

Влияние бронхолитиков на состояние органов кровообращения у детей с бронхиальной астмой

Л.Б.-А.Гацаева, Л.К.Баженова

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова



В обзоре представлены современные данные о механизме действия и фармакокинетике бронхолитических средств, наиболее часто используемых для купирования симптомов и неотложной терапии при обострении бронхиальной астмы у детей. Характеризуется влияние этих препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, бронхолитики, гемодинамика, аритмии сердца, вариабельность ритма сердца

The influence of bronchial spasmolytics on the state of the blood circulation organs in children with bronchial asthma

L.B.-A.Gatsaeva, L.K.Bazhenova

I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

The review presents modern data about the mechanism of action and pharmacokinetics of bronchial spasmolytic agents most often used for reduction of the symptoms and for urgent therapy in exacerbations of bronchial asthma in children. A characteristic is given to the influence of these drugs on the state of the cardiovascular system.

Key words: children, bronchial asthma, bronchial spasmolytics, hemodynamics, cardiac arrhythmias, variability of cardiac rhythm

В последние годы в мире отмечается тенденция к росту числа аллергических заболеваний, среди которых особое место занимает бронхиальная астма (БА) [1, 2].

Известно, что существует связь между заболеваниями дыхательной системы и развивающимися при них нарушениями гемодинамики, приводящими к сердечной недостаточности. У больных БА без клинических признаков сердечной недостаточности были выявлены качественные и чаще количественные изменения показателей состояния сердечно-сосудистой системы. На гемодинамику при БА оказывает влияние ряд факторов: длительность и степень тяжести заболевания, частота обострений, а также выраженность органических изменений бронхолегочного аппарата [3]. Изменения со стороны органов кровообращения при БА могут возникать и в результате нерациональной фармакотерапии, на что начали обращать внимание, в основном, в последние десятилетия. Как известно, препаратами выбора для восстановления проходимости бронхов являются бронхоспазмолитические средства. Принято выделять три основных группы, четвертой считаются комбинированные препараты (табл. 1) [4].

Влияние ингаляционных форм адреномиметиков и холинолитиков на кардиореспираторную систему неоднозначно, что зависит от фармакокинетики и фармакодинамики этих препаратов [5].

β₂-агонисты (симпатомиметики)

Вопрос о применении β₂-агонистов при БА противоречив и до настоящего времени не может считаться полностью решенным. Имеющиеся в литературе публикации, с одной стороны, нацеливают на использование этих препаратов в качестве первой линии для купирования астматических приступов [6–8], с другой – указывают на высокий риск осложнений, вплоть до летальных исходов [7, 9]. Проблема «адреномиметики – смерть больных астмой» широко обсуждается с 60-х гг. До сих пор нет однозначного мнения о существовании такой причинно-следственной связи [10]. Ретроспективные исследования, проведенные в Новой Зеландии (Crane J. et al., 1989; Beasley R. et al., 1990) и Канаде (Spitzer W.O. et al., 1992), показали, что высокие дозы фенотерола – ингаляционного β₂-агониста короткого действия, могли привести к возрастанию числа смертей от БА [11,12]. Связь случаев смерти от БА с другими β₂-агонистами не имеет достаточных доказательств. Остается выяснить, являются ли полиморфизмы β-адренергических рецепторов значимым фактором риска. Накопившийся клинический опыт позволяет реабилитировать эти препараты.

Для корреспонденции:

Гацаева Липа Бай-Алиевна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

Телефон: (095) 248-4688

Статья поступила: 02.11.2004 г., принята к печати 07.02.2005 г

Таблица 1. Основные группы бронхолитиков, применяемых в настоящее время при бронхиальной астме у детей

Группа лекарственных средств	Действующие вещества (торговые названия)
β_2 -агонисты (симпатомиметики)	Сальбутамол (Вентолин) Фенотерол (Беротек Н) Формотерол (Форадил, Оксис) Тербуталин (Бриканил)
Метилксантины	Теофиллин (Эуфиллин)
Холинолитики	Ипратропиума бромид (Атровент)
Комбинированные препараты	Беродуал (фенотерол + ипратропиума бромид)

