

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
МОСКОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА

На правах рукописи

УДК 615.015:615.03:615.234:615.246.2/9

ГАВРИЛЕНКО Лариса Николаевна

**ВЛИЯНИЕ ГЕМОСОРБЦИИ
НА БРОНХИАЛЬНЫЙ ТОНУС
И КЛИНИЧЕСКУЮ ФАРМАКОЛОГИЮ
ТЕОФИЛЛИНА У БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.00.42 — клиническая фармакология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 1990

Работа выполнена в Московской медицинской академии
имени И.М.Сеченова.

Научный руководитель:

Лауреат Государственной премии СССР, доктор медицинских наук,
профессор В.Г.Кукес

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Ю.Б.Белусов,
доктор медицинских наук В.С.Задонченко.

Ведущее учреждение:

Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф.Владимирского.

Защита диссертации состоится 15 ноября 1990 года
в 14 часов на заседании специализированного совета
К.074.05.02 в Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова
/Москва, Б.Пироговская ул., 2- 6/.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
академии /Москва, Зубовская пл., дом I/.

Автореферат разослан _____ 1990г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
доктор медицинских наук, профессор

В.П.Фисенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Разработка и применение отечественных лекарственных форм с замедленным высвобождением теофиллина пролонгированного действия /теопэк, теобилонг/ открывает широкие перспективы фармакотерапии бронхиальной астмы /Чучалин А.Г., Кеменова В.А., Цой А.Н./. Накопленный опыт применения теофиллина свидетельствует о том, что при длительном или неадекватном использовании его возникает опасность передозировки и развития осложнений, связанных с интоксикацией, осложняющей течение заболевания и требующей немедленного вмешательства /Hendales L., 1982-1988, Peck P., 1986, Russo M., 1979, Weinberger M., 1978-1989, Winchester J., 1973-1989/. Актуальность этой проблемы привела к поиску методов активного выведения из организма теофиллина: гемодиализ, перитонеальный диализ, гемосорбция, энтеросорбция /Pond S., 1979, Peck P., 1985, Rosenbaum J., 1979-1984, Sintek C., 1980-1985, William J., 1978-1985, Winchester J., 1983-1989/.

Кроме того, проблема снижения эффективности лекарственных препаратов при их продолжительном применении у больных бронхиальной астмой, с одной стороны, а с другой - интоксикация и побочные действия препаратов при их массивном использовании диктуют необходимость прибегнуть к экстракорпоральным методам очищения организма /Чучалин А.Г., 1989, Шумаков А.И., 1982, Ананченко В.Г., 1984, Кравец Т.А., 1984, Ишмухаметов А.А., 1985, Weinberger M. et al., 1987, Peterson P., 1986/. Приоритет в разработке сорбционных методов терапии принадлежит советским ученым /Допухин Ю.М., Чучалин А.Г., Молоденков М.В., Щуркалин В.К., Шмелев Е.И./. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность гемоперфузии через активированный уголь в терапии бронхиальной астмы /Чучалин А.Г., 1984, Шмелев Е.И., 1985, Ананченко В.Г., 1984, Петров В.И., 1983, Кравец Т.А., 1984, Шумаков В.И., 1983, Кривулис Д.Д., 1985, Евсеев Н.Г., 1986/. Однако, остается недостаточно изученным влия-

ние гемосорбции на состояние бронхиальной проходимости при обструкции дыхательных путей различного генеза, с учетом особенностей течения заболевания, при различной степени бронхиальной обструкции и её обратимости. Также недостаточно изучен вопрос о месте гемосорбции и энтеросорбции при различных проявлениях интоксикации теофиллином, о тактике их применения при различной степени выраженности отравления теофиллином; и о перспективности комплексного применения гемосорбции и теофиллина в терапии бронхиальной астмы.

Целью исследования является оптимизация лечения больных бронхиальной астмой при монотерапии теофиллином и его сочетания с гемосорбцией.

