

Ингаляционные бета-агонисты и М-холинолитики при бронхиальной астме с позиций рецепторных взаимодействий

К.А.Зыков, О.Ю.Агапова
Московский государственный
медико-стоматологический университет

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при неэффективном лечении может значительно снизить качество и продолжительность жизни пациентов. В обзоре приводятся современные представления о лечении этого заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, β-агонисты, М-холинолитики.

Inhalation of beta-agonists and M-cholinolytics in patients with bronchial asthma from the receptors interactions point of view

K.A.Zykov, O.Yu.Agapova
Moscow State Medico-Stomatological
University, Moscow

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of upper respiratory tract that may considerably decrease of quality and duration of live in case of unsuccessful treatment. Review present current conceptions regarding to treatment of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, beta-agonists, M-cholinolytics

Бронхиальная астма (БА) – одно из наиболее распространенных заболеваний современного общества, которым страдают лица всех возрастов во всем мире, представляющее серьезную социальную, эпидемиологическую и медицинскую проблему. БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при неэффективном лечении может значительно снижать качество и продолжительность жизни пациентов, приводить к госпитализации и в ряде случаев быть причиной смерти. В мире около 300 млн больных БА, распространенность БА в разных странах мира колеблется от 1 до 18% [1]. Имеются сведения, что в

некоторых странах произошла стабилизация уровня заболеваемости, в то время как в других странах распространенность БА продолжает увеличиваться [2]. На 2010 г., по данным академика РАМН, проф. А.Г.Чучалина, в России общее число больных астмой превышало 6 млн человек [3]. Ежегодно регистрируется до 120 тыс новых случаев заболевания. Несмотря на современные методы диагностики и эффективные способы лечения, от астмы ежегодно умирают до 3,6 тыс человек [1]. Таким образом, поиск оптимальных методов терапии данного заболевания является в настоящее время актуальной задачей.

В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит неспецифическое повышение реактивности бронхов (гиперреактивность бронхов), являющееся прямым следствием воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Гиперреактивность бронхов – это свойство дыхательных путей отвечать бронхоспастической реакцией на разнообразные специфические (аллергические) и неспецифические (холодный, влажный воздух, резкие запахи, физическая нагрузка, смех и др.) стимулы. Чем выше реактивность бронхов, тем тяжелее протекает заболевание [1]. Как известно, бронхоспастический ответ на воздействие протекает в две фазы: раннюю и позднюю. В основе появления ранней реакции, развивающейся через несколько минут, лежит бронхоспазм, обусловленный выходом из тучных клеток биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены и др.). Поздняя реакция характеризуется повышением неспецифической реактивности бронхов и связана с миграцией в стенку бронхов клеток воспаления (эозинофилы, тромбоциты), выделением ими цитокинов и развитием отека слизистой бронхов [1].

Таким образом, при лечении пациентов с БА обязательным является назначение базисной противовоспалительной терапии [1]. Ведущим механизмом патогенеза является процесс персистирующего воспаления в бронхиальном дереве, которое носит эозинофильный характер, и наибольшим противовоспалительным потенциалом обладают глюкокортикостероидные препараты (ГКС) [1]. Для уменьшения побочных эффектов предпочтительно их применение в ингаляционном виде. По современным представлениям в соответствии со степенью тяжести БА, базисная терапия назначается только на инициальном этапе лечения. В дальнейшем коррекция терапии основывается на степени контроля заболевания. При этом степень контроля оценивается, в том числе, по необходимости применения бронходилатирующих средств [1]. Имеются сведения, что ингаляционные ГКС увеличивают экспрессию β-рецепторов и снижают воспаление, что приводит к большему взаимодействию рецепторов и снижению доз бронходилататоров. Этот процесс может уменьшить развитие побочных эффектов последних [25].