Возможность создания β_2 -адреноагонистов появилась после открытия Lands W.E.M. et al. двух типов β -адренорецепторов (β_1 -, локализующийся в основном в миокарде и β_2 - в гладкой мускулатуре бронхов). По химической структуре они относятся к классу фениламиноалканов. Фенольное кольцо, входящее в их молекулу, обеспечивает эффективность препарата; гидроксильная же боковая цепь молекулы с R-радикалом обеспечивает взаимодействие с рецепторами. Характер заместителей в той или иной части молекулы влияет на продолжительность действия препарата. Так, сальметерол – β_2 -агонист длительного действия, отличается от сальбутамола по химической структуре только изменением радикала в аминной части молекулы, где вместо третично-бутильной стоит фрагмент эфирной группы гексилбутилфенила. Изменение боковой цепи и ароматического кольца аминотанола в молекуле адреналина увеличило продолжительность действия препаратов и повысило селективность β_2 -агонистов, существенно влияя на их физико-химические свойства. Пролонгированный эффект сальметерола (более 12 ч) объясняют длинной алифатической цепочкой, обуславливающей липофильность молекулы, с прочной последующей фиксацией ее мембранами и постепенным высвобождением во времени [13]. В последние годы короткодействующие ингаляционные β_2 -адреномиметики рассматриваются как препараты выбора для купирования острых симптомов БА, так как они обладают наиболее мощным бронхолитическим действием [7, 14–16].

β_2 -агонисты при обострении БА могут использоваться в виде: дозированных ингаляций с применением спейсера или раствора, вдыхаемого через небулайзер. Принципиальное действие β_2 -агонистов заключается в расслаблении гладких мышц бронхов через стимуляцию β_2 -рецепторов, повышающих цАМФ внутри клетки и обеспечивающих функциональный антагонизм бронхоконстрикции. Кроме того, β_2 -агонисты стабилизируют тучные клетки, угнетают высвобождение лейкотриенов и экссудацию плазмы, улучшают мукоцилиарный клиренс [17, 18]. Знание степени системных эффектов β_2 -агонистов необходимо для предсказания и интерпретации побочных реакций. Известно, что селективность адреномиметиков не абсолютна. В той или иной степени β_2 -агонисты сохраняют способность взаимодействовать и с β_1 -адренорецепторами, которые расположены преимущественно в сердце и сосудах. С другой стороны, в миокарде, помимо β_1 -адренорецепторов, имеются и β_2 -адренорецепторы, соотношение которых составляет соответственно 65 и 35% в предсердиях и 75 и 25% в желудочках, что может обуславливать положительный хроно- и инотропный эффект β_2 -агонистов.

Rodrigo G. et al. (1997) по данным своих исследований сделал заключение, что возраст не является основным критери-

ем для проявления побочного действия адреномиметиков со стороны сердечно-сосудистой системы у больных БА [7]. Применение β_2 -агонистов сопровождается прямой стимуляцией кардиальных β -адренорецепторов, рефлекторной активации адренергических механизмов из-за периферической вазодилатации, гипокалиемии и гипоксемии [19, 20]. Кроме того, с течением времени может возникнуть толерантность ответа со стороны легких из-за десентизации (снижения числа самих рецепторов и способности препаратов активизировать аденилатциклазу) β -адренорецепторов [21–24].

К настоящему времени создано поколение β_2 -агонистов с высокой селективностью, к которым относятся сальбутамол и фенотерол. В то же время селективность β_2 -агонистов носит дозозависимый характер [25]. При ингаляции препарата только 10–20% введенной дозы достигает дистальных отделов бронхов и альвеол, большая его часть оседает в верхних отделах дыхательных путей, постепенно проглатывается и определяет развитие нежелательных системных реакций. Последующие ингаляции и уровень концентрации препарата в плазме не соответствуют ранее полученной кривой зависимости эффекта от дозы. Это связано с тем, что концентрация лекарственного средства в крови в этом случае определяется абсорбцией энтеральной фракции препарата, проглатываемого в результате предыдущего его введения. Влияние β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему, особенно при их передозировке, выражается в развитии тахикардии, аритмии, падении артериального давления в результате расширения периферических сосудов [26, 27].

