

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnett A., Kreutner W. Pharmacology of non-sedating H₁ anti-histamines // *New Perspectives in Histamine Research*.— Basel: Birkhauser Verlag, 1991.— P. 181 — 196.
2. Bernstein D.I., Schoenwetter W.F., Nathan R.A., et. al. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis// *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1997.— Vol. 79.— P.443—448.
3. Bronsky E.A., Falliers C.J., Kaiser H.B., et. al. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new non-sedating H₁-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies// *Allergy Asthma Proc.*— 1998.— Vol. 19.— P. 135—141.
4. Chowdhury B.A. Kaliner M.A. Molecular identification of the histamine H₁ receptor in humans// Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P.33—60.
5. DuBuske L.M. Clinical comparison of histamine H₁-receptor antagonist drugs// *J.Allergy Clin. Immunol.*— 1996.— Vol. 98.— P.307—318.
6. Hill S.J. Distribution, properties, and functional characteristic of three classes of histamine receptor// *Pharmacol Rev.*— 1990.— Vol. 42.— P.45—83.
7. Horton M.W., Swan S.K., Halstenson C.E. et al. Pharmacokinetics of fexfenadine in patients with varying degrees of renal impairment// *Pharm. Res.*— 1996.— Vol. 13.— Suppl.—S431.
8. Howarth P.H., Stern M.A., Roi L. et al. Double—blind, placebo—controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis// *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1999.— Vol.104.— P.927—933.
9. Lippert C.L., Rao N., Eller M.G., Weir S.J. Pharmacokinetics of fexfenadine in liver diseased patients// *Pharm. Res.*— 1996.— Vol. 13.— Suppl.—S431.
10. Markham A., Wagstaff A.J. Fexofenadine// *Drugs*.— 1998.— Vol. 55.— P.269—274.
11. Mason J., Reynolds R., Rao N. The systemic safety of fexofenadine HCL// *Clin. Exp. Allergy*.— 1999.— Vol. 29.— Suppl. 3.— P.163—170.
12. Meltzer E.O., Welch M.J. Adverse effects of H₁-receptor antagonists in the central nervous sistem// Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P. 33—60.
13. Metcalfe D.D. Effector cell heterogeneity in immediate hypersensitivity reactions// *Clin. Rev. Allergy*.— 1983.— Vol. 1.— P.311—325.
14. Pratt C., Mason J., Russell T., Ahlbrandt R. Effect of fexofenadine on corrected QT interval (Qtc) [Abstract]// *Allergy*.— 1997.— Vol. 52.— Suppl. 37.— P.67.
15. Simons F.E.R., Jonts K.J. The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs// *N. Engl.J. Med.*— 1994.— Vol. 330.— P. 1663—1670.
16. Simons F.E.R., Bergman J.N., Watson W.T.A., Simons K.J. The clinical pharmacology of fexofenadine in children// *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1996.— Vol. 98.— P.1062—1064.
17. Simons F.E.R., Simons K.J. Peripheral H₁-blockade effect of fexofenadine// *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1997.— Vol. 79.— P.530—532.
18. White M.V. Kaliner M.A. Histamine in allergic diseases// Simons F.E.R., ed. *Histamine and H₁-Receptor Antagonists in Allergic Disease*.— New York: Marcel Dekker, 1996.— P. 61—91.
19. Woosley R.L., Chen Y., Freiman J.P., Gillis R.A. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine// *J.A.M.A.*— 1993.— N. 26.— P.1532—1536.

Поступила 21.03.2000

© СОКОЛОВ А.С., 2000

УДК 616.248-085.234

А.С. Соколов

ТАЙЛЕР В ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

К концу 20-го столетия объем накопленных знаний и широкое их обсуждение позволили сформулировать общие принципы повышения качества жизни больных бронхиальной астмой. По современным представлениям, бронхиальная астма — хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, характеризующееся обострениями, сопровождающиеся кашлем, хрипами, тяжестью в грудной клетке и затрудненным дыханием, которые обычно обратимы, но могут быть выраженными и даже фатальными. Известно, что воспаление при бронхиальной астме может быть связано с двумя различными механизмами клеточных взаимодействий: воспаление, ассоциированное с реакцией тучных клеток, определяющее бронхиальную астму легкого течения (ин-

термиттирующего или персистирующего), а также Т-лимфоцитзависимое воспаление при более тяжелой астме. Кроме того, многие неспецифические стимулы (например, дым, двуокись серы, пыль, холодный воздух) провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции чувствительных рецепторов в дыхательных путях. Этот физиологический защитный организм у лиц с наличием гиперреактивности воздухоносных путей приводит к развитию более выраженного бронхоспазма и возникновению кашля при более низком уровне стимуляции, чем у здоровых людей.

