

А.В.Черняк

## ВЛИЯНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ $\beta_2$ -АГОНИСТОВ НА ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### EFFECT OF RUSSIAN $\beta_2$ -AGONISTS ON AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.V.Cherniak

#### Summary

In this study we compared the effect of oral long-acting salbutamol — saltos (6 mg), inhaled salbutamol, salgem (500 mg), or placebo on the airway responsiveness to histamine. Twenty eight patients with mild bronchial asthma in stable state were observed. The study had a double-blind, crossover, placebo-controlled design. The challenge test with hystamine was performed before and after administration of the studied medications.

The provocative concentration producing a 20% fall in forced expiratory volume in one second was significantly increased after administration of  $\beta_2$ -agonists than of placebo.

We conclude that Russian  $\beta_2$ -agonists have a significant bronchoprotective effect. The duration of bronchoprotective effect for saltos is 9 h, for salgem is 1.5 h.

#### Резюме

В исследовании изучали влияние сальтоса (6 мг), сальгема (500 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо на реактивность дыхательных путей к гистамину. Было обследовано 28 больных бронхиальной астмой легкого течения в стадии ремиссии. Исследование проводили двойным слепым перекрестным плацебо-контролируемым методом. Провокационный тест с гистамином проводили исходно и после приема исследуемого препарата.

Провокационная концентрация гистамина, приводящая к 20% падению объема форсированного выдоха за 1 секунду, была достоверно выше после приема  $\beta_2$ -агонистов при сравнении с плацебо.

Продемонстрировано, что при однократном приеме отечественные  $\beta_2$ -агонисты обладают выраженным бронхопротективным действием. Время бронхопротективного действия для сальтоса — 9 часов, для сальгема — 1,5 часа.

При многочисленных исследованиях в области патофизиологии, морфологии и молекулярной биологии было выявлено, что в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит воспаление. Предполагается, что одним из проявлений воспаления является гиперреактивность дыхательных путей (*airway hyperresponsiveness*), определяющая ведущие клинические проявления этого заболевания [10]. Механизмы, лежащие в основе развития гиперреактивности бронхов, все еще мало изучены.

В основе лечения бронхиальной астмы лежит использование препаратов, которые можно разделить на две большие группы: противовоспалительные и бронхолитические (симпатомиметики, холинолитики и ксантиновые препараты). Из всех видов бронходилататоров  $\beta$ -агонисты являются наиболее эффективными и доступными препаратами, действующими на гладкую мускулатуру дыхательных путей. Исследования последних лет показали, что действие  $\beta_2$ -агонистов может быть опосредованным. Они подавляют выделение медиаторов, провоцирующих бронхоспазм

и воспаление, из первичных эффекторных клеток [4—7,16]. Достижением современной фармакологической индустрии является создание новой генерации  $\beta_2$ -агонистов (сальметерол, формотерол), которые обладают пролонгированным действием. В дополнение к своему пролонгированному бронходилатационному действию  $\beta_2$ -агонисты новой генерации при однократном приеме обладают бронхопротективным действием против констрикции, индуцированной ингаляцией холодным воздухом [17], метахолином [9] или гистамином [11,22] в течение 12 часов *in vivo*. В России стали производить  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия сальтос (авторы препарата А.Г.Чучалин и С.Я.Скачилова) [3]. Препарат выпускается в виде осмогенной таблетки гемисукцината сальбутамола (в дозе 6 мг), продолжительность его бронхолитического действия более 12 часов. Гемисукцинат сальбутамола производится и в виде сухой пудры сальгем. Влияние отечественных  $\beta_2$ -агонистов новой генерации на бронхиальную гиперреактивность при однократном приеме не изучалось.

Цель исследования: изучить влияние на гиперреактивность дыхательных путей различных лекарственных форм новой генерации  $\beta_2$ -агонистов у больных бронхиальной астмой.

### Материалы и методы

Для изучения бронхиальной гиперреактивности и влияния на нее новой генерации  $\beta_2$ -агонистов были разработаны протоколы исследования, утвержденные этическим комитетом НИИ пульмонологии МЗ РФ.