Сальбутамол относится к одному из самых безопасных симпатомиметических препаратов. Бронхорасширяющий эффект его в первую минуту не столь выражен и наступает через 4–5 мин. Действие препарата постепенно возрастает до своего максимума к 40–60 мин. Период его полувыведения составляет 3–4 ч, хотя продолжительность действия препарата превышает время его циркуляции в крови и составляет 4–5 ч. Среди побочных реакций сальбутамола следует отметить тахикардию и тремор рук [27]. Rodrigo C. et al. (1993) сообщают о значительном снижении ЧСС на 7–35 уд/мин под воздействием ингаляций сальбутамола в дозе 600 мкг каждые 30 мин в течение 3-х ч у больных во время обострения тяжелой БА. За это время удлинения интервала QT на ЭКГ при применении достаточно больших доз адреномиметиков у пациентов с БА отмечено не было, а уровень К в плазме крови снизился незначительно ($4,23 \pm 0,53$ до $3,99 \pm 0,62$ ммоль/л) [7].

Фенотерол – селективный β_2 -агонист, имеет несколько большую, по сравнению с сальбутамолом, активность и более длительный период полувыведения. Однако, проявляя сходную с сальбутамолом аффинность к β_2 -адренорецепторам (β_2 -AP), фенотерол имеет в 10 раз большее сродство к β_1 -AP, т.е. в 10 раз меньшую селективность, что и определяет высокую частоту развития побочных реакций и худшую переносимость препарата (табл. 2) [28, 29].

Фенотерол быстро абсорбируется после ингаляционного введения, поступая в системный кровоток двумя путями. Первый мало зависит от ингалируемой дозы и связан с всасыванием препарата со слизистой оболочки дыхательного тракта, другой – подобен пероральному назначению и зависит от количества проглатываемого препарата, т.е. связан с

Таблица 2. Влияние β -агонистов на адrenoрецепторы, сравнительно с изопrenalином [28, 29]

Лекарство	Воздействие на адrenoрецепторы (AP)		Селективность
	β_1 -AP	β_2 -AP	
Короткодействующие			
Изопrenalин	1,0	1,0	1,0
Фенотерол	0,005	0,6	120
Сальбутамол	0,0004	0,55	1375
Длительнодействующие			
Формотерол	0,05	20,0	400
Сальметерол	0,0001	8,5	85 000

Сила действия β -адреномиметиков на β -адренорецепторы сопоставляется с таковой изопrenalина, принятой за единицу (= 1,0).

исходно ингалируемой дозой. Побочные эффекты препарата не отличаются от других симпатомиметиков, однако встречаются несколько чаще [30]. Т. Bouillon et al. (1996) показали, что инфузия фенотерола в дозе, превышающей терапевтическую, вызывает тахикардию и гипокалиемию. Авторы оценивали влияние фенотерола на пациентов с явлениями гипоксии на ЭКГ. Они установили, что фенотерол нарушает процессы реполяризации в миокарде, вызывая увеличение интервала QT, что может вызывать аритмию у пациентов с острым приступом астмы при назначении им β_2 -агонистов [31].

Сравнение влияния однократных ингаляционных доз фенотерола и сальбутамола на β_1 и β_2 кардиальные рецепторы у здоровых лиц и больных БА провели D.M. Newnham et al. (1993) с исследованием ЧСС, содержания калия сыворотки крови, АД, ударного объема, зубца Т и интервала QT на ЭКГ. Исследователи пришли к выводу, что нет различий в относительной хронотропной и инотропной активности фенотерола и сальбутамола на кардиальные β_1 и β_2 рецепторы при применении высоких доз этих препаратов у обследованных пациентов [32].

Фенотерол обладает резорбтивным действием. За счет воздействия на β -рецепторы периферических сосудов снижается АД, что рефлекторно (активизация барорецепторов) ведет к повышению общей периферической сопротивляемости сосудов и увеличению ЧСС [23, 25]. Существует мнение, что фенотерол способствует повышению парциального давления кислорода и снижению CO_2 в крови из-за уменьшения бронхообструкции. Это активирует хеморецепторы в дуге аорты и каротидном синусе и приводит к подавлению деятельности сосудосуживающего центра в продолговатом мозге. Авторы указывают на этот эффект при применении достаточно больших доз адреномиметиков у пациентов с БА [22, 33]. Понижение давления в системе легочной артерии и правом сердце за счет уменьшения бронхоспазма также снижает ЧСС (рефлекс Бейнбриджа) [34].