Задачи исследования. В соответствии с указанной целью было предусмотрено решение следующих задач:

1. Изучить влияние гемосорбции на состояние бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой различного генеза, в зависимости от функционального состояния бронхиального тонуса при различной степени бронхиальной обструкции и её обратимости.

2. Исследовать влияние гемосорбции на динамику концентрации теофиллина при различных путях введения внутривенной и лекарственной формы теофиллина с замедленным его высвобождением.

3. Оценить влияние гемосорбции и энтеросорбции на удаление теофиллина из крови и выработать методику их применения при проявлениях интоксикации теофиллином.

4. Разработать методы сочетанного применения гемосорбции и одномоментного введения массивных доз эуфиллина у больных с резистентностью к бронхолитическим лекарственным средствам.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение влияния гемосорбции на состояние бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой с различной степенью обструкции. Доказано изменение чувствительности бронхиального тонуса под влиянием гемосорбции и теофиллина. Установлен характер динамики концентрации теофи-

лина под влиянием гемосорбции у больных бронхиальной астмой при различных путях введения его в разных лекарственных формах. Оценена аффинность различных гемосорбентов к теофиллину *in vitro*. Определена роль гемосорбции и энтеросорбции при различной степени выраженности проявлений интоксикации теофиллином. Доказана возможность сочетанного применения гемосорбции и массивных доз теофиллина у больных бронхиальной астмой.

Практическая ценность. Впервые показана зависимость клинической эффективности однократной гемосорбции от исходного состояния степени обструкции и её обратимости у больных бронхиальной астмой. Установлена эффективность энтеросорбции при умеренно выраженных проявлениях передозировки теофиллином. Обоснованы принципы и тактика применения гемосорбции при тяжелой интоксикации теофиллином. Разработана схема сочетанного применения гемосорбции и массивных доз теофиллина у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести и тяжелого течения, резистентных к традиционной терапии.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в лечебную практику терапевтических отделений 23 городской клинической больницы имени "Медсантруд".

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 работ.

Апробация работы. Результаты проведенной работы доложены и обсуждены на совместной конференции Кафедры клинической фармакологии, Кафедры пропедевтической терапии 2-го лечебного факультета, Междисциплинарной лаборатории клинической фармакологии НИР, Лаборатории спортивной фармакологии межкафедретского НИС Московской медицинской академии имени И.М.Сеченова; на XV конференции по клинической фармакологии /июнь 1990г., Волгоград/.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация изложена на 130 страницах машинописи, иллюстрирована 42 таблицами и 6 рисунками. Библиогра-

фический указатель включает 103 работы отечественных авторов и 246 иностранных публикаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 90 больных бронхиальной астмой, 43 мужчин, 47 женщин. Возраст больных колебался от 22 до 68 лет, длительность заболевания составляла от I года до 37 лет. В соответствии с классификацией бронхиальной астмы по Федосееву Г.Б. /1982 г./ выделены следующие варианты заболевания: инфекционно-зависимый механизм - у 58 больных, атопический - у 17, астматическая триада - у 11, астма физического напряжения - у 4 больных. 19 больных находились на терапии кортикостероидными препаратами в течение от 6 месяцев до 12 лет. Преобладало средней степени тяжести /63,3% больных/ и тяжелое /21,1% больных/ течение заболевания, которое характеризовалось снижением, в ряде случаев - резистентностью к проводимой лекарственной терапии, осложнениями терапии бета-адреностимуляторами, теофиллином, у 15 больных - явлениями кортикозависимости и кортикорезистентности /6 больных/.

У 40 больных проведено дифференцированное изучение клинической эффективности однократной гемосорбции, её влияние на бронхоспазм при различных формах бронхиальной астмы, в зависимости от исходного состояния бронхиальной обструкции и её обратимости.

