

Опыт применения короткодействующих ингаляционных холиноблокаторов при лечении больных с бронхообструктивным синдромом

Казанский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, Минздрав Республики Татарстан

A.A. Visel, E. Yu. Pronina, I. Yu. Visel, I. N. Safin, R. F. Batyrshin, M. A. Yunusova

Experience of use of short-acting anticholinergic inhalers in patients with bronchial obstruction

Нарушения бронхиальной проходимости являются ключевой проблемой при многих заболеваниях, среди которых наиболее распространенной является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). ХОБЛ — одна из ведущих причин болезненности и смертности во всем мире, при этом расходы на лечение этих больных остаются выше, чем на популяцию пациентов бронхиальной астмой (БА) [1]. Данная статья обобщает 15-летний опыт работы сотрудников кафедры фтизиопульмонологии КГМУ и Минздрава Республики Татарстан по анализу эффективности лечения ХОБЛ и применению ипратропия бромид.

В Республике Татарстан (РТ, субъекте Российской Федерации Поволжского федерального округа) отмечен рост распространенности ХОБЛ как в г. Казани, так и других крупных городах (рис. 1). Заболеваемость ХОБЛ (по годовым отчетам — бронхитом хроническим и неуточненным, эмфиземой) в 2004 г. составляла в г. Казани 266 на 100 тыс. населения, еще 60 на 100 тыс. были отнесены к графе "другие обструктивные болезни легких". Болезненность ХОБЛ (при суммировании этих граф) достигла 2 703 на 100 тыс. жителей столицы Татарстана.

Рост этих показателей в Татарстане обусловлен как объективным приростом популяции таких больных вследствие высокого распространения курения

среди населения, так и растущим вниманием к его выявлению и лечению со стороны медицинских работников РТ. Ведение этих пациентов было определено приказом Министра здравоохранения К.Ш. Зыятдинова № 513 от 19.07.1999 г. "О введении протоколов диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан", а с 2004 г. — приказом Минздрава РТ № 1424 от 15.11.2004 г. "Об утверждении протоколов ведения больных пневмониями (взрослое население) и протоколов ведения больных хронической обструктивной болезнью легких (взрослое население) в медицинских учреждениях Республики Татарстан". Каждые 5 лет группа экспертов дорабатывала существующие алгоритмы диагностики и лечения. В основу этих доработок легли мониторинг и прикладные исследования, проведенные учеными и врачами Татарстана. Так, частота оценки функции внешнего дыхания — ключевого исследования при постановке диагноза ХОБЛ — увеличилась с 21 % в 1999 г. до 76,8 % — в 2005 г. Частота применения ДАИ ипратропия бромид была, соответственно, 3 % и 69 % ($p < 0,001$), а ингаляционных β_2 -адреномиметиков — 14 % и 69 % ($p < 0,01$). В 2005 г. от 1,5 % до 7,1 % пациентов (по разным районам РТ) получали тиотропия бромид. Была проведена двухнедельная тест-терапия системными глюкокортикостероидами у 64,2 % больных ХОБЛ; 65 % пациентов получали теофиллин и аминофиллин.

Ипратропия бромид — хорошо известный в России М-холиноблокатор, вошедший в Федеральные и локальные протоколы лечения ХОБЛ, формулярную систему, как безопасное и эффективное средство базисной терапии ХОБЛ и комбинированной терапии БА. С появлением небулайзеров стал доступен не только ДАИ Атровент-Н, но и раствор ипратропия для небулизации и его фиксированная комбинация с фенотеролом — Беродуал.

Мы провели сопоставление результатов острых проб с ингаляциями ДАИ ипратропия бромид (Атровента-Н), ДАИ Беродуала-Н со спейсером и небу-

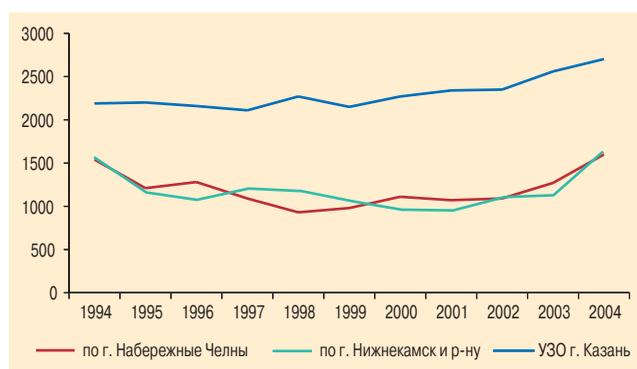


Рис. 1. Распространенность (на 100 тыс. населения) бронхита хронического, неуточненного и эмфиземы среди жителей Казани, Набережных Челнов и Нижнекамского района Республики Татарстан