Данные о влиянии на гемодинамику лекарственных препаратов этой группы несколько противоречивы. Некоторые авторы не отмечали каких-либо значительных кардиоваскулярных эффектов как у здоровых, так и у больных с обратимой бронхообструкцией [24, 33, 35]. Так, D.V. Scalabrini et al. (1993) анализировали влияние средних терапевтических доз тербуталина и фенотерола, и максимальных терапевтических доз сальбутамола. Ингаляция тербуталина во время приступа удушья несколько уменьшила ЧСС, в то время как применение сальбутамола и фенотерола привели к значительной тахикардии [36]. Этим данным противоречат результаты, полученные A. Petraglia et al. (1992) и J. F. Philip et al. (1992), которые пока-

зали, что тербуталин в терапевтической дозе приводит к увеличению ЧСС и повышению систолического давления [37, 38]. Аналогичные результаты получены P. Phanichyarni et al. (1992). При изучении влияния ингаляции тербуталина у детей в астматическом статусе он отметил более выраженный бронхолитический и менее выраженный кардиотоксический эффект при частых ингаляциях низких доз препарата по сравнению с редкими ингаляциями высоких [39]. Т. T. Jartti et al. анализировали лечение сальбутамолом в дозе 600 мкг/сут в течение 2 нед и сальметеролом в дозе 100 мкг/сут в течение 4 нед. В обоих случаях отмечалось усиление симпатической доминанты и появление слабой β_2 -рецепторной толерантности [23].

Williams A.J. et al. (1994) отметили некоторое усиление гипоксии после использования β_2 -агонистов, что полностью противоречит мнению V.L. Montgomery et al. (1994); K. Ashutosh et al. (1995); C.A. Viegas et al. (1997). Williams полагал, что в сочетании с гипокалиемией и симпатической активностью гипоксия может привести к сердечным аритмиям. Было высказано предположение, что снижение парциального давления O_2 может вызываться усилением вентиляционно-перфузионной несбалансированности [40]. Нельзя забывать, что само повышение ЧСС, систолического давления и сократимости миокарда, как результат ингаляции β_2 -агониста, приводит к увеличению потребности сердца в O_2 , что особенно опасно, поскольку может способствовать ишемии миокарда и нарушениям сердечного ритма. Можно предположить, что однократная ингаляция двух доз β_2 -адреномиметика оказывает некоторый незначительный стимулирующий эффект на водитель ритма I порядка [34].

Данные исследований V.L. Montgomery et al. (1994) показывают хорошую переносимость формотерола при применении его у детей [33]. При двойных слепых плацебо-контролируемых, перекрестных исследованиях при назначении 12 и 24 мкг доз формотерола частота побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушение частоты и ритма сердца, повышение артериального давления) и показателей электролитов (натрия и калия в крови) была такая же, как и при назначении 200 или 400 мкг сальбутамола [15, 41]. Влияние на сердечные β_1 -рецепторы при использовании формотерола отмечается только при передозировке лекарственного препарата [21, 26]. Частота нежелательных явлений не зависела от возраста, пола, сопутствующей терапии или длительности применения. Кумуляции препарата не отмечалось.

Кроме того, ряд авторов изучали воздействие препаратов на вариабельность сердечного ритма (ВСР) у больных с БА. Анализ вариабельности сердечного ритма при холтеровском мониторировании позволяет оценить на современном уровне состояние регуляторных систем организма. Общеизвестна роль дисбаланса между возбуждающим и тормозящим отделами вегетативной нервной системы (ВНС) в патогенезе БА [42]. При изучении особенностей вариабельности сердечного ритма (ВСР) выявлено, что больным БА свойственен парасимпатический вегетативный тонус с большим холинергическим эффектом. Установлено, что спектральные характеристики ВСР (HF, LF) являются маркерами патологической вегетативной регуляции. Соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ВСР характеризуется с помощью отношения мощностей LF/HF. Jartti T., Scrit G. et al. (1997) изучали влияние сальбутамола

на ВСР у больных БА при помощи спектрального анализа. В результате исследования было получено, что сальбутамол значительно увеличивает гармонические колебания в низкочастотном (LF) и высокочастотном (HF) диапазонах. При этом значительно увеличивается LF/HF по сравнению с плацебо. Исследователями было заключено, что назначение сальбутамола увеличивает симпатическую доминанту в вегетативной регуляции [23]. Другими авторами (J. Rossignol et al., 1998), напротив, было показано, что сальбутамол не приводит к изменению ВСР [8].