Основные положения и подходы к ведению больных с бронхиальной астмой изложены в совместном докладе Национального института "Сердце, Легкие,

Кровь" и Всемирной организации здравоохранения "Бронхиальная астма: глобальная стратегия" [1]. Согласно принципам, изложенным в этом труде, фармакотерапия бронхиальной астмы должна быть основана на ступенчатом подходе в зависимости от степени тяжести заболевания. Различные препараты и их эффективность при контроле симптомов бронхиальной астмы представлены в таблице.

При выборе препарата следует руководствоваться соображениями эффективности и риска от применения лекарственного средства, а также особенностями течения заболевания у конкретного пациента [5]. Кромогликат натрия (интал) и недокромил натрия (тайлед) рекомендуются к применению при легком (интерmittирующем и персистирующем) течении бронхиальной астмы.

Легкое течение бронхиальной астмы характеризуется возникновением симптомов заболевания чаще чем 1 раз в неделю, но не ежедневно, при этом обострения оказывают влияние на активность и сон пациентов, ночные симптомы астмы случаются чаще, чем дважды в месяц, показатели ОФВ₁ и пиковой объемной скорости на выдохе (ПОСвд) составляют 80% и более от должных величин. Любого из этих признаков достаточно для того, чтобы отнести заболевание в данную категорию.

Механизмы действия недокромила натрия

Исследования *in vitro* и *in vivo*

Одним из механизмов действия недокромила натрия является влияние его на состояние ионных каналов клеточных мембран. Препарат не оказывает прямого действия на состояние кальциевых каналов, однако способен снижать приток кальция в клетку [18]. Было выявлено, что этот препарат блокирует проницаемость хлорных каналов в культуре тучных клеток, выделенных из слизистой бронхов. Эти хлорные каналы играют определенную роль в высвобождении медиаторов тучными клетками, поскольку известно, что приток ионов хлора вызывает деполяризацию клеточной мембраны, необходимой для осуществления притоков иона кальция внутрь клетки. Это

предположение доказывает проведенное исследование, в котором было показано, что снижение внеклеточной концентрации ионов хлора приводит к антигензависимому высвобождению гистамина тучными клетками. Итак, было продемонстрировано, что недокромил натрия и кромогликат натрия способны блокировать хлорные каналы на поверхности эпителиальных клеток воздухоносных путей, причем эффект этот является обратимым и дозозависимым процессом.

Транспорт ионов хлора связан также и с нейрорегуляцией в тех случаях, когда возникновение активных потенциалов связано с деполяризацией, вызванной притоком ионов хлора [10]. В исследованиях *in vitro* показано, что недокромил натрия и кромогликат натрия способны оказывать влияние на этот процесс. Так, недокромил натрия приводит к снижению медленной и длительно существующей деполяризации блуждающего нерва у кролика [20]. Такой эффект, однако, не отмечен при низкой концентрации ионов хлора во внеклеточном пространстве или в присутствии блокаторов хлорных каналов, что доказывает способность недокромила натрия предотвращать приток ионов хлора.

В исследованиях было показано, что недокромил натрия оказывает действие на процесс высвобождения фактора некроза опухоли альфа (TNF α) из активированных тучных клеток у грызунов [8]. Поскольку тучные клетки человека являются источником различных цитокинов, установлено, что недокромил натрия способен подавлять позднюю астматическую реакцию и развитие бронхиальной гиперреактивности в ответ на действие аллергена за счет ингибиции высвобождения медиаторов тучными клетками. Многочисленные исследования подтвердили тот факт, что введение недокромила натрия непосредственно перед аллергенной провокацией приводит к тому, что поздняя астматическая реакция не развивается или оказывается существенно редуцированной. При приеме препарата отмечено также снижение показателей бронхиальной гиперреактивности через 3 и 24 часа после введения аллергена [2]. Помимо этого введение недокромила натрия через 2 часа после ал-

Таблица

Сравнение лечебной эффективности различных лекарственных препаратов при астме легкого персистирующего течения

Лекарственный препарат	Эффективность в отношении хронических симптомов	Побочные эффекты при длительном применении
Ингаляционные кортикостероиды	+++	+
Системные кортикостероиды	+++	+++
Кромогликат натрия	++	-
Недокромил натрия	++	-
Постоянно высвобождающиеся теофиллины	+	++
β_2 -агонисты пролонгированного действия	$\pm$	+
Кетотифен*	+	-

* - применяется у детей

лергенной провокации приводит к ингибции развития поздней астматической реакции у пациентов [27].