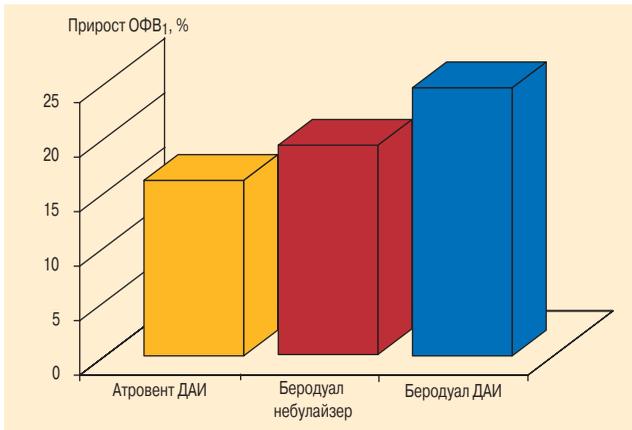


Рис. 2. Средние значения прироста ОФВ₁ (% от исходных) после ингаляций различных бронхолитических препаратов при разных путях доставки у больных ХОБЛ (острая проба 911 больных ХОБЛ, материал кабинетов ФД г. Казани)

лизации Беродуала у 911 больных ХОБЛ, которые прошли рутинное обследование в лечебно-профилактических учреждениях г. Казани (рис. 2).

Отмечено, что фиксированная комбинация ипратропия с фенотеролом была высокоэффективной, при этом применение ДАИ со спейсером давало наибольший прирост.

Был проведен детальный анализ 97 острых проб с ипратропия бромидом (ДАИ, 2 дозы, 40 мкг). Это были больные ХОБЛ разных степеней тяжести, средний возраст которых был $51,9 \pm 0,9$ г; 56,7% — мужчины. Средние значения исходного объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) составили $63,7 \pm 2,5$ %_{долж.}. Клинически отчетливое облегчения дыхания отметили 65 % пациентов (ухудшения состояния не было), средний прирост ОФВ₁ составил $12,6 \pm 1,5$ % ($p < 0,001$) или 217 ± 2 мл, прирост ОФВ₁ был более 15 % от исходных у 30,5 % (отрицательной динамики не было).

При делении пациентов по ОФВ₁ — выше или равно и ниже 50 %_{долж.} — было установлено, что прирост ОФВ₁ в подгруппе с ОФВ₁ ≥ 50 %_{долж.} составлял $9,5 \pm 1,1$ % от исходных (или 218 ± 2 мл), а при ОФВ₁ < 50 % был достоверно выше ($p < 0,01$) и достигал $19,8 \pm 3,7$ % (или 219 ± 3 мл). В абсолютных величинах (мл) прирост не имел различий, что свидетельствовало об универсальном эффекте холиноблокатора. Однако при более низких исходных значениях он имел большую клиническую значимость, чем при более высоких, о чем свидетельствовал достоверно более высокий прирост ОФВ₁ относительно исходных значений.

Был проведен анализ 97 острых проб с фиксированной комбинацией ипратропия бромид и фенотерола гидробромид (ДАИ Беродуал-Н, 2 дозы, 42 мкг + 100 мкг). Средний возраст больных ХОБЛ был 49,7 лет; мужчины — 64,9 %. Средние исходные значения ОФВ₁ составили $56,0 \pm 2,4$ %_{долж.}. Клинически отчетливое облегчения дыхания отметили 80 % пациентов (ухудшения состояния не было), средний прирост ОФВ₁ составил $16,8 \pm 1,5$ % ($p < 0,001$) или

239 ± 2 мл, прирост ОФВ₁ был более 15 % от исходных у 41,9 % (отрицательной динамики не было). При делении пациентов по ОФВ₁ — выше или равно и ниже 50 %_{долж.} — было установлено, что прирост ОФВ₁ в подгруппе с ОФВ₁ ≤ 50 %_{долж.} составлял $11,0 \pm 1,0$ % от исходных (или 223 ± 2 мл), а при ОФВ₁ < 50 % был достоверно выше ($p < 0,01$) и достигал $25,1 \pm 2,8$ % (или 260 ± 3 мл). При более выраженных нарушениях бронхиальной проходимости комбинированный препарат в виде ДАИ оказывал более сильный эффект, как в абсолютных значениях прироста (мл), так и относительно исходных величин в процентах.

