

4. Jatlow P. // Clin. Chem.— 1975.— Vol. 21.— P. 1518.
5. Jonkman J. H. G., Berg W. C., de Zeeuw R. A. // Sustained release theophylline, a biopharmaceutical challenge to a clinical need.— Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton.— 1983.— P. 156—158.
6. Jonkman J. H. G., van der Boon W. J. V., Balant L. B. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1984.— Vol. 26.— P. 215.
7. Kyle G. M., Smolensky M. H., Thorne L. G. et al. // Recent advantages in the chronobiology of allergy and immunology.— Oxford, 1980.— P. 186.
8. Kyle G. M., Smolensky M. H., Thorne L. G., McGovern J. P. // Recent advantages in the chronobiology of allergy and Immunology.— Oxford, 1980.— P. 558.
9. Lesko L. J., Brousseau D., Canada A. T., Eastwood G. // J. Pharm. Sci.— 1980.— Vol. 69.— P. 358.
10. MacLeod S., Isles A., Levinson H., Thiessen J. // Sustained release theophylline, a biopharmaceutical challenge to a clinical need.— Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton.— 1983.— P. 454—457.
11. Milledge J. S., Morris J. // J. Int. Med. Res.— 1979.— Vol. 7, Suppl.— P. 106.
12. Osman M. A., Patel R. B., Welling P. G. // Sustained release theophylline, a biopharmaceutical challenge to a clinical Need.— Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton.— 1983.— P. 99—102.
13. Scheffe H. The analyses of variance.— New York, 1959.
14. Scott P. H., Tabachnik E., McLeod S. et al. // J. Pediatr.— 1981.— Vol. 99.— P. 476.
15. Taylor D. R., Kinney C. D., McDevitt D. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1983.— Vol. 16.— P. 511.

16. Taylor D. R., Kinney C. D., McDevitt D. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1984.— Vol. 17.— P. 15.

Поступила 22.03.91

NIGHT-TIME PHARMACOKINETICS OF ONCE A DAY THEOPHYLLINE: A STEADY STATE COMPARISON OF THREE PREPARATIONS

P. Karttunen, H. Tukiainen, S. Nykanen and V. Saano

Summary

We have carried out a steady state pharmacokinetic comparison of three different theophylline preparations in nine healthy volunteers using a once a day dosage schedule of 600 mg theophylline given before bedtime for four days. The preparations tested were Retafyllin 200 mg depot tablet (R), Theo-Dur 200 mg depot tablet (T) and Uniphyllin 200 mg tablet (U). All preparations in steady state reached the serum level of 8.9—10.2 microg/ml after a single evening dose of theophylline 600 mg. The pharmacokinetic profile of these slow release theophylline preparations was such that there is no risk of exceeding the therapeutic range even after a rather high evening dose. Individual variation was also observed in the present study but nobody exceeded the therapeutic range. The pharmacokinetic profiles of R and U were quite similar and they seemed to have suitable pharmacokinetic properties for once a day dosage, and they showed a more sustained action than T. Only minimal gastrointestinal side effects were reported during this study.

© Д. А. ШИХНЕБИЕВ, К-М. О. МИНКАИЛОВ

УДК 616.24-002.1-06:616.233-056.43

Д. А. Шихнебиев, К-М. О. Минкайлов

ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ОСТРЫХ ПНЕВМОНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОСТОЯНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И РЕАКТИВНОСТИ БРОНХОВ

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультета (зав.— проф. К-М. О. Минкайлов) Дагестанского медицинского института

В последние годы при сохранении высокой заболеваемости (9—13 больных на 1000 человек) острыми пневмониями (ОП) отмечается тенденция к затяжному течению (30—40 %) и переходу процесса в хронические неспецифические заболевания легких [1, 2—5]. Известно также, что нарушения бронхиальной проходимости, явные и скрытые, сохраняющиеся у части больных ОП в период клинко-рентгенологического выздоровления, рассматриваются как свидетельство повышенного риска перехода ее в затяжную и хронические формы [5, 12]. Некоторые авторы полагают, что основными механизмами, определяющими степень выраженности бронхообструкции, являются повышенные чувствительность и реактивность бронхов, которые свойственны многим бронхолегочным заболеваниям, в том числе и ОП [4, 6, 11]. Вместе с тем до настоящего времени остается не выясненным как влияет состояние чувствительности и реактивности бронхов, которое в основном зависит от функционального состояния холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов [2], на исходы