В работах некоторых исследователей показано, что недокромил натрия ингибирует повышение концентрации гистамина в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) в ответ на действие аллергена при ранней астматической реакции, а также приводит к уменьшению притока эозинофилов в течение 24 часов после провокации.

В серии экспериментов *in vitro* [35] противовоспалительный эффект недокромил натрия выражался в снижении хемотаксиса и клеточной адгезии эозинофилов к культуре клеток бронхиального эпителия. Недокромил натрия способен также восстанавливать функциональную активность реснитчатых клеток, а именно нормализовывать скорость биения ресничек, нарушенную в присутствии активированных эозинофилов, а также блокировать высвобождение эозинофилами эозинофильного катионного белка [14]. Отсюда становится понятным, что действие недокромил натрия связано со способностью ингибировать миграцию эозинофилов из сосудистого русла и предотвращать активацию этих клеток. Это предположение доказывает проведенное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором сравнивали противовоспалительную активность недокромил натрия и сальбутамола у пациентов с бронхиальной астмой легкого и умеренного течения. В этом исследовании обнаружено снижение общего числа эозинофилов и их активированных форм в стенке бронха, полученной при биопсии, а также в жидкости БАЛ больных, получавших недокромил натрия, по сравнению с пациентами, принимавшими сальбутамол. Аналогичные результаты были получены в исследованиях Laitinen et al. у пациентов с легким, умеренным и тяжелым течением бронхиальной астмы.

Механизмы нейрогенного влияния недокромил натрия

Иннервация большей части воздухоносных путей осуществляется с помощью блуждающего нерва, состоящего в большей степени из преганглионарных эфферентных парасимпатических, а также афферентных волокон. В настоящее время показано взаимодействие эфферентной и афферентной сети, поскольку чувствительные нервы способны усиливать парасимпатическую активность путем активации центральной рефлекторной дуги. Кроме того, стимуляция тахикининсодержащих афферентных С-волокон в воздухоносных путях может оказывать действие через парасимпатические ганглии путем центрально-рефлекторного механизма [24,25].

Проведенные исследования показали, что недокромил натрия в концентрации 10^{-4} М приводит к

снижению более чем на 50% уровня генерации активных потенциалов С-волокон в ответ на стимуляцию капсаицином. Точные механизмы такого влияния остаются неясными, однако обнаружено, что деполяризация мембраны, вызванная действием капсаицина, снижается в присутствии недокромил натрия. Однако недокромил натрия не оказывает влияния на генерацию активных потенциалов С-волокон при провокации гипертоническим солевым раствором.

Обнаружен протективный эффект недокромил натрия при ингаляции воды с помощью ультразвукового небулайзера, при этом его эффективность превосходила эффективность кромогликата натрия [13]. Оба препарата были активны при провокационных тестах с холодным воздухом [21].

У добровольцев применение недокромил натрия приводило к снижению кашлевого рефлекса при ингаляциях дистиллированной воды и капсаицина [22]. Использование препарата в лечении больных бронхиальной астмой подтвердило противокашлевое его действие [18], связанное, по-видимому, с влиянием на активность чувствительных нервов воздухоносных путей.

В соответствии с данными, свидетельствующими о том, что недокромил натрия оказывает ингибирующее действие на активацию чувствительных С-волокон, было показано, что вещество способно также ингибировать неадренергическую нехолинергическую бронхоконстрикцию у морских свинок, причем эффект этот является дозозависимым (отмечена максимальная ингибция на 40% при дозе 100 мкг). При этом не обнаружено никакого влияния недокромил натрия на контрактильную активность в ответ на действие субстанции Р, а также отсутствие модулирующего воздействия на бронхоконстрикторный эффект в ответ на электрическую стимуляцию гладких мышц трахеи [32]. Эти результаты указывают на то, что недокромил натрия способен модулировать высвобождение тахикинина клетками чувствительных нервов воздухоносных путей. Напротив, кромогликат натрия не обладает модулирующей активностью на процессы неадренергической релаксации трахеи морских свинок *in vitro* [33]. Кроме того, в эксперименте на изолированной иннервирующейся трахее кролика показано, что недокромил натрия ингибирует потенциацию холинергического ответа на действие субстанции Р в преганглионарных отростках нейронов [4].