Пациентов, применявших пероральные или ингаляционные кортикостероиды или нестероидные противовоспалительные препараты (кромогликат натрия, недокромил натрия), в исследование не включали. Были обследованы больные, эпизодически принимающие ингаляционные бронходилататоры ( $\beta_2$ -агонисты короткого периода действия). Пациенты были в стабильном состоянии (последнее обострение бронхиальной астмы более 2 месяцев), значение объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $FEV_1$ ) в начале каждого дня исследования было более 70% от должного значения и вариабельность лучших значений  $FEV_1$  в разные дни не превышала 10% для каждого пациента.

Абсолютными противопоказаниями считали электрокардиографические признаки ишемии миокарда, постинфарктный кардиосклероз, артериальную гипертонию или инсульт в анамнезе (менее 3 месяцев).

На основании разработанных критериев было отобрано 28 больных с бронхиальной астмой легкого течения (12 мужчин и 16 женщин, в возрасте 15—59 лет), которые рандомизированно были разбиты в зависимости от цели исследования на следующие группы. В 1-й группе было обследовано 15 пациентов в возрасте 15—59 лет (6 мужчин и 9 женщин, средний возраст  $36,3 \pm 3,8$  года). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов варьировала в широких пределах — от 1 до 23 лет (средняя продолжительность заболевания  $5,3 \pm 1,8$  года). Из них у 11 пациентов — бронхиальная астма атопической формы, у 1 пациента — инфекционно-зависимая форма и у 3 человек — смешанная форма бронхиальной астмы. Во 2-й группе обследовано 13 пациентов в возрасте 15—57 лет (6 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $35,4 \pm 3$  года). Длительность заболевания у наблюдавшихся пациентов варьировала в широких пределах — от 1 до 18 лет (средняя продолжительность заболевания  $5,3 \pm 1,5$  года). Из них у 4 пациентов — бронхиальная астма атопической формы, у 4 пациентов — инфекционно-зависимая форма и у 5 человек — смешанная форма бронхиальной астмы.

Для изучения влияния однократного приема новой генерации  $\beta_2$ -агонистов проводили исследование двойным слепым, перекрестным, плацебоконтролируемым методом.

Пациенты приходили в лабораторию в одно и то же время суток. При наличии у пациента удовлетворительных показателей функции внешнего дыхания проводили гистаминовый провокационный тест. Исходно определяли базовую провокационную концентрацию гистамина, вызывающую падение  $FEV_1$  на 20% ( $ПК_{20}$ ),

после чего пациент принимал исследуемый препарат или плацебо. Провокационный тест с гистамином в 1-й группе повторялся через 3, 6, и 9 часов, во 2-й группе через 1,5, 3 и 6 часов с целью выявления бронхопротективного эффекта и, если таковой имеется, определения его длительности. В другие дни исследования работа продолжалась по аналогичной схеме, но с другим препаратом. Временной промежуток между исследованием с применением плацебо и исследуемых препаратов был не менее 36 часов, но в течение одной недели.

В гистаминовом провокационном тесте использовали стандартный ряд гистаминовых растворов с концентрацией: 0,03, 0,06, 0,12, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 и 8,0 мг/мл, в качестве растворителя использовался буферный фосфатный солевой раствор (БФС). Все растворы были приготовлены в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества [2,21]. Чтобы приготовить БФС использовали порошок *PBS buffer (EIA "Roche" Co. Ltd, Швейцария)*. Для приготовления гистаминового раствора использовали порошок гистамин дифосфата (*Sigma Chemical Company, США*). Провокационные тесты проводили по методу непрерывного нормального дыхания. Аэрозоли генерировались струевым распылителем *Provocations Test 1 (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Германия)* с производительностью 0,12 мл/мин. Тест прекращался, когда  $FEV_1$  снижался на 20% или более от базового значения или при ингаляции аэрозоля с максимальной концентрацией. За базовое значение принимали наименьшее из измеренных, технически удовлетворительных [19] значений  $FEV_1$  после ингаляции растворителя.

Результаты выражались как  $ПК_{20}$  — провокационная концентрация, вызывающая 20% падение объема форсированного выдоха за 1 с. Для вычисления  $ПК_{20}$  в мг/мл строился график зависимости процента падения  $FEV_1$  от концентрации гистамина по логарифмической шкале.  $ПК_{20}$  вычисляется линейной интерполяцией между двумя последними точками [15].

Статистическая обработка результатов работы проводилась по среднему изменению  $\log ПК_{20}$  после и до приема исследуемых препаратов в каждой точке кривой время—эффект по сравнению с плацебо при однократном приеме. Достоверность результатов оценивалась с помощью парного *t*-критерия Стьюдента для связанных выборок. Различие определялось при доверительном интервале более 95%.