острых пневмоний, т. е. в какой степени у больных ОП гиперчувствительность (ГЧ) и гиперреактивность (ГР) играют роль факторов риска в отношении хронических неспецифических заболеваний легких. Целью настоящего исследования явилось изучение отдаленных исходов ОП в зависимости от степени изменения чувствительности и реактивности холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов.

Под диспансерным наблюдением находились 106 больных, перенесших ОП. Реконвалесценты наблюдались 2,5—3 года.

Функциональное состояние холинергических и бета-адренергических рецепторов бронхов изучали с помощью ингаляционных проб с ацетилхолином и обзиданом по методике А. Г. Чучалина и соавт. (1981). ГЧ бронхов оценивалась по наименьшей (пороговой) дозе ингалируемого вещества, вызывающей уменьшение показателей бронхиальной проходимости (ОФВ₁, ПТМ_{выд}) на 20 %, а ГР — по достоверному снижению показателей проходимости бронхов (на 35 %) при ингаляции очередной (более высокой) дозы бронхо-

констрикторного вещества после пороговой дозы [2, 10, 13—15]. На основании полученных данных строили кривые доза — ответ с последующим определением угла наклона, по величине которого судили о степени изменения реактивности бронхов.

При изучении отдаленных исходов ОП отмечали переход болезни в хроническую форму (хроническая пневмония), развитие очагового пневмосклероза, развитие в последующем хронического бронхита (ХБ), бронхиальной астмы (БА) и предастмы (ПА). При суждении о переходе ОП в хроническую учитывали наличие остаточных явлений на протяжении более 3 месяцев, повторных вспышек воспалительного процесса в одном и том же участке легкого и рентгенологических изменений в виде тяжистости и деформации легочного рисунка с явлениями пневмосклероза. Диагноз ХБ ставили в случаях, когда кашель с отделением мокроты продолжался более 3 месяцев в году в течение не менее 2 лет и он не был связан с другими поражениями бронхолегочного аппарата. В отдельных случаях диагноз подтверждался данными бронхоскопического исследования.

Из наблюдавшихся 106 больных, перенесших ОП, 62 человека перенесли очаговую, 33 — крупозную, 11 — очаговую пневмонию, развившуюся на фоне сопутствующего ХБ. Наблюдаемые реконвалесценты были разделены на три группы: 1-я — 51 человек (очаговая — 31, крупозная — 14, очаговая в сочетании с ХБ — 6) с нормальной функцией рецепторного аппарата бронхов; 2-я — 43 реконвалесцента с ГЧ бронхов (очаговая — 25, крупозная — 15, очаговая с сопутствующим ХБ — 3). Из них 39 имели положительные реакции на ингаляции раствора ацетилхолина, 4 — обзидана. 3-я группа — 12 лиц, перенесших ОП с ГР бронхов (очаговая — 6, крупозная — 4, очаговая в сочетании с ХБ — 2). У 10 из них имелась ГР холинергических, у 1 — бета-

адренергических и у 1 — и холинергических, и бета-адренергических рецепторов бронхов.

Результаты исследования чувствительности и реактивности дыхательных путей в динамике показали, что нарушения чувствительности рецепторного аппарата бронхов у реконвалесцентов ОП в основном сохраняются в течение 2—3 месяцев после выписки из стационара. При исследовании через месяц чувствительность бронхов оставалась нарушенной у 22 (51,1 %) из 43 больных, через 2 месяца — у 6 (13,9 %), через 3 месяца — у 4 (9,2 %), через 6 месяцев — у 1 (2,3 %) больного. При дальнейших контрольных исследованиях через один, 2,5—3 года чувствительность бронхов у всех была нормальной. При этом более длительные изменения чувствительности бронхов были выявлены у больных с затяжным течением пневмонии (в 65 % случаев), чем у больных с острым течением заболевания (в 35 % случаев).