Таким образом, изменения гемодинамических параметров под воздействием β_2 -агониста являются скорее всего, результатом сложных адаптивно-рефлекторных реакций. Однако все исследователи-клиницисты однозначно признают необходимость строгого соблюдения регламентированных суточных доз препаратов этой группы. Врач должен многократно повторять этот тезис пациенту и его семье, а также предупреждать их о грозном признаке нарастания рефрактерности β_2 -рецепторов, проявляющемся в сокращении времени действия препарата. Необходимо ориентироваться на среднюю для селективных ингаляционных β_2 -агонистов быстрого действия продолжительность эффекта 4–6 ч, а длительного – 12 ч. Это означает, что при сохраненной чувствительности β_2 -рецепторов достаточным является ингалирование препарата короткого действия не чаще 4 раз в сут, а пролонгированного – 2 раз в сут [10]. Неэффективность обычной суточной дозы симпатомиметиков требует от врача контроля и пересмотра тактики лечения.

Холинолитики

В последние годы становится более очевидно, что адренергический дисбаланс не является единственной причиной нарушения регуляции тонуса бронхиального дерева. В ряде исследований (Isenberg S.A. et al., 1995; Hochron S. et al., 1996) показано, что эти нарушения могут быть связаны с изменением соотношения тонуса симпатической и парасимпатической иннервации, что впоследствии позволило выделить холинергический вариант течения заболевания [43, 44]. Стимуляция холинергических нервных окончаний в дыхательных путях приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток, подслизистых желез и бокаловидных клеток бронхов, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи. Следовательно, блокада мускариновых холинергических рецепторов является частью патогенеза бронхиальной обструкции при БА [4, 14]. Это и послужило поводом для применения ингаляционных форм холинолитиков.

Ипратропиум бромид (атровент) относится к препаратам антихолинергического действия нового поколения. Считается, что атровент практически не оказывает резорбтивного действия, поэтому, скорее всего, барорефлекторный механизм при его использовании не затрагивается [45]. За счет уменьшения бронхоспазма атровент может уменьшить давление в системе легочной артерии и правого сердца, что ведет к снижению ЧСС [34]. Преимущество атровента перед группой ингаляционных симпатомиметиков заключается в минимальной степени всасывания. Биодоступность препарата при ингаляционном введении составляет не более 10% от

введенной дозы, т.е. его бронходилатирующее действие не коррелирует с выраженностью побочных реакций. Препарат начинает действовать через ~30 мин после ингаляции и достигает максимального эффекта через 1,5–2 ч при его продолжительности до 5–6 ч. Ипратропиума бромид используется преимущественно у детей раннего возраста, а также в случае неэффективности β_2 -агонистов короткого действия как дополнительное средство с целью усиления их бронхолитического эффекта [29]. У некоторых пациентов после ингаляции может возникнуть парадоксальная бронхоконстрикция или сухость во рту. Других нежелательных реакций при лечении антихолинергическими препаратами не возникало [14].

Проведено исследование влияния ингаляций фенотерола и ипратропиума бромида на гемодинамические параметры, функцию внешнего дыхания и состояние вегетативной нервной системы у больных БА. В результате было установлено, что ингаляция фенотерола приводит к усилению симпатической активности и достоверно изменяет гемодинамические параметры (ударный объем, минутный объем кровообращения, сердечный индекс). После ингаляции ипратропиума бромида наблюдалось урежение ЧСС и отсутствовало достоверное изменение вегетативного статуса обследованных пациентов [46].

Беродуал является комбинированным бронхоспазмолитическим препаратом, в состав одной ингаляционной дозы которого входят 50 мкг фенотерола и 20 мкг ипратропиума бромида. Комбинированное применение этих фармакологических средств более эффективно, чем раздельное. Начало действия препарата отмечается через 30 с. Уже через 2 мин достигается эффект, превышающий 50% максимального, который наблюдается через 1–2 ч после ингаляции, что не уступает фенотеролу. При этом по сравнению с фенотеролом нежелательные побочные реакции наблюдаются значительно реже, что связано с четырехкратным уменьшением его дозы [47].

Большинство авторов проводило сравнение эффективности холинолитиков, симпатомиметиков и плацебо, причем во всех работах отмечалось меньшее, но более длительное бронходилатирующее действие ипратропиума бромида по сравнению с симпатомиметиками, а также отсутствие влияния холинолитика на сердечно-сосудистую систему у больных бронхиальной астмой (исследовались ЧСС и АД) [19, 23, 26].