### Результаты и их обсуждение

#### Влияние однократного приема сальтоса

Средние значения  $FEV_1$  достоверно не отличались в различные дни исследования (в день приема сальтоса среднее значение  $FEV_1$  составило  $88,6 \pm 3,5\%$  должн., в день приема плацебо —  $87,3 \pm 3,6\%$  должн.), так же как и средние значения показателей бронхиальной гиперреактивности (в день приема сальтоса среднее значение  $ПК_{20}$  к гистамину составило  $1,42 \pm 0,41$  мг/мл, в день приема плацебо —  $1,30 \pm 0,25$  мг/мл).

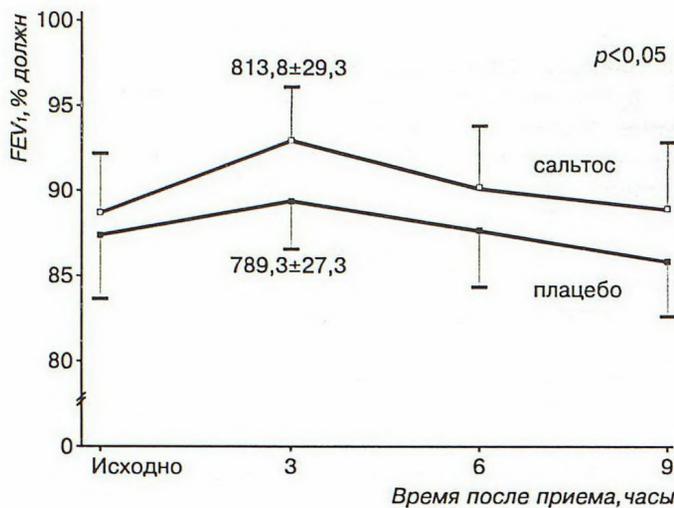


Рис. 1. Временная кривая бронхолитического действия сальтоса. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

После приема таблетки сальтоса (6 мг) отмечалась более выраженная динамика средних значений  $FEV_1$  через 3, 6 и 9 часов по сравнению с изменениями после приема плацебо (после приема сальтоса на  $4,3 \pm 2,0\%$ ,  $1,3 \pm 1,8\%$ ,  $-0,1 \pm 2,3\%$ , после приема плацебо на  $2,0 \pm 1,6\%$ ,  $0,1 \pm 2,2\%$ ,  $-1,7 \pm 2,1\%$  соответственно). О этом свидетельствует достоверно более высокое значение площади под временной кривой изменения  $FEV_1$  после приема сальтоса ( $813,8 \pm 29,3$  % должн·ч) при сравнении с площадью под кривой время—эффект после приема плацебо ( $789,3 \pm 27,3$  % должн·ч;  $p < 0,05$ ) — рис. 1.

Для анализа изменения  $ПК_{20}$  к гистамину мы предварительно взяли логарифм каждого значения, привели к нормальному распределению. Изменение  $\log ПК_{20}$  к гистамину через 3, 6 и 9 часов после однократного приема сальтоса (6 мг) было достоверно

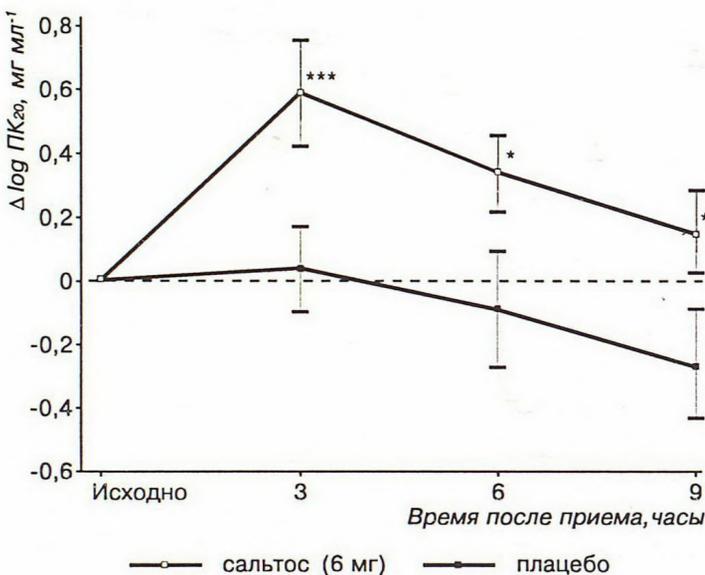


Рис. 2. Временная кривая изменения  $\log ПК_{20}$  к гистамину после приема сальтоса (6 мг) и плацебо.