Что касается реактивности бронхов, то нарушения ее носили более стабильный характер, чем нарушения бронхомоторной чувствительности. У всех 12 больных, имевших при выписке из стационара повышенную реактивность бронхов, при повторных исследованиях были выявлены нарушения ее, однако степень выраженности их несколько изменилась. У 9 больных (8 — с холинергической и 1 — с бета-адренергической ГР) угол наклона кривой доза-ответ стал низким. Исходная величина угла у больных с холинергической ГР составила $10,5 \pm 1,1^\circ$, через 12 месяцев она стала $8,1 \pm 0,5^\circ$, а у больного с повышенной реактивностью бета-адренергических рецепторов бронхов — соответственно $9,2^\circ$ и $6,9^\circ$. Только у 3 больных (2 — с холинергической и 1 — с бета-адренергической ГР) угол наклона увеличился. Величина его у больных с повышенной реактивностью холинергических рецепторов бронхов при выписке составила $18,0 \pm 0,8^\circ$, через 12 месяцев — $21,3 \pm 1,9^\circ$, а у больного с бета-

Таблица

Отдаленные исходы ОП в зависимости от состояния чувствительности и реактивности бронхов

Группы больных ОП	Исходы						
	Полное выздоровление	Переход в ХП	Развитие ХБ	Развитие БА	Развитие ПА	Развитие метапневмонического склероза	Всего перешло в хронические формы
1-я (n=51)	$\frac{48}{94,1}$	—	$\frac{2}{3,9}$	—	—	$\frac{1}{1,9}$	$\frac{3}{5,9}$
2-я (n=43)	$\frac{36}{83,8}$	$\frac{2}{4,6}$	$\frac{2}{4,6}$	—	$\frac{1}{2,3}$	$\frac{2}{4,6}$	$\frac{7}{16,2}$
3-я (n=12)	$\frac{9}{75}$	—	—	$\frac{2}{16,6}$	$\frac{1}{8,3}$	—	$\frac{3}{25}$
Итого...	$\frac{93}{68,4}$	$\frac{2}{1,9}$	$\frac{4}{3,8}$	$\frac{2}{1,9}$	$\frac{2}{1,9}$	$\frac{3}{2,7}$	$\frac{13}{12,2}$

Примечание. В числителе приводятся абсолютные цифры, в знаменателе — процентные значения.

адренергической ГР — соответственно 12,1° и 20,5°, что указывает на ухудшение у них степени выраженности ГР бронхов. В последующем у 2 из них развилась БА и у 1 — ПА.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у определенной части больных, перенесших ОП, особенно при затяжном течении заболевания, в период реконвалесценции сохраняются нарушения бронхомоторного тонуса, преимущественно связанные с активацией холинергического звена нервной регуляции.

В таблице представлены отдаленные исходы ОП в зависимости от состояния чувствительности и реактивности бронхов.

Анализ отдаленных результатов ОП показал, что в целом у больных ОП переход болезни в хронические формы наблюдается в 12,2 % случаев. Частота развития ХП составила 1,9 %, что согласуется с литературными данными [7, 12]. Значительно более частая хронизация процесса в легких наблюдалась у больных, перенесших ОП с исходным нарушением чувствительности бронхов (в 16,2 % случаев), чем в контрольной группе больных (в 5,9 % случаев). У 2 (4,6 %) из 43 больных с измененной бронхомоторной чувствительностью острый воспалительный процесс перешел в хроническую форму. У них в процессе динамического наблюдения неоднократно возникали рецидивы воспалительного процесса, а проводимое противорецидивное лечение оказалось неэффективным. Рентгенологическое обследование выявило наличие стойких изменений в виде тяжистости и деформации легочного рисунка с явлениями пневмосклероза и наличия широких корней. Обоим больным был выставлен диагноз ХП. У 2 (4,6 %) больных имело место развитие ХБ. У них в течение длительного времени отмечались скудный кашель, жесткое дыхание, локальные сухие хрипы, определяющиеся при форсированном дыхании. При бронхоскопии выявлялись воспалительные изменения слизистой: в первом случае регионарного характера по отношению к перенесенной пневмонии, а во втором одновременно и в других бронхах. У 2 (4,6 %) больных в легких оставался участок уплотнения, и при динамическом исследовании был выявлен ограниченный пневмосклероз при отсутствии симптомов активного воспаления. У 1 (2,3 %) больного присоединился аллергический насморк, появились эозинофилия в крови и непереносимость запахов (краски, ацетона). Это состояние нами было расценено как ПА.