У 38 больных, в лечении которых использовались препараты теофиллина и гемосорбция, изучалась эффективность купирования острых и затяжных приступов удушья с помощью внутривенного введения индивидуальных расчетных доз эуфиллина при учете теоретически оцениваемых фармакокинетических параметров /Иой А.Н. и соавт., 1987/. У 10 больных проводилась гемосорбция через 2 часа после введения внутривенно эуфиллина в индивидуально рассчитанной ударной дозе с исследованием динамики концентрации теофиллина после введения эуфиллина, в ходе гемосорбции и после её окончания. Изучалось

влияние гемосорбции на динамику концентрации теофиллина и связь теофиллина с белком на уровне равновесной концентрации при курсовом приеме препарата с замедленным высвобождением теофиллина /теобилонг/ в дозе 5 мг/кг веса у 6 больных. У 6 больных с проявлениями умеренной интоксикации теофиллином использована энтеросорбция /15-20 г активированного угля внутрь каждые 2 часа в течение 4-6 часов/. У 2 больных с выраженными симптомами острой интоксикации теофиллином использована экстренная гемосорбция. У 12 больных с тяжелым и средней степени тяжести течением астмы и резистентностью к проводимой фармакотерапии проводили сочетанное применение гемосорбции с одномоментным введением массивных доз эуфиллина в ходе гемосорбции. Оценивалась клиническая эффективность, изучалось влияние на бронхиальную проходимость, определялась динамика концентрации теофиллина в плазме, цельной крови и в эритроцитах, связь теофиллина с белком.

Гемосорбция на активированных углях проводилась в экстракорпоральном контуре, состоящем из линии притока, линии оттока, ампулы с гемосорбентом и роликового насоса. Скорость гемоперфузии 60-100 мл/мин, продолжительность - 60-120 минут, объем перфузированной крови за один сеанс от 3000 до 8000 мл. Режим гемосорбции хорошо переносился больными. В 11,9% случаев /7 больных/ отмечалась мягкая гипотензия в первые 5-10 минут со снижением артериального давления на 10-15%. В 6,25% случаев /4 больных/ на 60-90 минуте гемосорбции наблюдался кратковременный озноб, купированный антигистаминными препаратами. При проведении сочетанно гемосорбции и массивных доз теофиллина в артериальную магистраль капельно в течение первых 30 минут гемосорбции вводили 400 мл физиологического раствора, содержащего 40 мг 2,4% раствора эуфиллина, скорость тока крови через гемосорбент 50-70 мл/мин, продолжительность процедуры 60-90 минут. При проведении гемосорбции по экстренным показаниям при острой интоксикации теофиллином скорость гемоперфузии коле-

балась от 80 до 120 мл/мин, продолжительность 120 минут.

В качестве гемосорбента использовались сферические углеродные сорбенты типа "СКН", гемосорбция проводилась на аппарате для гемоперфузии "АК-10", "Gambro" /Швеция/, роликовых насосах "Sasco" /США/, "Унирол" /СССР/.

In vitro проведено испытание 8 гемосорбентов с целью выявления сорбента с наибольшей селективностью к теофиллину. На модельных растворах альбумина в статических условиях определялась аффинность активированных углей и полимерных гемосорбентов к теофиллину. Выявлено очевидное преимущество активированных углей /СКН-ЗМ, ГС-01м - изготовлен ИГИ/ перед полимерными сорбентами /А-1, К-1, А-15, Амберлит ХАД-2, СП-1 - аналог ХАД-2, ССД-Э - гидроксилсодержащий сорбент/, как в процессе сорбции, так и при определении прочности сорбента.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование. Результаты лечения оценивались по уменьшению или исчезновению при - ступов удушья, снижению потребности в бета-адреностимуляторах, глюкокортикоидах, улучшению показателей функции внешнего дыхания /ФВД/. Контролем служили показатели до начала лечения. Исследования ФВД проводили с помощью компьютеризованных программы спирометрии, флоуметрии, бодиплетизмографии на приборе "BodyScreen-П", Erich Jaeger /ФРГ/. Прибор рассчитывает должные величины по данным возраста, пола, веса больных по формулам Knudson K.J., 1976. Степень обструктивных изменений оценивалась по классификации Ellis, разделяющей обструктивные изменения на 3 степени: на - чальные, умеренные и значительные. По коэффициенту обратимости /прирост показателя $ОФВ_1$ - объем форсированного выдоха за 1 се - кунду - в ответ на однократную ингаляцию беротека/ выделены 3 груп - пы больных: обратимая обструкция - коэффициент обратимости 15-25%, необратимая и частично обратимая обструкция - коэффициент обратимости менее 15%, гиперреактивность бронхального тонуса определе -

лась при коэффициенте обратимости более 25%.