Были изучены результаты 72 острых проб с небулизацией фиксированной комбинацией ипратропия бромид и фенотерола гидробромид (Беродуал, 260 мкг + 500 мкг). Это были больные ХОБЛ, средний возраст которых был 49,6 лет; 61 % — мужчины. Средние исходные значения ОФВ₁ составили $58,6 \pm 3,1$ %_{долж.}. Клинически отчетливое облегчения дыхания отметили 77,5 % пациентов (ухудшения состояния не было), средний прирост ОФВ₁ составил $16,5 \pm 2,2$ % ($p < 0,001$) или 264 ± 3 мл, прирост ОФВ₁ был более 15 % от исходных у 50 % (отрицательной динамики не было). При делении пациентов по значениям ОФВ₁ — выше или равно и ниже 50 %_{долж.} — было установлено, что прирост ОФВ₁ в подгруппе с ОФВ₁ ≥ 50 %_{долж.} составлял $12,8 \pm 1,5$ % от исходных (или 258 ± 3 мл), а при ОФВ₁ < 50 % был достоверно выше ($p < 0,01$) и достигал $26,1 \pm 4,1$ % (или 272 ± 3 мл). При распылении через небулайзер Беродуала эффект был сильнее у лиц с большим снижением ОФВ₁, а при выражении в мл эти различия стирались.

Сопоставление результатов этих трех серий исследований проб с тремя препаратами

На рис. 3А диаграмма отражает различия в приросте ОФВ₁ между группами больных с исходными значениями ОФВ₁ более и менее 50 %_{долж.}: Атровент-Н ДАИ — 1 мл, Беродуал-Н ДАИ — 37 мл, Беродуал небулайзер — 14 мл. Рис. 3Б отражает абсолютные значения прироста ОФВ₁ у больных ХОБЛ с исходным ОФВ₁ менее 50 %_{долж.}.

Эффект ипратропия был идентичен при разной степени обструкции, тогда как наибольшую зависимость эффекта от исходных значений ОФВ₁ имел Беродуал-Н ДАИ, а при повышении респираторной фракции и дозы препарата посредством небулизации влияние исходных параметров форсированного выдоха снижалось. Сделан вывод о том, что компонент влияния холиноблокатора был универсален, в отличие от β_2 -адреномиметика. При ингаляциях беродуала и сальбутамола гемисукцината через небулайзер различий в остром эффекте установлено не было [2], то есть фармакологическая специфичность эффекта преодолевалась повышением дозы при небулизации.

В наших предшествующих работах клинический эффект ипратропия бромид характеризовался не

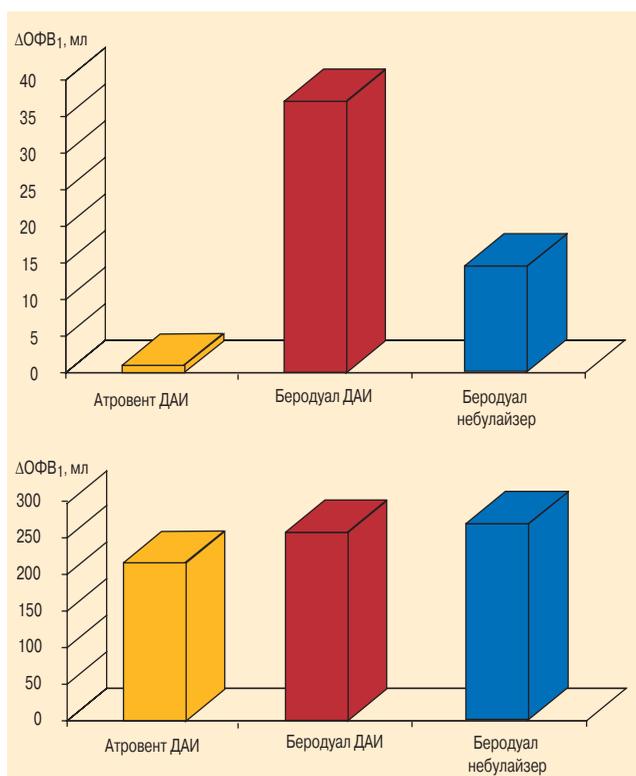


Рис. 3. А — различия в приросте ОФВ₁ у больных ХОБЛ с ОФВ₁ более и менее 50 %_{долж.}; Б — прирост ОФВ₁ у больных с исходными значениями ОФВ₁ < 50 %_{долж.}

только выраженностью, но и стабильностью бронхорасширяющего действия. При еженедельном спирометрическом мониторинговании больных ХОБЛ наибольшие значения ОФВ₁ и ПОС были на 4-й нед. регулярного применения ДАИ Атровента, а такого показателя, как СОС₂₅₋₇₅ — на 8-й нед. [3].