выше по сравнению с изменением  $\log ПК_{20}$  к гистамину после приема плацебо, это соответствует увеличению среднего значения  $ПК_{20}$  к гистамину после приема сальтоса в 2,16, 1,50 и 1,28 раза через 3, 6 и 9 часов. Максимальное увеличение  $ПК_{20}$  к гистамину наблюдается через 3 часа (рис. 2).

Мы видим, что увеличение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) совпадает с улучшением бронхиальной реактивности. Чтобы понять, насколько это улучшение можно объяснить бронхолитической активностью препарата, был проведен корреляционный анализ. Данные были представлены как разница между  $FEV_1$  и  $\log ПК_{20}$  к гистамину в каждой точке временной кривой по отношению к исходным данным. При приеме плацебо изменения показателей ФВД тесно связаны с изменением бронхиальной реактивности в течение 9 часов (через 3 ч: коэффициент корреляции ( $r$ ) = 0,64,  $p = 0,01$ ; через 6 ч:  $r = 0,54$ ,  $p = 0,04$ ; через 9 ч:  $r = 0,49$ ,  $p = 0,06$ ), тогда как после приема сальтоса взаимосвязь менее выражена. И если на пике бронхолитической активности эта связь является достоверной, хотя и менее выраженной ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,03$ ), то в дальнейшем достоверной связи не наблюдается. Это указывает на то, что кроме функционального антагонизма на уровне гладкой мускулатуры при однократном приеме сальтос обладает дополнительными механизмами воздействия на реактивность дыхательных путей.

Таким образом, приведенные нами данные показывают, что при однократном приеме сальтос обладает выраженным протективным действием против гистамининдуцированного бронхоспазма в течение 9 часов с максимумом через 3 часа, в это время  $ПК_{20}$  к гистамину достоверно увеличивается в 2,2 раза.

#### Влияние однократного приема сальгема и сальметерола

Среднее значение  $FEV_1$  в день ингаляции плацебо было достоверно выше, чем в день ингаляции сальгема (средняя разница составила 3%). Между другими днями исследования средние значения  $FEV_1$  достоверно не отличались: в день ингаляции сальгема (500 мкг) среднее значение  $FEV_1$  составило  $95,4 \pm 3,0\%$  должн., в день ингаляции плацебо —  $98,4 \pm 3,1\%$  должн., в день ингаляции сальметерола (50 мкг) —  $97,0 \pm 3,2\%$  должн. Средние значения показателей бронхиальной гиперреактивности (в день ингаляции сальгема среднее значение  $ПК_{20}$  к гистамину составило  $1,4 \pm 0,4$  мг/мл, в день ингаляции плацебо —  $1,2 \pm 0,3$  мг/мл, в день ингаляции сальметерола —  $1,2 \pm 0,3$  мг/мл) также достоверно не отличались. Для анализа изменения  $ПК_{20}$  к гистамину мы предварительно взяли логарифм каждого значения, привели к нормальному распределению.

После ингаляции сальгема и сальметерола среднее значение  $FEV_1$  достоверно увеличилось через 1,5 и 3 часа по сравнению с изменениями после плацебо (после ингаляции сальгема увеличилось на  $10,0 \pm 2,4\%$ ;  $p < 0,005$ , на  $6,7 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,01$ ; после ингаляции сальметерола — на  $9,2 \pm 2,5\%$ ,  $6,9 \pm 2,1\%$ ;  $p < 0,005$  и после

ингаляции плацебо — на  $1,8 \pm 1,5\%$ ;  $0,4 \pm 2,1\%$  соответственно). Через 6 часов достоверных отличий не наблюдали (рис.3). Достоверных отличий между изменениями FEV<sub>1</sub> после ингаляции сальгема и сальметерола также не наблюдали.