В группе с нормальной бронхомоторной чувствительностью хронизация легочного процесса при наблюдении в течение 2—2,5 года отмечалась у 3 (5,9 %) из 51 больного: у 1 развился очаговый пневмосклероз и у 2 имело место развитие или выявление скрыто текущего ХБ.

Наблюдение за больными в динамике показало также, что у перенесших ОП при наличии повышенной чувствительности бронхов чаще воз-

никают повторные бронхолегочные заболевания. Так, среди реконвалесцентов с измененной бронхиальной чувствительностью воспалением легких в течение года повторно заболели 5 (9,1 %) из 55 больных. Обострение ХБ отмечалось у 3 из 5 больных с сопутствующим ХБ, в связи с чем им проводилось стационарное и амбулаторное лечение. При этом у 2 из них в процессе динамического наблюдения ухудшились показатели бронхиальной проходимости.

В группе реконвалесцентов с исходной нормальной функцией бронхорецепторного аппарата за 2—2,5 года наблюдения повторная пневмония отмечалась только у 1 (1,9 %) из 51 больного. Ни у одного из трех больных с сопутствующим ХБ не было отмечено обострения процесса в бронхах.

Эти данные свидетельствуют о том, что одной из ведущих причин рецидивов бронхолегочных заболеваний является динамическое нарушение местных рецепторных систем регуляции бронхомоторного тонуса. Указанное обстоятельство важно для диспансеризации больных с нарушенным функциональным состоянием бронхов и проведения у них целенаправленных профилактических мероприятий.

Анализ отдаленных исходов ОП у больных с измененной реактивностью бронхов установил следующее: всего переход в хронические формы наблюдался у 3 (25 %) из 12 больных. У 2 (16,6 %) из них через 5—9 месяцев появились приступы удушья, указывающие на развитие БА. У 1 (8,3 %) больного диагностирована ПА (эозинофилия в крови, аллергический насморк при наличии наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям). У всех 3 больных при повторных обследованиях было отмечено ухудшение показателей бронхиальной проходимости на надпороговые дозы бронхоконстрикторов. Из них у 2 больных имелась ГР к ацетилхолину и у 1 — как к ацетилхолину, так и обзидану. Сроки развития хронических форм зависели от степени исходного нарушения реактивности бронхов. Результаты исследования дополняют имеющиеся в литературе данные о том, что ГР бронхов является фактором, предрасполагающим к развитию БА, т. е. ГР является условием, без которого невозможно развитие клинических проявлений БА.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что у определенной части больных ОП в период реконвалесценции еще сохраняются изменения чувствительности и реактивности бронхов, преимущественно связанные с активацией холинергического звена нервной регуляции. Причем нарушения чувствительности, сохраняющиеся у больных при выписке из стационара, в последующем постепенно нормализуются. Что касается нарушений реактивности бронхов, то изменения ее выражены значительно реже, чем нарушения чувствительности, но