Антихолинергическое действие ипратропия создает предпосылки к его применению в клинике внутренних болезней при состояниях, сопровождающихся холинергическим дисбалансом, к которым относят как ХОБЛ, так и язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки. Мы провели обследование четырех групп больных ХОБЛ вне обострения в сочетании с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, только ХОБЛ, только больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и здоровых, и провели всем острые пробы с ипратропием и салбутамолом. Наибольший эффект ингаляций ипратропия бромидом в дозе 40 мкг был достигнут у больных ХОБЛ в сочетании с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и был достоверно более эффективным, чем ингаляции салбутамола в дозе 0,2 мг. Оценка состояния вегетативного статуса показала, что у больных ХОБЛ 1-й, 2-й степени тяжести с повышенным холинергическим тонусом через 60 мин после ингаляций ипратропия бромидом в дозе 40 мкг показатели бронхиальной проходимости повысились больше, чем у пациентов с вегетативным равновесием [4].

В пользу значимости влияния на блокады холинергической передачи импульсов на гладкую муску-

латуру бронхов свидетельствовали и наши сравнительные исследования комбинированной терапии ХОБЛ бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикостероидами. Через 2 мес. регулярных ингаляций будесонида в сочетании с Беродуалом-Н было достигнуто достоверное увеличение ОФВ₁, тогда как сочетание с салбутамолом приводило к увеличению в течение 1-го мес., тогда как ко 2-му мес. бронхолитический эффект снижался [5].

Показателен анализ длительного применения холиноблокаторов в комплексной терапии ХОБЛ. Было обследовано 55 больных ХОБЛ (36 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 41 до 81 года ($55,9 \pm 1,4$ лет). Средняя продолжительность наблюдения за больными составляла $3,60 \pm 0,13$ года (от 3 до 6 лет). Критериями включения были возраст старше 40 лет, клинические признаки ХОБЛ в сочетании со значениями ОФВ₁ / ЖЕЛ менее 70 %. Исследования проводились на приборе *MasterScreen (Erich Jaeger)*. Все больные получали ипратропий (Атровент) или его сочетание с фенотеролом (Беродуал), а также будесонид (Бенакорт), N-ацетилцистеин (АЦЦ-лонг), амброксола гидрохлорид (Лазолван) и антибиотики в период обострения. Значения ФВД при первом обследовании: ЖЕЛ — $79,6 \pm 2,5$ %_{долж.}, ОФВ₁ — $54,7 \pm 2,7$ %_{долж.}, индекс Тиффно — $53,0 \pm 1,7$ % (от 25,5 до 68,6 %), ПОС — $54,7 \pm 3,2$ %_{долж.}, МОС₂₅ — $33,1 \pm 2,7$ %, МОС₅₀ — $25,4 \pm 1,9$ %, МОС₇₅ — $24,4 \pm 1,9$ % от должных величин. Средние значения при последнем исследовании не имели достоверных отличий от исходных. Так, ОФВ₁ в начале наблюдения был $1,57 \pm 0,08$ л, а в конце — $1,56 \pm 0,08$ л ($p > 0,1$), ПОС — $3,85 \pm 0,24$ % и $3,96 \pm 0,25$ % ($p > 0,1$), ЖЕЛ — $2,96 \pm 0,12$ л и $2,93 \pm 0,13$ л ($p > 0,1$). Средние значения изменений мгновенных скоростей выдоха не превышали 100 мл. Проведенное исследование показало, что при рациональном ведении больных ХОБЛ с постоянным применением ипратропия или его комбинации с фенотеролом позволяют избежать прогрессирования вентиляционной недостаточности и обеспечить стабильные показатели форсированного выдоха, как минимум в течение трех лет [6]. Результаты работы подтвердили последнее ATS / ERS-соглашение [1], согласно которому, ХОБЛ является предотвратимым и контролируемым заболеванием.