Группа бронходилататоров представлена β₂-адреномиметиками, М-холинолитиками и теофиллинами. Препараты применяются для купирования бронхоспазма как препараты «спасатели» (ингаляционные короткодействующие β₂-агонисты, М-холинолитики) и для длительного контроля над симптомами БА, профилактики приступов удушья, а также ночных приступов (ингаляционные пролонгированные β₂-агонисты (только в комбинации с ГКС) [24], М-холинолитики и теофиллины длитель-

Сведения об авторе:

Зыков Кирилл Алексеевич – руководитель Лаборатории пульмонологии НИМСИ МГМСУ, лаборатории иммунопатологии ССЗ РКНПК
Агапова Ольга Юрьевна – м.н.с. Лаборатории пульмонологии НИМСИ МГМСУ

ного действия). Назначение ингаляционных ГКС не отменяет применение препаратов – «спасателей» (бронходилататоров) для купирования симптомов заболевания, принимаемых по требованию. Как известно, применение фиксированных комбинаций пролонгированных β -агонистов и ингаляционных ГКС (формотерола и будесонида) не только в качестве базисной терапии, но и для облегчения симптомов (по потребности) получило название SMART-терапии [33]. Однако данный вариант терапии не предоставляет решения всех проблем, так как обеспечивает контроль БА только в 17,1% случаев [34]. Таким образом, периодическое применение короткодействующих бронхолитиков наблюдается у большинства пациентов с БА, поэтому важно определить, какой режим их использования является наиболее безопасным и эффективным. Учитывая, что мишенью для М-холинолитиков и β -агонистов являются рецепторные структуры, рассмотрим их применение именно с позиций рецепторных взаимодействий.

Регуляция тонуса бронхиальной мускулатуры находится под контролем парасимпатической и симпатической нервной системы. Стимуляция парасимпатического отдела приводит к повышению тонуса бронхиальной мускулатуры, стимулирует секрецию слизистых желез дыхательных путей. Эти реакции опосредуются выделением ацетилхолина в окончаниях постганглионарных нервных волокон и влиянием на М-холинорецепторы. Установлена гетерогенность этих рецепторов разной локализации, что проявляется в их различной чувствительности к фармакологическим веществам. Выделены 5 типов м-холинорецепторов, соединенных с G-белком (универсальный посредник при передаче сигналов от рецепторов к эффекторным белкам, вызывающим конечный клеточный ответ). Последний может быть стимулирующим (Gs), приводящим к накоплению кальция и сокращению гладкой мускулатуры, и ингибирующим (Gi/o), M_1 , M_3 , M_5 соединены со стимулирующим G-белком, M_2 и M_4 – с подавляющим [5]. Через M_1 - и M_3 -рецепторы реализуется бронхоконстрикторный эффект парасимпатической нервной системы. С другой стороны, M_2 -рецепторы являются ауторецепторами, и их активация по механизму обратной связи приводит к подавлению высвобождения ацетилхолина из холинергических волокон, ограничивая бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции.

Симпатическая нервная система в норме играет незначительную роль в регуляции бронхиальной мускулатуры, но при бронхиальной астме ее роль возрастает. Стимуляция немиелинизированных волокон (афферентные волокна типа С, расположенные в стенке бронхов и альвеол) медиаторами воспаления приводит к высвобождению нейропептидов, например вещества Р, которые вызывают сужение бронхов, отек слизистой и увеличение секреции слизи. Изменение тонуса симпатической нервной системы осуществляется через влияние на адренорецепторы. На гладкомышечных клетках бронхов преобладают β_2 -адренорецепторы, по сравнению с ними β_1 -адренорецепторов в 3 раза меньше. Действие катехоламинов на β_2 -адренорецепторы вызывает расслабление гладкой мускулатуры.

Как известно, в большей степени холинергическая иннервация выражена в проксимальных отделах бронхиального дерева, а симпатическая – в дистальных, поэтому сочетанное применение при БА бронхолитиков, влияющих на оба рецепторных компонента (β -агонисты и М-холинолитики), представляется целесообразным. При этом как и адреноре-



цепторы, так и холинорецепторы располагаются в одних и тех же синапсах, взаимодействуют и регулируют активность друг друга [6, 7]. M_2 -холинорецепторы и β_2 -адренорецепторы расположены на пресинаптической мембране и связаны с G-белками различного влияния (β_2 -адренорецепторы связаны с активирующим G-белком, M_2 -холинорецепторы – с ингибирующим) и имеют различные эффекты на клеточную функцию. При этом активность одного рецептора может быть уменьшена изменением активности другого: в проведенном исследовании было отмечено, что в человеческом эмбриональном легком активация β_2 -рецепторов приводила к снижению экспрессии M_2 -холинорецепторов [8].