в отличие от них носят более стабильный характер — полностью не нормализуются, хотя могут уменьшаться. Кроме того, полученные данные позволяют рассматривать повышенные чувствительность и реактивность бронхов как факторы, способствующие хронизации острого воспалительного процесса в легких. У больных с измененной чувствительностью и реактивностью значительно чаще отмечается затяжное течение пневмонии и переход процесса в хронические формы. В тех случаях, когда у больных ОП имеются нарушения чувствительности бронхов, чаще отмечается переход процесса в легочной ткани в хроническую пневмонию, пневмосклероз, а также развитие ХБ. А при наличии у них же нарушений реактивности бронхов в последующем имеется возможность трансформации пневмонии в ПА и БА. Поэтому наличие ГР бронхов у больных ОП можно использовать для выделения группы риска развития БА. К развитию БА и ПА более склонны больные с исходным нарушением реактивности холинергических рецепторов трахеи и бронхов. Все это указывает на то, что больные с изменением чувствительности и реактивности бронхов нуждаются в проведении энергичных мероприятий не только по лечению, но и реабилитации в процессе диспансерного наблюдения, которые включают рациональное трудоустройство, физиотерапевтические процедуры, санаторно-курортное лечение, вплоть до медикаментозного лечения. Полученные данные служат стимулом для выделения отдельной группы реконвалесцентов ОП с ГЧ и ГР бронхов для диспансерного наблюдения. Они дают основание рекомендовать ингаляционные пробы с ацетилхолином и обзиданом для выявления лиц, склонных к развитию хронических неспецифических заболеваний легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бусарова Г. А., Воробьев Л. П., Мерзликин Л. А. // Клин. мед.— 1989.— № 5.— С. 41—45.
2. Комплекс ингаляционных провокационных проб для выявления скрытой стадии бронхиальной проходимости: Метод. рекомендации МЗ РСФСР / Сост. Чучалин А. Г.— М., 1981.

© О. В. ЗАСЕЕВА, С. А. БУЛГАКОВ, 1991

УДК 615.234.036:616.248.07

О. В. Засеева, С. А. Булгаков

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА СУАЛЬБУТАМОЛА НА МОДЕЛИ БРОНХОСПАЗМА, ВЫЗВАННОГО ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ

2 МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова

Лекарственная терапия на сегодняшний день остается наиболее эффективным и доступным

3. Костина В. В. // Острые пневмонии.— Горький, 1986.— С. 5—13.
4. Логунов О. В., Алексеев В. Г., Яковлев В. Н. // Тер. арх.— 1986.— № 4.— С. 117—120.
5. Лозовский В. А. // Тер. арх.— 1979.— № 2.— С. 27—28.
6. Минкайлов К.-М. О., Шихнебиев Д. А. // Острые и хронические заболевания органов дыхания / Тез. докл. учред. конф. Всероссийского научного общества пульмонологов.— Рязань, 1986.— С. 198—199.
7. Молотков В. Н., Сильвестров В. П., Соколов В. Н., Толяко И. В. // Пульмонология.— Киев, 1985.— С. 234—240.
8. Сильвестров В. П. Клиника и лечение затяжной пневмонии.— Л., 1986.
9. Сильвестров В. П., Федотов П. И. Пневмония.— М., 1987.
10. Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.
11. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов. / Под ред. Федосеева Г. Б.— Л., 1984.
12. Хронические заболевания легких. / Под ред. Кокосова А. Н.— Киев, 1986.
13. Benson M. H. // Brit. J. Dis. Chest.— 1975.— Vol. 69.— P. 227—239.
14. Cegla U. H. // Atemwegs.— Lungenkr.— 1984.— Bd. 10, N 11.— S. 584—586.
15. Orehek J., Charpin J. // Amer. Rev. respr. Dis.— 1980.— Vol. 121, N 2.— P. 297—305.

Поступила 16.03.91

REMOTE EFFECTS OF ACUTE PNEUMONIAS DEPENDING ON BRONCHIAL SENSITIVITY AND REACTIVITY

D. A. Shichnebiyev, K.-M. O. Minkhailov

Summari

Delayed results of acute pneumonias and their correlation with changes in the sensitivity and reactivity of bronchial cholinergic and beta-adrenergic receptors were studied in 106 patients with acute pneumonia, 43 of whom presented with changes in bronchial sensitivity and 12 — with changes in bronchial reactivity. Bronchial sensitivity and reactivity were assessed by inhalation challenge tests using acetylcholine and obsidan (propranolol).

The results of the study demonstrated that in the patients with acute pneumonia accompanied by changes in bronchial sensitivity, chronization of acute pneumonia occurred more often (in 16.2 % of cases) than in the patients with normal bronchomotor sensitivity (5.9 % of cases). The patients presenting with changes in the bronchial reactivity, were at a risk of pneumonia transforming into bronchial asthma and pre-asthmatic state.