Среди контингента, наблюдающегося у врача общей практики, следует ожидать дальнейшего увеличения больных с бронхообструктивным синдромом вследствие упразднения во фтизиатрической службе 4-й группы диспансерного учета, в которой находились больные, перенесшие туберкулез и имеющие остаточные изменения. В связи с этим актуальным становится изучение бронхолитических средств в клинике туберкулеза и у лиц перенесших это заболевание. Мы обследовали 1 369 больных туберкулезом легких с бронхообструктивным синдромом до и после проведения фармакологических проб. Была отмечена следующая частота положительной динамики ОФВ₁ после различных ДАИ: Беродуал — 95 %,

Разные пациенты с астмой Одинаковое чувство ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ



При лечении СЕРЕТИДОМ значительно больше пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными кортикостероидами достигают ПОЛНОГО КОНТРОЛЯ и живут без симптомов астмы.

СЕРЕТИД

сальметерол/флутиказон пролонгированного действия

Жизнь с астмой без симптомов астмы

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Дозированный аэрозоль для ингаляций 20/60 мкг/доза, 20/120 мкг/доза, 20/250 мкг/доза, 100 доз; Мультидозы 60/100 мкг/доза, 60/250 мкг/доза, 100/250 мкг/доза, 60 доз. **СОСТАВ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: сальметерола хемиксидат, флутиказона пролонгированного действия. Вспомогательные вещества: 1,1,1,3-тетрафторэтан (ДАМ), ланолин моногидрат (Мультидоз). **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказона пролонгированного действия, которые обладают разными механизмами действия. Сальметерол предотвращает возникновение симптомов, флутиказон пролонгированного действия улучшает легочную функцию и предотвращает обострение. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Базисная терапия заболевания, сопровождающаяся обструкцией дыхательных путей (хроническая бронхитальная астма у детей и взрослых), когда целесообразно назначена комбинационная терапия: бронходилататор и препарат на основе ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Серетид показан пациентам, получающим лечение бронходилататорами и ингаляционными ИГКС. Поддерживающее лечение при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЕ.** Препарат Серетид предназначен только для ингаляций. Для получения оптимального эффекта препарат следует принимать регулярно, даже при отсутствии соответствующих симптомов. Начать дозу препарата можно только по рекомендации врача. Дозу Серетид следует повышать до самой низкой дозы, обеспечивающей адекватный контроль симптомов. Если контроль симптомов обеспечивается адекватной дозой Серетид в сутки, минимальным эффективным дозам может соответствовать однократный прием в сутки. Конкретному пациенту следует назначить такой ингалятор Серетид, который содержит дозу флутиказона пролонгированного действия, соответствующую тяжести его болезни. **РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗИРОВАНИЯ.** Дозированный аэрозольный ингалятор. **Взрослые и дети 12 лет и старше:** для ингаляции (20 мкг сальметерола и 60 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляции (20 мкг сальметерола и 120 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляции (20 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. **Дети 4-11 лет и старше:** для ингаляции (20 мкг сальметерола и 60 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляции (20 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или для ингаляции (20 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. **Дозирование обструктивной болезни легких (ОБЛ):** для взрослых пациентам максимальная рекомендуемая доза составляет две ингаляции (20 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или одна ингаляция (60 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки, или одна ингаляция (60 мкг сальметерола и 600 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. **Дети в возрасте 4-11 лет и старше:** одна ингаляция (60 мкг сальметерола и 100 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. **Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ):** одна ингаляция (60 мкг сальметерола и 250 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки или одна ингаляция (60 мкг сальметерола и 600 мкг флутиказона пролонгированного действия) 2 раза в сутки. **Детям:** о применении Серетид Мультидоза у детей младше 4-х лет нет. **Соблюдать правила:** нет необходимости избегать дозу Серетид у половых партнеров, а также у партнеров с вирусными инфекциями (вирус герпеса или папилломы). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из ингредиентов, возраст до 4-х лет. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит сальметерол и флутиказона пролонгированного действия, поэтому следует ожидать, что он может вызывать побочные эффекты, характерные для указанных компонентов. Нет данных о том, что их однократное применение вызывает дополнительные побочные эффекты. Редко возникают: тремор, сердцебиение, головная боль, сухость полости и задней части рта и глотки, парадоксальный бронхоспазм. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид предназначен для длительного лечения заболевания, а не для купирования приступа. Пациентам нужно преобразовывать о том, чтобы они всегда имели под рукой препарат для купирования острой астмы. Из-за опасности обострения лечение Серетидом нельзя резко прерывать у больных бронхитальной астмой, дозу препарата следует снижать постепенно под контролем симптомов и функции легких. Следует соблюдать осторожность у пациентов с паратуберкулезом, активным и неактивным туберкулезом. Возможные системные эффекты включают снижение функции коры надпочечников, остеопороз, задержку роста у детей, катаракту, глаукому. Ввиду возможности угнетения надпочечников пациентами, переносившими с паратуберкулезом кортикостероидов не ингаляционного типа. Серетидом, следует лечить с особой осторожностью и регулярно контролировать у них функцию коры надпочечников. Рекомендуется регулярно следить за развитием роста детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды в течение длительного времени. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременным и кормящим женщинам, как и любые лекарства, Серетид можно назначать только в тех случаях, когда ожидаемая польза для самой пациентки перевешивает любой возможный риск для плода или ребенка. **РРГ. НОМЕР P. №04050011.**