На гладкой мускулатуре дыхательных путей представлены в основном M_2 - и M_3 -рецепторы, M_1 – в значительно меньшем количестве. М-холинорецепторы преимущественно представлены в крупных воздухоносных путях. Тонус дыхательных путей поддерживается при воздействии ацетилхолина на M_3 -холинорецепторы [9, 10], и блокада этих рецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей. M_2 -холинорецепторы – самый многочисленный подтип [11]. Они могут способствовать сокращению гладкой мускулатуры, ограничивая адренергическое расслабление, ингибируя активированный β_2 -адренергический рецептор, что было продемонстрировано в эксперименте [12]. Неселективные антагонисты, блокирующие M_2 - и M_3 -холинорецепторы могут приводить к дополнительной бронходилатации, обеспечиваемой β_2 -агонистами. [13, 14]. Таким образом, применение препаратов различной направленности вызывают взаимодополняющее действие (рис. 1). Регуляция тонуса бронхов осуществляется за счет взаимодействия парасимпатической и симпатической нервных систем. Активация M_1 - и M_3 -холинорецепторов приводит к развитию бронхообструкции. M_2 -рецепторы являются ауторецепторами и при активации уменьшают количество выделяемого ацетилхолина (АХ) в синапс. Активация β_2 -адренорецепторов (β_2) пресинаптических приводит к уменьшению выделения АХ, а постсинаптических – к бронходилатации. Воздействие вирусов активирует парасимпатическую нервную систему, уменьшает влияние M_2 -холинорецепторов и увеличивает выделение АХ, что вызывает бронхоконстрикцию.

Все лекарственные препараты, направленные на купирование и предупреждение развития бронхоспазма, осуществляют свой эффект через взаимодействие с адрено- или холинорецепторами. Связываясь с рецепторами, они вызывают его конформационное изменение, дальнейшую активацию внутриклеточных посредников, что приводит к клиническому эффекту [30, 31]. Однако при связывании рецептора с лекарственным веществом, который инициирует дальнейший путь передачи сигнала, ко-

личество рецепторов (экспрессия) и сродство (аффинность) меняется.

Наиболее часто в качестве препаратов – «спасателей» при БА применяют β_2 -адреномиметики короткого действия (БАКД) (сальбутамол, фенотерол). Основной эффект связан с расслаблением гладких мышц, улучшением мукоцилиарного клиренса, уменьшением сосудистой проницаемости [1]. Показано, что рецептор, подвергнутый длительному воздействию β -агониста, значительно уменьшает свою чувствительность – это явление известно как десенситизация. Этот процесс происходит вследствие активности специфических протеинкиназ, фосфорилирующих рецептор. Чувствительность восстанавливается при дефосфорилировании одной из многих фосфатаз, расположенных в цитозоле. При длительной экспозиции агониста в течение нескольких часов происходит снижение регуляции рецептора с изменением аффинности рецептора к агонисту, либо нарушение связи рецептора с аденилатциклазной системой. Прием изопротеренола и фенотерола вызывал 13-кратное или 12-кратное снижение экспрессии β -рецепторов соответственно. Это может приводить к увеличению количества несвязанного препарата, снижению его эффективности и к активации β_1 -адренорецепторов, что клинически может проявляться в повышении ЧСС, снижении содержания калия, увеличении риска инфаркта миокарда, аритмий и т.д. [15]. При применении короткодействующих агонистов в большом количестве снижается эффективность их применения, а также увеличивается вероятность развития побочных эффектов, особенно при назначении длительно действующих агонистов [16].

β_2 -Агонисты (сальметерол и формотерол) длительного действия (БАДД) при применении в качестве монотерапии повышают смертность и количество тяжелых и жизнеугрожающих обострений, связанных с БА. Поэтому БАДД не применяют без базовой терапии [1]. Также в исследовании показано, что применение в течение 4-х недель формотерола у больных БА вызывает снижение бронходилататорных эффектов, что связано со снижением количества β_2 -адренорецепторов [32], аналогичные данные получены и для сальметерола.

Использование ксантиновых (метилксантиновых) препаратов – теофиллина, эуфиллина сопровождается трудностями в связи с малым терапевтическим диапазоном (10–20 мкг/мл) данных средств и развитием побочных эффектов при повышении концент-

рации в крови выше 25 мкг/мл, и невозможностью постоянно контролировать уровень теофиллина [17]. По результатам проведенного метаанализа, было зарегистрировано большое количество побочных эффектов и не отмечалось улучшения по сравнению со стандартной терапией при добавлении аминофиллина на основании обследования 343 пациентов с обострением БА в 6 из 7 исследованиях [18].

