Med. J. – 1991. – № 303. – P. 1426-1431.
103. Vermeire P. Differential diagnosis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // In Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease / Edited by N.J. Gross. London, Franklin Scientific Publ., 1993. – P. 48-60.
104. Volmax Technical Monograph. Selektiveff-adrenoreceptor agonist: 6-London, 1989.
105. Vrugt B., Aalbers R. Inflammation and bronchial hyperresponsiveness in allergic asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Medicine. – 1993. – № 87 (Suppl. B). – P. 3-7.
106. Wahedna I., Wong C.S., Tattersfield A.E. et al. Asthma control during and after cessation of regular β_2 -agonist treatment // Am Rev Respir Dis. – 1993. – № 148. – P. 707-712.
107. Wardlaw A.J. The role of air pollution in asthma // Clin. Exp. Allergy. – 1993. – № 23. – P. 81-96.
108. Weiss K.B., Gergen P.J., Wagener D.K. Breathing better or wheezing worse? The changing epidemiology of asthma morbidity and mortality // Ann. Rev. Public Health. – 1993. – № 14. – P. 491-513.
109. Wong C.S., Wahedna I., Pavord I.D. et al. Effect of regular budesonide and terbutaline on bronchial reactivity to allergen challenge // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 1994. – № 150. – P. 1268-1273.
110. Yates D.H., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effect of short- and long-acting inhaled β_2 -agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10, № 7. – P. 1483-1488.
111. Yemault J.-C. Do asthmatics benefit from home PEF monitoring? // Eur. Respir. Topic. – 1995. – V. I, № 4. – P. 102-103.
112. Zhong N.S. et al. Is asymptomatic bronchial hyperresponsiveness an indication of potential asthma? // Chest. – 1992. – № 102. – P. 1104-1109.