Вязкость мокроты исследовалась на цилиндрическом конусе пластиночного ротационного вискозиметра Реотест-2 /ГДР/, величина мукоцилиарного транспорта оценивалась по методике Солопова В.Н., 1987.

Концентрацию теофиллина в плазме крови определяли методом флуоресцентного иммуноанализа с помощью автоматического анализатора концентраций лекарственных средств ТДХ фирмы "Ebbott" /США/.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на ЭВМ ЕС-31 по специальной программе с использованием стандартных методов вариационной статистики, корреляционного и регрессивного анализа. Оценку достоверности различий между парными и независимыми выборками проводили с использованием критерия Стьюдента "t". Различия считались достоверными при "p" менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании гемосорбции в качестве метода монотерапии полное исчезновение приступов удушья отмечено у 36,3% больных атопической формой бронхиальной астмы /АБА/, 27,2% больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы /ИАБА/. Уменьшение количества приступов удушья и изменение их характера, трансформация в эпизоды затрудненного дыхания наблюдалось у 83,6% больных АБА, у 63,8% больных ИАБА, у 85,7% больных астматической триадой. У 3 больных /7,5/ отсутствовала динамика состояния.

При индивидуальном анализе полученных данных выявлена обратная зависимость клинической эффективности гемосорбции от тяжести и длительности заболевания, возраста и наличия сопутствующих ХНЗД у больных ИАБА. Чем больше длительность заболевания, более тяжелое течение астмы, старше возраст больных, а также более длительный период применения глюкокортикоидных гормонов - тем менее выраженным был клинический эффект процедуры. У больных с обострением

хронического гнойного бронхита эффект гемосорбции был слабо выраженным и отсроченным во времени.

После проведения гемосорбции практически у всех больных отмечен выраженный муколитический эффект, характеризовавшийся уменьшением вязкости, ускорением мукоцилиарного транспорта мокроты, увеличением количества мокроты, и, кроме того, анализы состава мокроты характеризовались уменьшением количества лейкоцитов и эозинофилов, коррелировавшим с уменьшением эозинофилии крови, особенно у больных АБА.

После проведения гемосорбции практически у всех больных /92,5%/ отмечено повышение терапевтической эффективности беротека, сальбутамола, что имело выражение в снижении суточной потребности в ингаляциях, а у больных с резистентностью к бета-адреностимуляторам - появление положительной реакции на ингаляцию препаратов.

В течение первой недели после гемосорбции полностью отказались от использования ингаляционных бета-адреностимуляторов 12,5% больных, в 3-5 раз снизили дозу 20%, в 2 раза уменьшили дозу 52,5% больных. Доза глюкокортикоидных гормонов снижена у 5 больных ИАБА на 50%, и у 2 больных астматической триадой - на 50 и 75%; переведены на ингаляции бекотида 3 больных АБА; у 2 больных АБА гормональные препараты полностью отменены.

Улучшение клинической картины заболевания коррелировало с улучшением показателей ФВД. Наиболее выраженное улучшение показателей бронхиальной проходимости, приближающее их к нормальным, наблюдалось у больных АБА, а также при начальной и умеренной степени обструкции /табл. I/. К 7 дню ОФВ₁ достигло при АБА $2,86 \pm 0,2$ л /96,7 \pm 5,4% от должн./, при ИАБА - $2,36 \pm 0,26$ л /74,78 \pm 7,43% от должн./, у больных с астматической триадой - $2,35 \pm 0,27$ л /69 \pm 7,78% от должн./.