После ингаляции сальгема logПК<sub>20</sub> к гистамину через 1,5 часа достоверно увеличился на  $0,62 \pm 0,15$  мг/мл, после плацебо — на  $0,22 \pm 0,13$  мг/мл ( $p < 0,05$ ), это соответствует увеличению среднего значения ПК<sub>20</sub> к гистамину в 2,1 раза после ингаляции сальгема. В других точках кривой время-эффект достоверных отличий между плацебо и сальгемом не наблюдали (рис.4).

После ингаляции сальметерола logПК<sub>20</sub> к гистамину достоверно увеличился по сравнению с плацебо на  $1,43 \pm 0,36$  мг/мл через 1,5 часа ( $p < 0,005$ ), на  $1,28 \pm 0,35$  мг/мл через 3 часа ( $p < 0,005$ ) и на  $0,71 \pm 0,32$  мг/мл через 6 часов ( $p < 0,01$ ), это соответствует увеличению ПК<sub>20</sub> к гистамину в среднем в 11,2 раза, в 12,3 раза и в 6,5 раза соответственно. При сравнении сальметерола и сальгема отмечались достоверные отличия изменения logПК<sub>20</sub> в течение 6 часов (см. рис.4). Наименее выражено это отличие на пике действия сальгема через 1,5 часа ( $p < 0,05$ ), тогда как в дальнейшем различия между сальгемом и плацебо не наблюдали.

Как и при использовании оральных β<sub>2</sub>-агонистов, при ингаляции симпатомиметиков увеличение показателей ФВД совпадает с улучшением бронхиальной реактивности. Однако в случае с сальгемом видно, что улучшение бронхиальной проходимости не означает снижения реактивности дыхательных путей. Это подтверждают и результаты корреляционного анализа. При ингаляции плацебо изменения показателей ФВД тесно связаны с изменением бронхиальной реактивности (через 1,5 ч:  $r = 0,54$ ,  $p = 0,05$ ; через 3 ч:  $r = 0,59$ ,  $p = 0,03$ ; через 6 ч:  $r = 0,73$ ,  $p = 0,005$ ), тогда как после приема сальметерола достоверная взаимосвязь выражена лишь на пике действия через 1,5 часа ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,02$ ), а в дальнейшем достоверной связи не наблюдается. Для ингаляции сальгема достоверно значимой связи выявить не удалось.

Полученные нами результаты показывают, что при однократной ингаляции сальгем обладает бронхопротективным действием на пике своего бронхолитического действия, что вызывает снижение реактивности дыхательных путей. Через 1,5 часа ПК<sub>20</sub> к гистамину достоверно увеличивается в 2,1 раза. Однократная ингаляция сальметерола также приводит к достоверному увеличению ПК<sub>20</sub> к гистамину в течение 6 часов с максимумом действия через 1,5 ч, это соответствует увеличению средней ПК<sub>20</sub> к гистамину в 11,2 раза. С этими результатами согласуются и литературные данные. Так, в работе R. Pauwels et al. [18] было показано, что при ингаляции 50 мкг сальметерола наблюдается достоверное увеличение ПК<sub>20</sub> к метахолину в течение 12 часов, при приеме 200 мкг салбутамола достоверное увеличение отмечалось только в течение 1 часа. Снижение бронхиальной гиперреактивности можно объяснить функциональным антагонизмом на уровне гладкой мускулатуры дыхательных путей, но если бы действие β<sub>2</sub>-агонистов было обусловлено только функ-

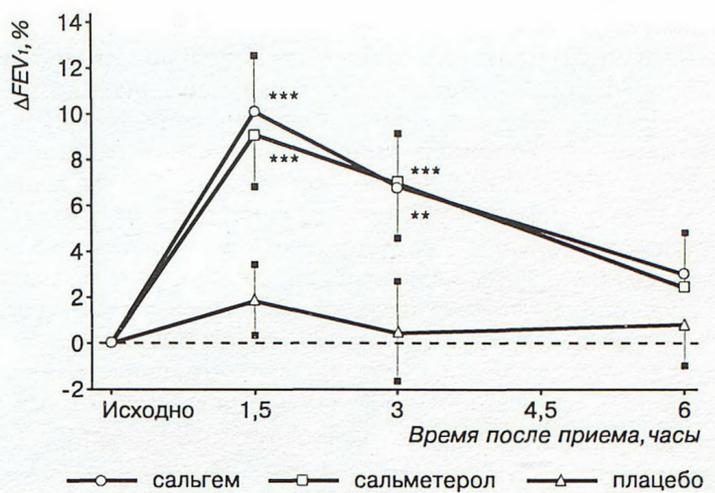


Рис.3. Временная кривая изменения FEV<sub>1</sub> после ингаляции сальгема (500 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо. \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,005$  при сравнении с плацебо.