P.Phanichyakarn et al. (1990) отметили небольшое снижение систолического и диастолического давления у детей во время приступов БА при использовании комбинации тербуталина (0,5 мг) и ипратропиума бромида (0,04 мг) по сравнению с монотерапией тербуталином (0,5 мг) [39].

На основании опубликованных данных можно думать о том, что ингаляционные холинолитики имеют определенное преимущество перед β_2 -агонистами при длительном применении у больных бронхиальной астмой, особенно при сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы.

Метилксантины

Несмотря на широкое применение теофиллинов в течение более чем 70 лет, остается много неясностей в механизмах их действия [48]. Согласно предложенным в настоящее время гипотезам, обсуждаются ингибирование действия фосфодиэстеразы, способствующей превращению цАМФ в

неактивный 5-АМФ, антагонизм к рецепторам аденозина, повышение уровня циркулирующего адреналина, подавление высвобождения ионов Са [17, 13, 48]. Теофиллин вызывает увеличение количества аденозиновых α_2 -рецепторов и уменьшение числа α_1 -рецепторов, что обуславливает бронходилатирующее действие препарата. Суммируя мнение указанных авторов относительно возможных механизмов влияния метилксантинов на сердечную деятельность, Chazan R. et al. (1995) утверждают, что они вызывают положительные инотропный, хронотропный и дромотропный эффекты [19].

Большое значение имеет способ введения препарата в организм. Кардиоваскулярные побочные реакции встречаются главным образом при внутривенном, особенно форсированном введении теофиллина и проявляются тахикардией, экстрасистолией, падением АД. Опасность развития нежелательных явлений при лечении препаратами метилксантинового ряда возникает при концентрации теофиллина в крови более 20 мкг/мл, а при содержании препарата в сыворотке крови более 40 мкг/мл – возможны судорожные припадки и остановка сердца.

Клинические ситуации нередко побуждают к сочетанному применению β_2 -агонистов и метилксантинов. Фармакокинетические исследования не выявили усиления побочных явлений при сочетанном применении теофиллина с адреноагонистами [49]. Более того, при концентрации теофиллина в сыворотке крови 5,5–13,1 мкг/мл, сочетание препаратов не оказывало влияния на частоту и тяжесть суправентрикулярных и желудочковых аритмий. В то же время у детей с БА обнаружено нарастание аритмогенного действия при комбинированном лечении теофиллинами и β_2 -агонистами [50].

Таким образом, как следует из представленных выше данных, результаты исследований авторов противоречивы и различаются между собой. Скорее всего, это обусловлено не только дозой препарата, длительностью его использования, но и исходным состоянием сердечно-сосудистой системы, фазой заболевания, тяжестью его течения. Дело в том, что сам приступ удушья является фактором развития гипоксии, тахикардии, легочной гипертензии, в условиях которой усиливается **риск аритмий сердца, особенно при наличии патологии миокарда. С другой стороны, мы имеем дело с препаратами, которые ликвидируют эти факторы риска для миокарда при устранении бронхиальной обструкции, хотя сами по себе в условиях нормальной бронхиальной проходимости способны вызывать тахикардию и снижать уровень калия в крови [12].** Различными были и методы оценки эффективности бронхолитиков на состояние гемодинамических параметров.

Очевидно, кардиоваскулярный эффект препаратов во многом будет определяться, тем, что для конкретного больного в данный момент прогностически более неблагоприятно: бронхиальная обструкция, ишемия миокарда вследствие общей гипоксемии и гипертензии или непосредственно метаболические влияния бронхолитика. Вектор суммации положительного действия препарата и его побочных реакций направлен все же в сторону выздоровления пациента. Об этом свидетельствуют не только купирование астматического приступа, но и снижение системного АД, уменьшение желудочковых аритмий, прогностически более неблагоприятных по сравнению с предсердными.