У больных ИАБА с обострением хронического гнойного бронхита, у больных астматической триадой тяжелого течения, а также у боль-

Табл. I. Динамика показателей ФВД после проведения гемосорбции у больных атопической бронхитальной астмой, инфекционно-аллергической бронхитальной астмой, астмагической триады.

показатель ФВД		атопическая БА		инфекционно-аллергическая БА		астмагическая триада	
М ± м		до гемосорб-ции	7 день после гемосорбции	до гемосорб-ции	7 день после гемосорбции	до гемосорб-ции	7 день после гемосорбции
ОФВ ₁	л	2,15±0,2	2,86±0,21*	1,76±0,17	2,36±0,26*	1,78±0,23	2,35±0,27*
	% от должн.	71,88±5,3	96,7±5,37*	56,89±6,56	74,78±7,39*	53,6±8,84	69,0±7,78*
ФЭВД	л	3,32±0,38	3,89±0,34*	3,14±0,24	3,79±0,23*	3,54±0,37	4,48±0,46*
	% от должн.	91,8±7,01	104,7±3,85*	79,56±4,84	95,78±4,94*	84,2±10,66	106,4±9,52*
ПОВ	л/сек	4,96±0,35	7,21±0,32*	4,89±0,62	5,97±0,69*	5,0±1,09	7,31±0,84*
	% от должн.	71,25±5,6	105,25±4,9*	65,44±6,89	76,78±5,55*	62,0±14,29	89,2±10,01*
МОС ₇₅	л/сек	3,2±0,37	5,03±0,43*	2,29±0,39	3,36±0,69*	1,76±0,32	2,52±0,28
	% от должн.	50,5±6,89	79,63±9,52*	32,89±6,12	47,67±9,51*	23,8±4,74	33,6±4,55
МОС ₅₀	л/сек	1,72±0,24	2,67±0,22*	1,29±0,08	1,99±0,17*	0,92±0,11	1,38±0,23
	% от должн.	34,7±4,56	57,5±7,18*	25,89±5,11	38,11±7,8*	16,0±2,49	25,0±4,43
МОС ₂₅	л/сек	0,69±0,11	1,04±0,5*	0,56±0,08	0,89±0,21	0,38±0,02	0,58±0,02
	% от должн.	29,13±5,24	45,5±5,69*	21,33±3,34	32,0±6,48	13,6±175	20,8±4,46
СДП	смH ₂ O/сек	7,29±1,59	4,25±0,75*	7,01±1,43	4,37±0,71*	8,85±2,48	5,3±1,88*
	% от должн.	240±52,6	131,6±24,8*	231,4±46,9	142,71±23,24*	289,6±82,1	173±51,39*
СЭП	л/сек смH ₂ O	0,09±0,017	0,143±0,02*	0,05±0,008	0,087±0,012*	0,06±0,012	0,17±0,011*
	% от должн.	94,8±19,1	152,2±14,6*	53,8±3,56	91,8±4,8*	81,34±7,8	156±7,2*

* - p < 0,05

ных с резкой степенью обструктивных изменений наблюдалось менее выраженное влияние гемосорбции на проходимость бронхов, изменения у этих больных затрагивали преимущественно показатели на уровне крупных и средних бронхов, в отличие от больных АБА и больных с начальной и умеренной степенью обструкции при ИАБА, у которых отмечался эффект на всех уровнях бронхиального дерева /табл. I/.