Действие недокромил натрия *in vivo*, по-видимому, отчасти связано с ингибцией активации чувствительных нервов и предотвращением выброса ими тахикининов. Таким образом, положительный эффект недокромил натрия при астме связан в том числе и с его влиянием на активность афферентной иннервации, отвечающей за развитие кашлевого рефлекса, повышение микрососудистой проницаемости

воздухоносных путей, возникновение чувства тяжести в груди и удушья посредством местных аксон-рефлексов.

Влияние недокромила натрия на клиническую симптоматику бронхиальной астмы

Недокромил натрия оказывает влияние на клинические признаки проявления бронхиальной астмы, связанные с воспалительным процессом в воздухоносных путях и характеризующиеся клинически изменениями в течение дня ПОС_{выд} и нарушением функционального состояния легких. Таким образом, лекарственные средства, снимающие воспаление или снижающие его активность, способны оказывать влияние на перечисленные клинические проявления астмы. В проведенном 12-недельном исследовании было показано, что применение недокромила натрия в комплексе лекарственных средств у 160 больных бронхиальной астмой приводит к снижению бронхиальной гиперреактивности, что выражается в снижении пороговой дозы метахолина, вызывающей снижение ОФВ₁ на 20% (ПК₂₀) при проведении провокационного теста [26]. В другом исследовании было показано, что эффект недокромила натрия (в дозе 4 мг) и беклометазона (100 мкг) в течение 16 недель у больных с эндогенной астмой, ранее контролируемой лишь бронходилататорами, на состояние бронхиальной гиперреактивности (оцениваемой по ПК₂₀ для метахолина) оказался сравним [6].

В большом мультицентровом исследовании, проведенном в США [36], оценивали сравнительный эффект недокромила натрия и сальбутамола, применявшихся в течение 12 недель у 212 пациентов, ранее использовавших лишь бета-агонисты короткого действия. Было показано, что оба препарата приводят к повышению ПОС_{выд} в вечерние часы, однако влияние недокромила натрия на превышение утренних значений ПОС_{выд} оказалось достоверно выше. Использование недокромила натрия приводит к уменьшению колебаний значений ПОС_{выд} в течение суток. В другом исследовании, проводимом в группе 29 пациентов в течение 6 недель [12], было показано, что недокромил натрия оказывается более эффективен, чем сальбутамол, в отношении влияния на дневные симптомы астмы, такие как одышка и наличие поверхностного дыхания. В других работах показано, что добавление недокромила натрия к терапии пациентов, уже получающих ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры, приводит к снижению симптомов астмы, оцениваемых в баллах. Также было показано [7], что эффективность недокромила натрия и низких доз беклометазона дипропионата (400 мг/сутки) в течение 6 недель в группе из 200 пациентов сравнима в отношении снижения частоты эпизодов кашля и одышки, возникающих в дневное и ночное время.

Терапевтический эффект различных лекарственных препаратов, использующихся в лечении бронхиальной астмы, связан с их способностью оказывать действие на симптомы заболевания. Во многих исследованиях доказано влияние недокромила натрия на формирование острого ответа при действии аллергена у лиц, чувствительных к аллергену. В одном из исследований показан значительный протективный эффект при применении однократной дозы 4 мг, при этом не отмечалось усиления эффекта при приеме больших доз препарата [9]. Эффективность препарата в данном исследовании подтверждена снижением концентрации гистамина в жидкости БАЛ при ранней астматической реакции.

Показано, что провокация гипертоническим солевым раствором приводит к повышению концентрации гистамина и простагландина D₂ (PgD₂) в жидкости БАЛ, причем предварительный прием недокромила натрия предотвращал такое повышение. При этом также отмечен протективный эффект препарата по сравнению с плацебо при оценке ПОС_{выд} [23]. Все это подтверждает роль тучных клеток при проведении такого провокационного теста. Недокромил натрия также предотвращает выброс гистамина и PgD₂ у пациентов с астмой физического усилия, что продемонстрировано во многих исследованиях.