Для профессионалов здравоохранения

Атровент — 85 %, Беротек — 80 %, Сальбутамол 80 %. При этом частота случаев увеличения PaO_2 , измеренного транскутанным методом, после различных ДАИ была следующей: Атровент — Беротек — 42 %, Сальбутамол — 35 %, Астмопент — 27 %. То есть ипратропия бромид при высокой частоте бронхолитического ответа приводил к улучшению оксигенации [7]. Специально проведенное проспективное, контролируемое, сравнительное исследование Атровента и Сальбутамола у 75 мужчин (25–64 лет) с вторичными формами туберкулеза легких и бронхообструктивным синдромом показало, что каждый из ДАИ в 73,7 % случаев приводил к увеличению $ОФВ_1$, однако средний прирост $ОФВ_1$ в % от исходного после ингаляций Атровента составлял 20 %, а после Сальбутамола — 15 %. Атровент был в равной степени эффективен у больных разными формами туберкулеза легких с бронхообструктивным синдромом, без ХОБЛ и при наличии ХОБЛ [8].

Исследования, проведенные сотрудниками кафедры фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета в течение последних 15 лет, позволяют сделать обоснованный вывод о том, что ипратропия бромид (Атровент) — удобный и безопасный ингаляционный холиноблокатор при лечении ХОБЛ всех степеней тяжести, оптимальный бронхолитик при сочетании ХОБЛ и язвенной болезни, а также оптимальный бронхолитик для больных туберкулезом легких, который сопровождался бронхообструктивным синдромом.

Литература

1. Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS / ERS, пересмотр 2004 г.): Пер. с англ. под ред. А.Г.Чучалина. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2005.
2. Визель А.А., Гильманов А.А., Самерханова А.Э. и др. Сопоставление острого бронхолитического эффекта небулизации растворов беродуала и сальгима у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Тер. арх. 2002; 74 (8): 49–52.
3. Визель А.А., Яушев М.Ф. Оценка бронхолитического эффекта, атровента и беродуала у больных туберкулезом легких и хроническим бронхитом. Казан. мед. журн. 1991; 3: 190–193.
4. Vigel A.A., Khabibullin K.A., Khabibullina R.T., Miftachudinova R.T. Relationship between cholinergic tone and gastroduodenal ulcer in COPD. L'Internista 2002; 10: 148–152.
5. Визель А.А., Самерханова А.Э., Визель И.Ю., Хабибуллин К.А. и др. Результаты длительного мониторинга состояния функции дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Казан. мед. журн. 2003; 5: 349–351.
6. Визель И.Ю., Визель А.А., Пронина Е.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная возможность контроля над функцией внешнего дыхания в течение 3 лет. Пульмонология 2005; Прил.: Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания: 225, Реф. № 833.
7. Визель А.А. Влияние различных бронхолитиков на бронхиальную проходимость и центральную гемодинамику у больных туберкулезом и другими заболеваниями легких. Пробл. туб. 1988; 9: 27–31.
8. Яушев М.Ф., Визель А.А. Сравнительная оценка острой пробы с салбутомолом и атровентом у больных инфилтративным, кавернозным и хроническими деструктивными формами туберкулеза легких. Казанский мед. журн., 1994; 2: 106–111.

Поступила 06.03.2006
© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.233-007.272-085.217.3