Об изменении чувствительности рецепторов трахеобронхиального дерева к бета-адреностимуляторам свидетельствует динамика прироста показателей ФВД в ингаляционной пробе с беротеком. После гемосорбции прирост показателей ФВД после ингаляции беротека у больных АБА отмечен на первый день, составил $18,5 \pm 2,7\%$ по $O\Phi B_T$ и наблюдался на всех уровнях бронхов, включая и мелкие - прирост максимальной объемной скорости на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких /ФЖЕЛ/ - MOC_{75} составил $19,8 \pm 4,2\%$, на уровне 50% ФЖЕЛ - MOC_{50} - $22,7 \pm 3,8\%$, на уровне 25% ФЖЕЛ - MOC_{25} - $22,1 \pm 3,1\%$, сопротивление дыхательных путей /СДП/ снизилось на $71,43 \pm 8,37\%$, рост специфической бронхиальной проходимости /СБП/ составил $76,2 \pm 12,4\%$. У больных ИАБА наблюдалось более постепенное увеличение прироста показателей в пробе с беротеком, которое становится достоверным на 3-7 дни и также затрагивает проходимость на уровне 25% ФЖЕЛ - на 7 день прирост $O\Phi B_T$ после ингаляции беротека составил $18,5 \pm 2,7\%$, MOC_{75} - $19 \pm 2,54\%$, MOC_{50} - $18,56 \pm 3,2\%$ и MOC_{25} - $16,2 \pm 2,1\%$. У больных астматической триадой прирост показателей в тесте с беротеком становится достоверным на 3-7 дни, но со стороны мелких бронхов не наблюдали достоверных изменений - $O\Phi B_T$ увеличился в пробе с беротеком на $20,7 \pm 2,87\%$, MOC_{25} - на $10,0 \pm 2,2\%$; СДП уменьшилось на $66,4 \pm 8,7\%$ на 3 день после гемосорбции /рис. I, а/.

Эффективность гемосорбции по влиянию на бронхиальную проходимость зависит от исходного состояния бронхиальной обструкции. Наиболее выраженный эффект гемосорбции отмечен в группе больных с начальной степенью обструкции, у которых наблюдалась нормализация ос-

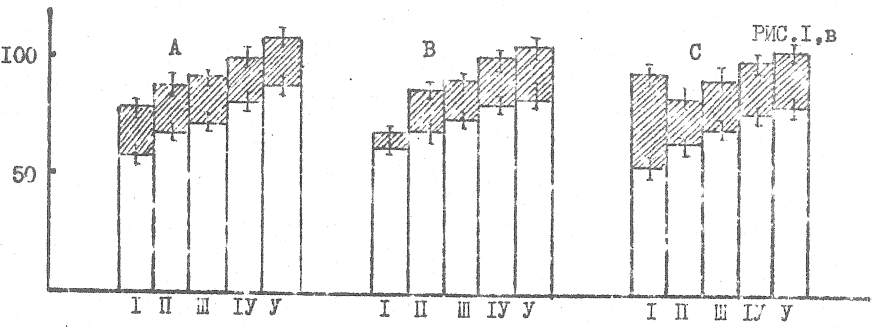
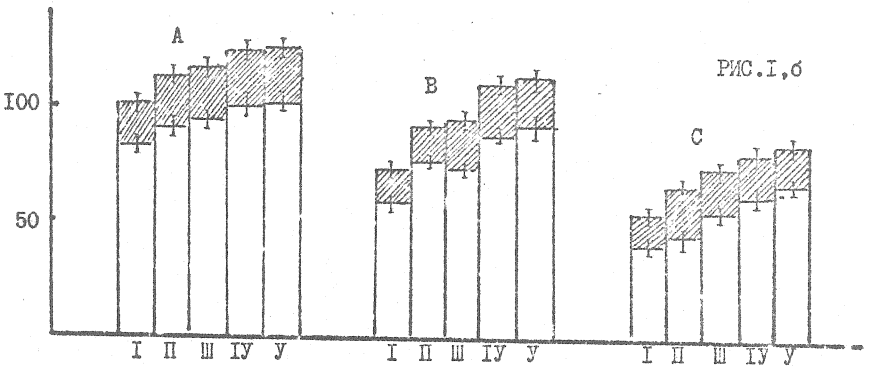
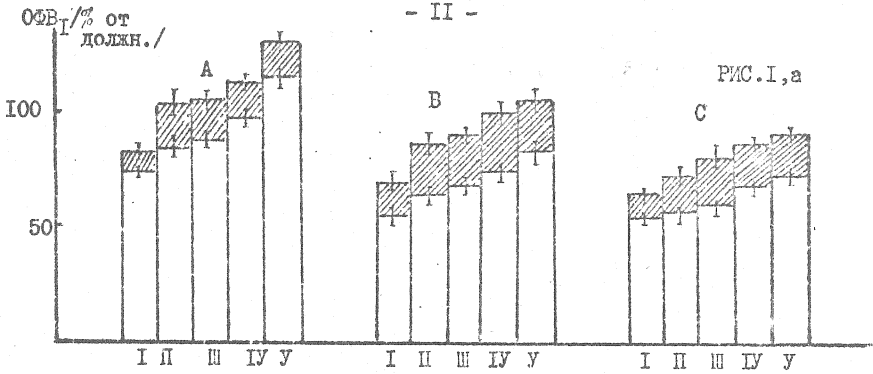