Механизм действия физической нагрузки и гипервентиляции, возможно, сходен с влиянием на слизистую бронхов гиперосмолярных растворов. При этом повышается концентрация ионов в жидкости, омывающей эпителий бронхов, в результате чего происходит потеря воды эпителиальными клетками. Эти события связаны с высвобождением медиаторов тучными клетками и вызывают сужение дыхательных путей. Используя 4,5% солевой раствор в качестве провокационного агента, Rodwell et al. сделали ряд важных наблюдений в исследованиях, проведенных у больных бронхиальной астмой [3,31]. Недокромил натрия и кромогликат натрия снижают чувствительность к гипертоническому раствору и оказывают влияние также на степень сужения воздухопроводящих путей. Чаще такой эффект был отмечен у пациентов с легкой и умеренной чувствительностью к гипертоническому раствору, которые к тому же получали ингаляционные стероидные гормоны. Однако эффект недокромила натрия обнаружен также в отсутствие ингаляционных гормонов. Эти наблюдения имеют большое значение, поскольку одной из мишеней лечения при астме является контроль над снижением проходимости дыхательных путей.

Бронхопротективный эффект недокромила натрия (по сравнению с плацебо) продемонстрирован также при проведении провокационных проб с аспирином у больных аспириновой бронхиальной астмой, эффект определяли по изменению ОФВ₁ [30]. Кроме того, обнаружено, что у пациентов атопической или

эндогенной бронхиальной астмой недокромил натрия и кромогликат натрия способны ингибировать бронхоконстрикцию, вызванную аденозинмонофосфатом, однако эффективность кромогликата в этих исследованиях была выше [28, 29].

Недокромил натрия способен контролировать симптомы астмы путем предотвращения активации чувствительной иннервации, что было продемонстрировано в ряде исследований с проведением провокационных проб. Механизмы нехолинергической иннервации воздухоносных путей, в том числе высвобождение нейропептидов, способны оказывать модулирующее действие на развитие бронхоконстрикции, вызванной SO_2 или метабисульфидом натрия (МБС). Недокромил натрия оказался эффективным средством, предотвращающим бронхоконстрикцию и возникновение одышки, вызванными SO_2 [15], и был более эффективен, чем кромогликат натрия, при уменьшении бронхоконстрикции в результате действия МБС [17] у пациентов с астмой. Недокромил натрия блокирует бронхоспазм, кашель и одышку в ответ на действие брадикинина в дозах меньших, чем кромогликат натрия [16].

Хотя известно, что недокромил натрия способен оказывать положительное влияние на клинические проявления бронхиальной астмы, снижая выраженность симптомов заболевания, лишь в немногих исследованиях было показано, через какой промежуток времени наступает положительный эффект от приема препарата. Известно, что недокромил натрия снижает бронхоконстрикцию и кашель, и этот эффект связан с прямым воздействием на тучные клетки. Тем не менее при изучении влияния недокромил натрия на выраженность симптомов астмы в течение 14 дней было показано, что достоверное снижение выраженности дневных и ночных симптомов заболевания отмечено было лишь на 3-и сутки после однократного применения препарата [11]. В проведенном позже мультицентровом исследовании на 800 больных бронхиальной астмой легкой и умеренной степени тяжести было показано, что достоверное снижение выраженности кашля происходит на первый день после приема препарата. Эти данные свидетельствуют о том, что недокромил натрия является достаточно эффективным препаратом, способным быстро приводить к снижению симптомов бронхиальной астмы.

Заключение

Таким образом, способность недокромил натрия блокировать хлорные каналы клеточных мембран, ингибировать активацию чувствительных нейронов и высвобождение медиаторов и цитокинов эффекторными воспалительными клетками (тучные клетки, эозинофилы) обуславливает его влияние на разные патогенетические звенья при бронхиальной астме

различного генеза. Недокромил натрия ингибирует развитие бронхоспазма и кашлевого рефлекса при действии как аллергенов, так и неспецифических раздражителей (физическая нагрузка, холодный воздух, гипо и гиперосмолярные растворы и SO_2).