циональным антагонизмом, то при улучшении бронхиальной проходимости должна была бы снижаться и реактивность дыхательных путей (увеличение ПК<sub>20</sub> к гистамину). Однако после ингаляции сальгема и сальметерола показатели ФВД достоверно лучше в течение 3 часов, но после ингаляции сальгема достоверное отличие ПК<sub>20</sub> по сравнению с плацебо наблюдается только через 1,5 часа, а после ингаляции сальметерола наблюдается достоверное снижение бронхиальной реактивности в течение 6 часов. При сравнении сальгема и сальметерола наблюдали равный по силе и продолжительности действия бронхолитический эффект, но сальметерол обладает достоверно более сильным и продолжительным протективным действием. Проведенный нами корреляционный анализ подтверждает, что изменение бронхиальной реактивности связано не

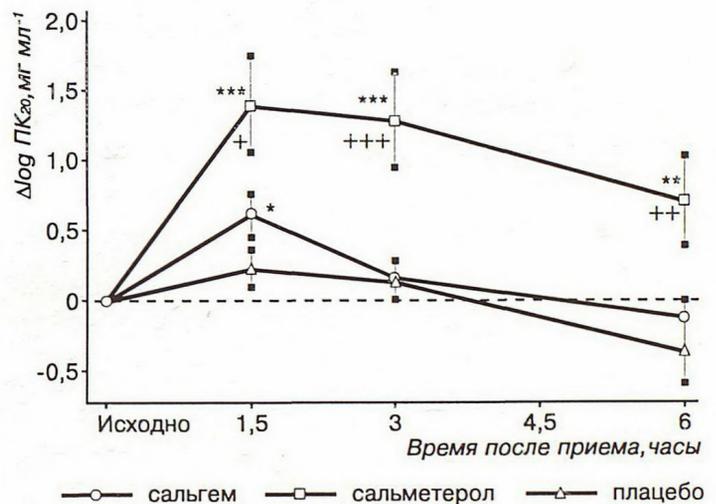


Рис.4. Временная кривая изменения logПК<sub>20</sub> к гистамину после ингаляции сальгема (500 мкг), сальметерола (50 мкг) и плацебо.

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,005$  при сравнении с плацебо.  
+ —  $p < 0,05$ ; ++ —  $p < 0,01$ ; +++ —  $p < 0,005$  при сравнении с сальгемом.

только с изменением показателей ФВД. Похожие результаты получили *M.Soler et al.* [20] при изучении бронхопротективного действия сальметерола.

Таким образом, снижение реактивности дыхательных путей при однократном приеме как ингаляционных, так и пероральных селективных  $\beta_2$ -агонистов нельзя объяснить только функциональным антагонизмом. Вероятно, бронхопротективное действие обусловлено тем, что  $\beta$ -адренорецепторы имеются на мембранах клеток практически всех тканей, в том числе и на эндотелии сосудов. Стимуляция этих рецепторов приводит к усилению интегральной целостности эндотелия, что снижает сосудистую проницаемость и неспецифически ограничивает клеточную инфильтрацию. С этим согласуются данные изучения жидкости бронхоальвеолярного лаважа у больных с бронхиальной астмой [8] и результаты экспериментов на морских свинках [14]. Было показано, что сальметерол ингибирует формирование отека. При предварительном введении пропранолола подобный эффект не наблюдается, указывая на то, что снижение сосудистой проницаемости, вероятно, обусловлено активацией  $\beta$ -рецепторов. Кроме того, было показано, что сальметерол ингибировал эозинофильную инфильтрацию после аллергенной провокации. Сальбутамол не обладает таким ингибиторным эффектом. Снижение клеточной инфильтрации при приеме сальметерола скорее всего обусловлено действием на  $\beta$ -адренорецепторы эндотелиальных клеток сосудов, а не непосредственным действием на сами эозинофилы. Хотя имеются литературные данные, что высокие дозы сальметерола ингибируют активацию эозинофилов, нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, но при таких дозах предварительное введение пропранолола не блокирует этот эффект [4]. Было сделано предположение, что подобная активность сальметерола обусловлена липофильной природой молекулы и действием на клеточную мембрану, а не активацией  $\beta$ -рецепторов [14].  $\beta$ -рецепторы, кроме того, находятся также на мембране тучных клеток, стимуляция этих рецепторов приводит к снижению выброса гистамина и лейкотриенов [1,13]. В эксперименте на фрагменте легкого человека *M.Johnson* [14] продемонстрировал, что и сальбутамол, и сальметерол предотвращают высвобождение медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов  $S_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ , простагландина  $D_2$ ). Однако сальметерол обладает большей силой действия, чем сальбутамол.  $\beta$ -рецепторы есть также и в эпителии дыхательных путей, их стимуляция приводит к выбросу из клеток эпителия фактора релаксации гладкомышечных клеток бронхов [1] и усиливает интегральную целостность эпителия, что снижает повреждение эпителия и проникновение антигена [12]. Таким образом, бронхопротективное действие  $\beta_2$ -агонистов, вероятно, обусловлено как функциональным антагонизмом на уровне гладкой мускулатуры дыхательных путей, так и ингибированием различных стадий воспалительного процесса.