РИС. I. Динамика $ОФВ_1$ /в % от должного/ в ингаляционной пробе с беротексом после проведения гемосорбции у больных
 а. -атопической бронхиальной астмой /А/, инфекционно-аллергической БА /В/, астматической триадой /С/;
 б. -с начальной обструкцией /А/, умеренной обструкцией /В/, значительной обструкцией /С/;
 в. -с коэффициентом обратимости 15-25% /А/, менее 15% /В/, более 25% /С/. I - до гемосорбции; II- I день, III - 3 день, IV- 7 день, V -30 день после гемосорбции

новых показателей ФВД /рис. I, б/: $ОФВ_1$ к 7 дню составил $2,99 \pm 0,2$ л / $98,2 \pm 4,45\%$ от должн./, пиковая скорость выдоха /ПСВ/ - $7,42 \pm 0,6$ л / $103,43 \pm 5,89\%$ от должн./, СДП - $3,67 \pm 0,58$ см H_2O ·л/сек / $119,57 \pm 19,1\%$ от должн./, СВП - $0,156 \pm 0,017$ л/сек·см H_2O / $176 \pm 16,5\%$ от должн./, что свидетельствует о бронхолитическом действии на всех уровнях бронхиального дерева. В группе больных с умеренно обратимой обструкцией также наблюдалась выраженная динамика показателей бронхиальной проходимости после проведения гемосорбции. Так, к 7 дню $ОФВ_1$ увеличился на 26,86%, ФЖЕЛ - на 21%, ЖЕЛ - на 21,43%, $МОС_{75}$ - на 28,85%, $МОС_{50}$ - на 27,7%, $МОС_{25}$ - на 23,89%, ПСВ - на 20,14%, СВП - на 37,5%; нормализовались показатели $ОФВ_1$, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, СВП; СДП снизилось до $3,1 \pm 0,37$ см H_2O ·л/сек. У больных с умеренной необратимой обструкцией наблюдали статистически значимую тенденцию к нормализации показателей ФВД, особенно характеризующих проходимость на уровне крупных, средних бронхов; достоверно увеличивалась проходимость на уровне мелких бронхов к 7 дню после гемосорбции. У больных с резкой и значительной обратимой обструкцией наблюдали рост показателей ФВД, который становился достоверным к 7-14 дню после гемосорбции, при этом показатели приближались к параметрам умеренной степени обструкции: к 7 дню увеличение $ОФВ_1$ составило 19,11%, ЖЕЛ - 20,28%, ФЖЕЛ - 25%, ПСВ - 26,28%, СДП снизилось на 61%, недостоверно изменялась проходимость на уровне мелких бронхов. У больных с необратимой значительной обструкцией наблюдали более отсроченный рост показателей, характеризующих бронхиальную проходимость преимущественно на уровне крупных и средних бронхов, которые приближались к уровню умеренных обструктивных изменений к 30 дню наблюдений, а у ряда больных /5 человек/ возвращались к исходным параметрам через 30-60 дней после гемосорбции.