К другой группе бронхолитических препаратов относятся антихолинергические средства. Эти препараты блокируют действие ацетилхолина на М-холинергические рецепторы. К ним относятся такие представители, как ипратропия бромид (короткодействующий препарат), тиотропия бромид (пролонгированный). Ипратропия бромид неселективно блокирует M_1 -, M_2 - и M_3 -рецепторы [19, 20].

Клинические исследования показали прирост функциональных показателей по сравнению с плацебо при применении ипратропия бромида у больных БА. Имеются различные данные по эффективности комбинации ипратропия и β -агонистов при стабильном течении БА. К сожалению, нет достаточного количества хорошо организованных сравнительных исследований по данному направлению для формирования окончательного заключения. При этом указывается, что у определенной группы пациентов добавление ипратропия к β -агонисту или использование фиксированной их комбинации дает положительные результаты [26]. При обострениях БА применение ипратропия в дополнение к β -агонистам не вызывает сомнений, так как комбинация небулизационных БАКД с ипратропия предоставляет большую бронходилатацию, чем каждый из препаратов по-отдельности (уровень доказательности В), снижает частоту госпитализаций (А) и улучшает функциональные показатели (В) [1]. Так, в проспективном, рандомизированном двойном-слепом исследовании 2011 г. у 97 детей в возрасте 2–18 лет с обострением БА было показано, что сальбутамол в комбинации с ипратропия улучшает функцию легких вне зависимости от возраста, при этом эффект более выраженный, чем при применении β -агониста без М-холинолитика [4].

При развившейся толерантности к действию высоких доз β -агонистов у пациентов с обострением БА, получавших БАДД, эффективность ингаляций ипратропия не менялась, однако эффективность высоких доз сальбутамола была достоверно снижена [27], что можно объяснить десенситизацией рецепторов. Имеются данные, что с возрастом имеет

Информация о препарате

БЕРОДУАЛ Н (Берингер Ингельхайм, Германия)

Ипратропия бромид, Фенотерол

20 мкг + 50 мкг/дозу, 200 доз, аэрозоль для ингаляций

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимым бронхоспазмом: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит, осложненный или не осложненный эмфиземой.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу следует подбирать индивидуально. При отсутствии иных рекомендаций врача рекомендуется применение следующих доз.

Лечение приступов. Взрослым и детям старше 6 лет назначают 2 ингаляционные дозы. Если в течение 5 минут не наступает облегчения дыхания, можно назначить еще 2 ингаляционные дозы. При неэффективности 4 ингаляций следует без промедления обратиться за врачебной помощью. *Прерывистая и длительная терапия:* по 1–2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1–2 ингаляции 3 раза в день).

Для получения максимального эффекта необходимо правильно использовать дозированный аэрозоль.

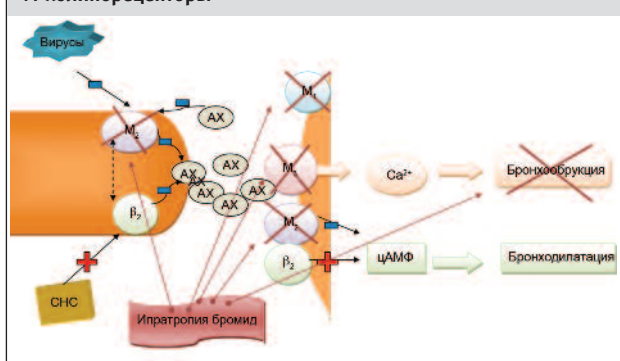
Перед использованием дозированного аэрозоля в первый раз встряхните баллон и дважды нажмите на клапан аэрозоля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотеролу гидрохлориду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата, первый триместр беременности, детский возраст до 6 лет.

Разделы: Фармакологическое действие, Побочное действие, Взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 2. Воздействие М-холинолитика (ипратропия бромид) на М-холинорецепторы



место частичное снижение количества и чувствительности β_2 -адренорецепторов, в то время как чувствительность М-холинорецепторов не уменьшается [27]. Применение ипратропия в старших возрастных группах по сравнению с салбутамолом вызвало больший прирост показателей спирометрии [23]. Проведенные исследования показали, что у пациентов с БА имеется дефект M_2 -холинорецепторов [21], однако этот дефект не сопровождается полным исключением ауторегуляции этих рецепторов. Нарушения экспрессии β -адренорецепторов у пациентов БА не отмечались [22]. Антихолинергические препараты следует комбинировать с β -агонистами в случае сочетания БА с хронической обструктивной болезнью легких [28], при астме физического усилия, психогенном бронхоспазме, вирусных обострениях БА и т.д. [29].