Обобщая все вышесказанное, можно сделать заключение, что при однократном приеме гемисукцинат сальбутамола как в виде осмогенной таблетки сальтос

(6 мг), так и в виде сухой пудры сальгем (500 мкг), ингалируемой через циклохалер, обладает выраженным бронхопротективным действием. Более выраженное действие сальметерола по сравнению с гемисукцинатом сальбутамола можно объяснить более мощными небронхолитическими свойствами первого.

#### В ы в о д ы

1. Отечественный  $\beta_2$ -агонист в виде осмогенной таблетки — сальтос (6 мг) при однократном приеме обладает выраженным бронхопротективным действием против гистамининдуцированной бронхоконстрикции, достигая своего максимума действия через 3 ч, о чём свидетельствует увеличение ПК<sub>20</sub>, гистамин в 2,2 раза, и сохраняется в течение 9 часов.
2. Отечественный  $\beta_2$ -агонист сальгем (500 мкг) в виде сухой пудры при однократной ингаляции через циклохалер обладает выраженным протективным действием против гистамининдуцированного сужения бронхов в течение 1,5 ч, увеличивая ПК<sub>20</sub>, гистамин в 2,1 раза.
3. Сальгем при однократном приеме обладает равным влиянием на ФВД по длительности и силе действия и менее выраженным бронхопротективным действием по сравнению с сальметеролом.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Орлов С.Н., Рябова К.Г., Покудин Н.И., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Механизмы адренергической регуляции функции легких: достижения и перспективы // Сальбутамол / Под ред. А.Г. Чучалина, И. Хамида. — М.: Фармединфо, 1992. — С.147—165.
2. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества. Восприимчивость дыхательных путей // Пульмонология. — 1993. — Приложение. — С.60—86.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: глобальная стратегия // Тер. арх. — 1994. — № 3. — С.3—8.
4. Baker A.J., Fuller R.W. Anti-inflammatory effect of salmeterol on human alveolar macrophages // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.141, № 4. — P.A394.
5. Church M.K., Hiroi J. Inhibition of IgE-dependent histamine release from dispersed lung mast cells by antiallergic drugs and salbutamol // Br. J. Pharmacol. — 1987. — Vol.90, № 2. — P.421—429.
6. Church M.K., Young K.D. The characteristics of inhibition of histamine release from human lung fragments by sodium cromoglycate, salbutamol and chlorpromazine // Ibid. — 1983. — Vol.78, № 4. — P.671—769.
7. Cochrane G.M. Bronchial asthma and the role of beta-2-agonists // Lung. — 1990. — Vol.168, Suppl. — P.66—70.
8. Dahl R., Pedersen B., Venge P. Bronchoalveolar lavage studies // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol.1, № 4. — P.272—275.
9. Derom E.Y., Pauwels R., Van der Straeten M. The effect of inhaled salmeterol on methacholine responsiveness in subjects with asthma up to 12 hours // J. Allergy Clin. Immunol. — 1992. — Vol.89. — P.811—815.
10. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. March 1993. — National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. January 1995. — Washington, 1995.
11. Gongora H.C., Wisniewski A.F.Z., Tatterfield A.E. A single-dose comparison of inhaled albuterol and two formulations of salmeterol on airway reactivity in asthmatic subjects // Am. Rev. Respir. Dis. — 1991. — Vol.144. — P.626—629.
12. Howarth P.H., Djukanovic R., Walls A., Wilson J., Roche W., Holgate S.T. Future developments in anti-inflammatory studies // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol.1, № 4. — P.276—281.