Литература

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
2. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. Пульмонология 2002; 1: 42–6.
3. Селиванова К.Ф., Шапран В.Ф., Заяц В.Н. и др. Изменения гемодинамики у больных бронхиальной астмой. Врачебное дело 1990; 2: 73–6.
4. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М., 2004.
5. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М., 1996; 86–93.
6. Colacone A., Wolkove N., Stern E., et al. Continuous nebulization of albuterol (salbutamol) in acute asthma. Chest 1990; 97: 693–7.
7. Rodrigo C., Rodrigo G. High-dose MDI salbutamol treatment of asthma in the ED. Am J Emerg Med 1995; 13: 21–6.
8. Rossinen J., Partanen J., et al. Salbutamol inhalation has no effects on myocardial aschaemia, arrhythmias and or chronic obstructive pulmonary disease. J Int Med 1998; 243(5): 361–6.
9. Соколов А.С., Скачилова С.Я., Покудин Н.И. и др. Селективные бета-2-агонисты адренергических рецепторов. В кн.: Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997; т.2: 269–302.
10. Коростовцев Д.С., Макарова И.В. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Аллергология 1999; (1): 19–25.
11. Beasley R., Smith K., Pearce N., et al. Trends in asthma mortality in New Zealand. Med J Aust 1990; 152(5): 753–63.
12. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P., et al. The use of beta-agonists and the risk of death and death from asthma. New Engl J Med 1992; 326(8): 501–6.
13. Barnes P. Tiotropium bromide: a new long-acting anticholinergic bronchodilator. In: P.Barnes, A.S.Buist, eds. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and chronic asthma. Macclesfield Cheshire, UK: Gardiner-Caldwell Communications Limited; 1997; 126–36.
14. Global Initiative for Asthma (GINA 2002). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. М.: Атмосфера, 2002; 160.
15. Delia Cioppa, Kisilev P., Matos D., et al. Am J Resp Crit Care Med 1997; 155(4): A341.
16. Takamasu T., Yanagama S., Kurihara K. Isoproterenol continuous nebulization for childhood status asthmaticus. I. Efficacy and side effects of high-dose method. Arerugi – Japan J Allergol 1998; 47(5): 504–10.
17. Aubier M., Barnes P.J. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors. Eur Respir J 1995; 8(3): 457–62.
18. Емельянов А.В., Шубин А.С. Бета-2-адреномиметики. Бронхиальная астма. Под ред. Г.Б.Федосеева. СПб., 1996; 261–5.
19. Chazan R., Karwat K., Tyminska K., et al. Cardiac arrhythmias as a result of intravenous infusions of theophylline in patients with airway obstruction. Int J Clin Pharmacol Ther 1995; 33(3): 170–5.
20. Dickens G.R., McCoy R.A., West R., et al. Effect of nebulized albuterol on serum potassium and cardiac rhythm in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacotherapy 1994; 14(6): 729–33.
21. Bremner P., et al. Eur Res J 1993; 6: 204–10.
22. Viegas C.A., Ferrer A., et al. Ventilation-perfusion response after fenoterol in hypoxemic patients with stable COPD. Chest 1996; 110(1): 71–7.
23. Jartti T.T., Kaila T.J., Tahvanainen K.U., et al. Altered cardiovascular autonomic regulation after salmeterol treatment in asthmatic children. Clin Physiol 1998; 18(4): 345–53.
24. Tranfa C.M., Pelaia G., Grembiale, et al. Short-term cardiovascular effects of salmeterol. Chest 1998; 113(5): 1272–6.
25. Hall S.K. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. Ann Emerg Med 1994; 23(4): 884–7.
26. Johnson M. Med Res Rev 1995; 15: 225–57.
27. Calderaro F., Califano C., Vinciguerra A. Metabolic effects of salbutamol. Eur Resp J 1994; 65(7-8): 457–64.