В связи с описанными механизмами бронхолитической терапии она должна осуществляться с использованием минимально возможных дозировок препаратов. Необходимо использовать адекватные методы доставки бронхолитиков, устранить общие факторы риска, оценивать уровень контроля БА. При этом нельзя компенсировать недостаточность базисной терапии увеличением доз бронхолитических препаратов, а при выборе наиболее эффективной и безопасной бронхолитической терапии следует стремиться к использованию наименьших дозировок, применяя комбинации бронхолитических препаратов с различным механизмом действия. Как было описано, существует перекрестная связь между холинорецепторами и адренорецепторами. Ацетилхолин стимулирует M_3 -холинорецепторы на гладкой мускулатуре бронхов, вызывая бронхоспазм, при этом он активирует и ауторецепторы – M_2 -холинорецепторы, находящиеся на пресинаптической мембране, что предотвращает дальнейшее выделение ацетилхолина. Активация β_2 -адренорецепторов вызывает бронходилатацию, противостоя активации M_3 -рецепторов. При этом M_2 -холинорецепторы ингибируют активацию β_2 -адренорецепторов. При нарушении этого баланса, который и происходит у пациентов с БА, более целесообразно воздействовать на обе системы. Эффективность взаимодействия антихолинергических и β -адреномиметических препаратов показана не только на уровне рецепторного взаимодействия, клинического улучшения, но и уменьшения побочных эффектов (рис. 2). Ипратропия бромид блокирует M_1 -, M_2 -, M_3 -холинорецепторы, что уменьшает влияние парасимпатической нервной системы и блокирует развитие бронхоконстрикции у пациентов с бронхиальной астмой.

С практической точки зрения в настоящее время имеется фиксированная комбинация М-холинолитика ипратропия бромид и β_2 -агониста фенотерола –

Беродуал. Это дает возможность применять бронхолитическую терапию БА, основанную на комбинированном воздействии, на симпатические и парасимпатические рецепторные структуры. Комбинированная терапия, направленная и на адренергические, и на холинергические рецепторы, должна обеспечить бронходилатацию при хорошем профиле безопасности, основанном на использовании меньших дозировок β -агониста. Препарат представлен как в виде раствора для ингаляций, так и в дозированных аэрозольных ингаляторах. Наличие этих двух форм позволяет применять Беродуал на всех ступенях лечения заболевания как при стабильном течении БА по потребности, так и при обострениях, когда необходимо увеличить интенсивность терапии.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA) Global strategy for asthma management and prevention. Update Dec 2009. <http://www.ginasthma.com>
2. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. Allergy. 2004 May; 59 (5):469–78.
3. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия/А.Г.Чучалин, 2010.
4. Iramain R., López-Herce J., Coronel J. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children. J Asthma. 2011 Apr; 48 (3): 298–303.
5. Felder C.C. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. FASEB J. 1995; 9: 619–625.
6. Bartel S., Karczewski P., Krause E.G. Protein phosphorylation and cardiac function: cholinergic-adrenergic interaction. Cardiovasc Res. 1993; 27: 1948–1953.
7. Pepe S., Xiao R.P., Hohl C., Altschuld R., Lakatta E.G. Cross talk between opioid peptide and adrenergic receptor signaling in isolated rat heart. Circulation. 1997; 95: 2122–2129.
8. Rousell J., Haddad E.B., Mak J.C. et al. β -Adrenoreceptor-mediated down-regulation of M_2 -muscarinic receptors: role of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase and protein kinase C. Mol Pharmacol. 1996; 49: 629–635.
9. Nadel J.A. Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions. Am Rev Respir Dis. 1977; 115: 117–126.
10. Roffel A.F., Elzinga C.R., Zaagsma J. Muscarinic M_3 -receptors mediate contraction of human central and peripheral airway smooth muscle. Pulm Pharmacol. 1990; 3: 47–51.
11. Roffel A.F., Elzinga C.R., Van Amsterdam R.G., De Zeeuw R.A., Zaagsma J. Muscarinic M_2 -receptors in bovine tracheal smooth muscle: discrepancies between binding and function. Eur J Pharmacol. 1988; 153: 73–82.
12. Fernandes L.B., Fryer A.D., Hirshman C.A. M_2 -muscarinic receptors inhibit isoproterenol-induced relaxation of canine airway smooth muscle. J Pharmacol Exp Ther. 1992; 262: 119–126.
13. Billington C.K., Penn R.B. Signaling and regulation of G protein-coupled receptors in airway smooth muscle. Respir Res. 2003; 4: 2.
14. Sankary R.M., Jones C.A., Madison J.M., Brown J.K. Muscarinic cholinergic inhibition of cyclic AMP accumulation in airway smooth muscle: role of a pertussis toxin-sensitive protein. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 145–150.
15. Salpeter S.R. Cardiovascular safety of β -adrenoreceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. Drugs Aging. 2004; 21 (6): 405–14.
16. Barnes P. J. β -Adrenoceptors on smooth muscle, nerves and inflammatory cells Life Sci. 1993; 52 (26): 2101–9.
17. Spence T.H. Acute respiratory failure in chronic obstructive lung disease. In : Respiratory failure. 1988; 260–285.
18. Hart S.P. Should aminophylline be abandoned in the treatment of acute asthma in adults? QJMed. 2000; 93: 761–765.
19. Baker D.G., Don H.F., Brown J.K. Direct measurement of acetylcholine release in guinea pig trachea. Am J Physiol. 1992; 263: L142–L147.