13. Johnson M. The pharmacology of salmeterol // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.115—119.
14. Johnson M. The preclinical pharmacology of salmeterol: non-bronchodilator effects // Eur. Respir. Rev.— 1991.— Vol.1, № 4.— P.257—260.
15. Juniper E.F., Cockcroft D.W., Hargreave F.E. Histamine and Methacholine Inhalation Tests: Tidal Breathing Method. Laboratory Procedure and Standardisation.— Lund; AB Draco, 1991.
16. Kerrebijn K.F. Long-term drug treatment of asthma in children // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.142—153.
17. Malo J.L., Cartier A., Ghezze H., Trudeau C., L'Archeveque J. Duree de leffet bronchoprotecteur du salmeterol dans lasthme induit par l'hyperventilation dair froid sec // Rev. Mal. Respir.— 1992.— Vol.9.— P.R19—R21.
18. Pauwels R., Joos G., Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial responsiveness is not bronchial asthma // Clin. Allergy.— 1988.— Vol.18.— P.317—321.
19. Quanjer Ph.H., Tammeling G.L., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R. Lung volumes and ventilatory flows // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6.— P.4—40.
20. Roschetto P., Roberts N.M., Roger D.T., Barnes P.J. Effect of antiasthma drugs on microvascular leakage in guinea pig airways // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol.139, № 2.— P.416—421.
21. Sterk P.J., Fabbri L.M., Quanjer Ph.H., Cockcroft D.W., OByrne P.M., Anderson S.D., Juniper E.F., Malo J.-L. Airway responsiveness // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.6.— P.55—64.
22. Twentyman O.P., Finnerty J.P., Harris A., Palmer J., Holgate S.T. Protection against allergen-induced asthma by salmeterol // Lancet.— 1990.— Vol.336, № 8727.— P.1338—1342.

Поступила 14.06.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.233-007.271-057-085.234

*Н.С. Антонов, О.Ю. Стулова, Д.В. Ноников*

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА АТРОВЕНТ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

### THE ATROVENT APPLICATION IN TREATMENT OF BRONCHOOBSTRUCTIVE DISEASES AT INDUSTRY FACTORIES

*N.S. Antonov, O. Yu. Stulova, D. V. Nonikov*

#### Summary

This study purposed research of therapeutic and protective effect of Atrovent (ipratropium bromide) in the group of workers and employees of textile manufacturing union in Vladimirskaya region.

In accordance with the program of clinical and epidemiological examination at industry factories, that was elaborated in Science Research Institute of Pulmonology, Russia, were examined 337 workers of manufacturing union 'Textile'. There were selected 25 persons to treat initials stages of bronchopulmonary diseases by Atrovent. The research of protective effect of Atrovent was realized on experimental group (12 persons). The results of one-year control the patients in both groups have been demonstrated in the article. High efficacy of medicine was proved by improvement of clinical characteristics and objectives changes of parameters of external respiration. It is concluded about necessity of more active and broad introduction of preventive programs with participation of Atrovent that provide good medicinal and prophylactic effect on initials stages of disease evolution especially.

#### Р е з ю м е

Целью настоящей работы явилось изучение лечебного и протективного эффекта препарата Атровент (ипратропиум бромид) в группе рабочих и служащих текстильного ПО Владимирской области.

По программе клинико-эпидемиологического пульмонологического обследования на промышленных предприятиях, разработанной в НИИ пульмонологии МЗ РФ, обследовано 337 работников ПО "Текстиль". Для лечения ранних стадий бронхолегочных заболеваний препаратом Атровент отобрана группа из 25 человек. Изучение протективного эффекта препарата проводилось на экспериментальной группе, состоявшей из 12 человек. В работе доложены результаты годового мониторинга пациентов обеих групп. Показана высокая эффективность препарата с улучшением клинических характеристик, объективными изменениями параметров внешнего дыхания. Делается заключение о необходимости более активного и широкого внедрения превентивных программ с участием Атровента, дающего хороший лечебный и профилактический эффект, особенно на ранних стадиях развития заболевания.