Клинические исследования подтвердили, что недокромил натрия снижает частоту и выраженность клинических симптомов бронхиальной астмы, уменьшает бронхиальную гиперреактивность и улучшает показатели функции внешнего дыхания. При этом клиническая эффективность недокромил натрия выше, чем у кромогликата натрия. Низкая токсичность и широкий фармакологический спектр действия позволяют использовать его в базисной терапии бронхиальной астмы легкой степени тяжести. Кроме этого, недокромил натрия следует использовать при снижении дозы или отмене стероидных препаратов у гормонозависимых больных бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Совместный доклад Национального института "Сердце, Легкие, Кровь" и Всемирной организации здравоохранения "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" // Пульмонология. — 1996. — Приложение.
2. Aalbers R., Kautzman H.K., Groen H. et al. The effect of nedocromil sodium on the early and late reaction and allergen-induced bronchial hyperresponsiveness // J. Allergy Clin. Immunol. — 1991. — Vol. 87, N 5. — P. 993—1001.
3. Anderson S.D., du Toit J.I., Rodwell L.T., Jenkms C.R. Acute effect of sodium cromoglycate on airway narrowing induced by 4.5 percent saline aerosol outcome before and during treatment with aerosol corticosteroids in patients with asthma // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P. 673—680.
4. Armour C.L., Johnson P.R.A., Black J.L. Nedocromil sodium inhibits substance-P-induced potentiation of cholinergic neural responses in the isolated innervated rabbit trachea // J Auton Pharmacol. — 1991. — Vol. 11. — P. 167—172.
5. Barnes P.J., Holgate S.T., Laitinen L.A., Pauwels R. Asthma mechanisms, determinants of severity and treatment: the role of nedocromil sodium // Clin. and Exper. Allergy. — 1995. — Vol. 25. — P. 771—787.
6. Bel E.H., Timmers M.C., Hermans J. et al. The long-term effects of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to methacholine in nonatopic asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141, N1. — P. 21—28.
7. Bergmann K.-C., Bauer C.-P., Overlack A. A placebo-controlled blinded comparison of nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate in bronchial asthma // Lung. — 1990. — Vol. 168. — Suppl. — P. 230—239.
8. Bissonnette E.Y., Encisco J.A., Befus A.D. Inhibition of TNF α release from mast cells by the anti-inflammatory drugs sodium cromoglycate and nedocromil sodium // Clin Exp Immunol. — 1995. (in press).
9. Bleecker E.R., Rechsteiner E., Mason P.L., Meyers D.A. Effect of two doses of nedocromil sodium on the immediate response to inhaled ragweed antigen // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141, N 4, Pt. 2. — P. 656.
10. Boggs D.F., Banlett D. Chemical specificity of laryngeal apneic reflex in puppies // J Appl Physiol. — 1982. — Vol. 53. — P. 455—462.
11. Cherniack R.M., Wasserman S.I., Ramsdell J.W., et al. double-blind multicenter group comparative study of the efficacy and safety of nedocromil sodium in the management of asthma // Chest. — 1990. — Vol. 97. — P. 1299—1306.