20. Fryer A.D., MacLagan J. Ipratropium bromide potentiates bronchoconstriction induced by vagal nerve stimulation in the guinea-pig. *Eur J Pharmacol.* 1987; 139: 187–191.
21. Fryer A.D., Wills-Karp M. Dysfunction of M₂-muscarinic receptors in pulmonary parasympathetic nerves after antigen challenge. *J Appl Physiol.* 1991; 71: 2255–2261.
22. Bai T.R., Zhou D., Aubert J.D., Lizee G., Hayashi S., Bondy G.P. Expression of β_2 -adrenergic receptor mRNA in peripheral lung in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1993; 8: 325–333.
23. Loureiro C.C. Age as influence in the adrenergic/cholinergic bronchomotor response 2011 Mar; 24 (2): 231–40.
24. Salpeter S.R., Wall A.J., Buckley N.S. Long-acting β -agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *The American Journal of Medicine.* 2010; 123: 322–328.
25. Hall I.P., Wheatley A., Wildiing P., Liggett S.B. Association of Gly27 β_2 -adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subject. *Lancet.* 1995; 345: 1213–4.
26. Westby M.J. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database of Syst Review.* 2004; Issue 3 Art No: CD003269.
27. Haney S., Hancox R.J. Overcoming β -agonist tolerance: high dose salbutamol and ipratropium bromide. Two randomised controlled trials. *Respir Res.* 2007 Mar 6; 8: 19.
28. Авдеев С.Н. Роль антихолинергических препаратов при обструктивных заболеваниях легких. *Consilium medicum.* 2002; 4: 9: 927–432.
29. Salpeter S.R. Cardiovascular safety of beta-adrenoreceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review. *DrugsAging.* 2004; 21 (6): 405–14.
30. Branot D.R., Ross E.M. Catecholamine-stimulated GTPase cycle. Multiple sites of regulation by β -adrenergic receptor and Mg²⁺ studied in reconstituted receptor-Gs vesicles. *J.Biol.Chem.* 1986, 261; 4: 1656–1664.
31. Bourne, H.R. How receptors talk to trimeric G proteins. *Curr. Opin. Cell Biol.* 1997; 9: 134–142.
32. Newnham D.M., Grove A., McDevitt D.G., Lipworth B.J. Subsensitivity of bronchodilator and systemic β_2 -adrenoreceptor responses after regular twice daily treatment with eformoterol dry powder in asthmatic patients. *Thorax.* 1995; 50: 497–504.
33. Cates C.J., Lasserson T.J. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Syst Reviews.* 2009; Issue 2. Art. No.: CD007313. DOI: 10.1002/14651858.CD007313.pub2.
34. Chapman K.R., Barnes N.C., Greening A.P. et al. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax.* 2010; 65: 747–752.