28. Wouters E.F., Malik M., Camm J. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and undesirable effects of fenoterol. *Pulm* 1994; 33: 15–23.
29. Генне Н.А., Карпушкина А.В. Направления совершенствования бронхолитической терапии при бронхиальной астме у детей и подростков. *Consilium Medicus* 2001; вып. 3 (прилож. 2): 30–6.
30. Schmidt E.W. Pharmacokinetics of beta-2-sympathomimetics at the example of fenoterol and conclusion for the administration. *Wiad Lek* 1998; 51(1–2): 6–10.
31. Bouillon T., Meineke I., Port R.M., et al. Concentration-effect relationship of the positive chronotropic and hypokalaemic effects of fenoterol in healthy women of childbearing age. *Pharm Res* 1996; 9(3): 291–7.
32. Newnham D.M., Coutie W.J., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Comparison of parameters of *in vitro* lymphocyte beta-2-adrenoceptor function in normal and asthmatic subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45(6): 535–8.
33. Montgomery V.L., Eid N.S. Low-dose beta-agonist continuous nebulization therapy for status asthmaticus in children. *J Asthma* 1994; 31(3): 201–7.
34. Saito S., Miyamoto K., et al. Effects of inhaled bronchodilators on pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in patients with COPD. *Chest* 1999; 115(2): 376–82.
35. Weinstein S., Chervinsky P., Pollard S.J., et al. A one-week dose-ranging study of inhaled salmeterol in children with asthma. *J Asthma* 1997; 34(1): 43–52.
36. Skalarin D.M., Naspitz C.K. Efficacy and side effects of salbutamol in acute asthma in children: comparison of oral route and two different nebulizer systems. *J Asthma* 1993; 30(1): 51–9.
37. Petraglia A., Gurrieri G., Scarpitta M., et al. Bronchodilation and beta 2-selectivity of broxaterol in asthmatics: a crossover, single-blind, terbutaline- and placebo-controlled study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(10): 365–70.
38. Philip-Joet F., Bruguerolle B., Lagier F., et al. Effects of a constant dose rate of terbutaline on circadian peak expiratory flow, heart rate and systolic arterial pressure in patients with asthma exacerbation. *Respiration* 1992; 59(4): 197–200.
39. Phanichyakarn P., Kraissarn C., et al. A comparison of different intervals of administration of inhaled terbutaline in children with acute asthma. *Asian Pacific J Allergy Immunol* 1992; 10(2): 89–94.
40. Williams A.J., Weiner C., et al. Comparison of the effect of inhaled selective and non-selective adrenergic agonists on cardiorespiratory parameters in chronic stable asthma. *Pulmonary Pharmacol* 1994; 7(4): 235–41.
41. J. de Blic, Kuusela A. *Eur Resp J* 1995; 8(suppl. 19): 14s. 0175.
42. Марченко В.Н. Изменение содержания катехоламинов, гемодинамика и вегетативная регуляция на этапах формирования бронхиальной астмы. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1992.
43. Isenberg S.A., Zhang H.G. Pathogenesis of bronchial asthma. *Allergol Pol* 1997; 23: 26.
44. Hochron S., Lehler P.M. Vegetative balance in patient with asthma. *Am Rev Resp* 1996; 119: 831–3.
45. Лепяхин В.К., Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. М.: Изд-во Университета дружбы народов, 1988; 445.
46. Назарова О.А. Влияние ингаляционных холинолитических и симпатомиметических препаратов на состояние сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2000.
47. Ikeda K., Tsukino M., Nakashima A. Clinical study on benefit and safety of frequent inhalation of aerosolized procaterol hydrochloride in aged acute asthmatics. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. Jap J Thor Dis* 1992; 30(12): 2105–11.
48. Jacobson K.A., van Galen P.J.M., Williams M. Adenosine receptors: pharmacology, structure – activity relationships, and therapeutic potential. *J Med Chem* 1992; 35: 407–22.
49. Pashko S., Simons W.R., Sena M.M., Stoddard M.L. Rate of exposure to theophylline-drug interactions. *Clin Ther* 1994; 16(16): 1068–77.
50. Cowie R.L., King L.M. Pulmonary tuberculosis in corticosteroid-treated asthmatics. *S Art J* 1987; 72: 849–50.

Лизобакт – естественное лечение заболеваний горла и полости рта

1 таблетка

лизоцима гидрохлорида 20,00 мг
пиридоксина гидрохлорида 10,00 мг

Лизоцим является ферментом, лизирующим клеточную мембрану грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов, а также обладает противовирусной активностью.

Пиридоксин способствует регенерации слизистой, оказывает антиафтозный эффект.

Показания к применению

Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта, десен и гортани:
катаральные явления в верхних отделах дыхательных путей (фарингит, тонзиллит)
стоматит, гингивит
герпетические поражения
эрозии слизистой оболочки полости рта любой этиологии

Таблетки медленно рассасывают; по 2 таблетки 3–4 раза в день. Растворенную массу необходимо как можно дольше задерживать в полости рта. Курс лечения 8 дней, при необходимости его можно продлить.

Лизоцим усиливает терапевтическую эффективность антибиотиков
Можно назначать во время беременности и кормления грудью

Представитель
Тел./факс: +7 0

Pharmaceuticals

Адрес: д. 16, корп. 2, оф. 321
nalijek.ru; http://www.bosnalijek.ru

АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

30 таблеток

Лизобакт

таблетки для
рассасывания
для лечения заболеваний
полости рта и горла

Число номер. П №014179/01-2002