12. *de Jong J.W., Teengs J.P., Postma D.S., et al.* Nedocromil sodium versus albuterol in the management of allergic asthma // *Am. J. Respir. Cnt. Care Med.*— 1994.— Vol.149, N1. — P. 91—97.
13. *del Bufalo C., Fasano L., Patalano F., Gunella G.* Inhibition of fog—induced bronchoconstriction by nedocromil sodium and sodium cromoglycate in intrinsic asthma a double—blind, placebo—controlled study // *Respiration.*— 1989.— Vol.55.— P. 181—185.
14. *Devalia J.L., Sapsford R.J., Rusznak C., Davies R.J.* The effect of human eosinophils on cultured human nasal epithelial cell activity and the influence of nedocromil sodium // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1992.— Vol.7.— P. 270—277.
15. *Dixon C.M.S., Fuller R.W., Barnes P.J.* Effect of nedocromil sodium on sulphur dioxide induced bronchoconstriction // *Thorax.*— 1987.—Vol.42.— P. 462—465.
16. *Dixon C.M., Barnes P.J.* Bradykinin—induced bronchoconstriction inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.27.— P.831—836.
17. *Dixon C.M.S., Ind P.W.* Inhaled sodium metabisulphite induced bronchoconstriction inhibition by nedocromil sodium and sodium cromoglycate // *Ibid.*— 1990.— Vol.30.— P. 371—376.
18. *Edwards A.M., Stevens M.T.* The clinical efficacy of inhaled nedocromil sodium (Tilade®) in the treatment of asthma // *Eur Respir J.*— 1993.— Vol.6.— P. 35—41.
19. *Foreman J.C., Hallet M.B., Mongar J.L.* Site of action of the antiallergic drugs cromoglycate and doxantrazole // *Br J Pharmacol.*— 1977.— Vol.59.— P. 473.
20. *Jackson D.M., Pollard C.E., Roberts S.M.* The effect of nedocromil sodium on the isolated rabbit vagus nerve // *Eur J Pharmacol.*— 1992.— Vol.221.— P. 175—187.
21. *Juniper E.F., Kline P.A., Moms M.M. Hargreave F.E.* Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil so—dium and sodium cromoglycate // *Clin Allergy.*— 1987.— Vol.17.— P. 523—528.
22. *Lowry R.H., Higenbottam T.W.* Antitussive effect of nedocromil sodium on chemically induced cough // *Thorax.*— 1988.— Vol.43.— P.256.
23. *Maxwell D.Jr., Hawksworth R.J., Lee T.H.* Inhaled nedocromil sodium reduces histamine release from isolated large airway segments of asthmatic subjects in vivo // *Eur. Respir. J.*— 1993.— Vol.6.— P.1145—1150.
24. *Myers A.C., Undem B.J.* Electrophysiological effects of tachykinins and capsaicin on guinea—pig bronchial parasympathetic ganglion neurones // *J. Physiol. Lond.*—1993.— Vol.470.— P.665—679.
25. *Myers A.C., Undem B.J., Fischer A., Kummer W.* Comparison of tracheal and bronchial sensory innervation of guinea pig airway parasympathetic ganglion neurons // *Am. Rev. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, N 4.— P. A816.
26. *Orefice U., Struzzo P., Dongo R., Peratoner A.* Long—term treatment with sodium cromoglycate, nedocromil sodium and beclomethasone dipropionate reduces bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects // *Respiration.*— 1992.—Vol.59, N 2.— P. 97—101.
27. *Pelikan Z., Knottnerus I.* Inhibition of the late asthmatic response by nedocromil sodium administered more than two hours after allergen challenge // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.92, N1, pt 1.— P.19—28.
28. *Phillips G.D., Scott V.L., Richards R., Holgate S.T.* Effect of nedocromil and sodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by inhaled adenosine 5 monophosphate // *Eur. Respir. J.*— 1989.— Vol.2.— P. 210—217.
29. *Richards R., Phillips G.D., Holgate S.T.* Nedocromil sodium is more potent than sodium cromoglycate against AMP—induced bronchoconstriction in atopic asthmatic subjects // *Clin. Exp. Allergy.*— 1989.— Vol.19.— P. 285—291.
30. *Robuschi M., Gambaro G., Spagnotto S., et al.* Protective effect of nedocromil sodium against aspirin—induced asthma // *Am. Rev. Respir. Cnt. Care Med.*— 1994.— Vol.149, N4, pt 2.— A1054.
31. *Rodwell L.T., Anderson S.D., du Toit J.I., Scale J.P.* Nedocromil sodium inhibits the airway response to hyperosmolar challenge in patients with asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1992.— Vol.146.— 1149—1155.
32. *Verleden G.M., Belvisi M.G., Stretton C.D., Barnes P.J.* Nedocromil sodium modulates non—adrenergic non—cholinergic neural bronchoconstriction in guinea—pig airways in vitro // *Ibid.*— 1991.— Vol.143.— P. 114—118.
33. *Verleden G.M., Pype J.L., Demedts M.G.* Furosemide and bumetanide but not nedocromil sodium, modulate non—adrenergic relaxation in guinea—pig trachea in vitro // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1994.— Vol.149.— P. 139—144.
34. *Wangemann P., Winner M., Di Stefano A., et al.* Cl channel blockers in the thick ascending limb of the loop of Henle Structure activity relationship // *Pflug. Arch.*— 1986.— Bd. 407.— Suppl.1.—S.28—41.
35. *Warringa R., Mengelers H., Maikoe T., et al.* Inhibition of cytokine—primed eosinophil chemotaxis by nedocromil sodium // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1993.— Vol.91.— 802—809.
36. *Wasserman S.I., Findlay S.R., Furukawa C.T., et al.* Asthma symptoms and airway hyperresponsiveness are lower during treatment with nedocromil sodium than during treatment with regular inhaled albuterol // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 1995.— Vol.95, N.2.—P.541—547.

Поступила 07.04.2000