При проведении ингаляционной пробы с беротеком у больных с начальной степенью обструкции максимальный прирост показателей ФВД выявлен в первый день после гемосорбции /рис. I, б/. Так, прирост

показателей $ОФВ_1$ составил $21,14 \pm 5,54\%$, ПСВ - $24,0 \pm 5,4\%$, $МОС_{75}$ - $29,3 \pm 6,6\%$, $МОС_{50}$ - $24,14 \pm 6,5\%$, $МОС_{25}$ - $16,13 \pm 2,6\%$. СДП уменьшилось на $56,0 \pm 10,5\%$. У больных с обратимой умеренной обструкцией достоверного роста реакции на беротек не наблюдалось. У больных со значительной обструкцией в пробе с беротеком достоверно изменяются некоторые показатели: $ОФВ_1$, ПСВ, $МОС_{75}$, СДП и СБП, поток на уровне 25% ФЖЕЛ претерпевает менее выраженные изменения. У большинства этих больных через 1-2 месяца после гемосорбции прирост ряда показателей ФВД в пробе с беротеком уменьшается.

Положение о том, что гемосорбция реализует свой эффект преимущественно через бета-адренергические рецепторы /Чучалин А.Г., 1989/ подтверждается результатами сопоставления эффекта гемосорбции и изменения чувствительности бета-адренергических рецепторов бронхов, особенно терминальных отделов, в зависимости от исходного состояния обратимости бронхиальной обструкции. Наибольшие изменения претерпевал прирост показателей ФВД в пробе с беротеком у больных с необратимой и частично обратимой обструкцией /коэффициент обратимости менее 15%/- до гемосорбции прирост $ОФВ_1$ составлял $7,3 \pm 1,1\%$, на 7 де: - $19,0 \pm 2,6\%$, прирост $МОС_{25}$ - до гемосорбции $6,1 \pm 0,65\%$, на 7 день - $18,2 \pm 2,2\%$, уменьшение СДП до гемосорбции - $41,75 \pm 12,6\%$, на 7 день - $63,38 \pm 12,6\%$; наблюдался постепенный рост показателей бронхиальной проходимости /рис.1, в/. У больных с обратимой обструкцией /коэффициент обратимости 15-25%/ отмечался наиболее быстрый подъем показателей ФВД с сохранением положительной реакции на беротек. У больных с гиперреактивностью бронхиального тонуса наблюдалось медленное улучшение показателей бронхиальной проходимости; прирост $ОФВ_1$ до гемосорбции составлял $29,45 \pm 9,4\%$, в 1 день после гемосорбции уменьшился до $21,0 \pm 11,2\%$ и сохранился на таком уровне в дальнейшем - на 7 и 30 дни - $23,56 \pm 5,6\%$ и $22,8 \pm 4,72\%$ соответственно /рис.1, в/. У больных с гиперреактивностью бронхиального тонуса /коэффициент обратимости более 25%/ при длительном на-

блюдении при обострении заболевания отмечалось резкое повышение потребности в ингаляционных бета-адреностимуляторах, снижение терапевтической эффективности и длительности действия препаратов; после проведения однократного сеанса гемосорбции наблюдалось снижение суточной дозы ингаляций с ростом продолжительности и величины бронходилатирующего эффекта.

Важнейшим клиническим эффектом гемосорбции является повышение чувствительности бета-рецепторов к ингалируемым бета-адреномиметикам и может быть связано с увеличением их количества или уменьшением блокады и восстановлением чувствительности /Чучалин А.Г., 1989, Евсеев Н.Г., 1986/.

В лечении 9 больных бронхиальной астмой было использовано проведение повторной гемосорбции через 6-12 месяцев после первой с целью продления ремиссии заболевания.

Длительность клинической ремиссии составила: 1-2 месяца у 7,5% больных, 3 месяца - у 17,5% больных, 6 месяцев - у 20% больных, 10 месяцев - у 30% больных, 1 год - у 12,5% больных и более года - у 12,5% больных.

Проведено изучение эффективности расчетного индивидуального дозирования теофиллина для купирования острых и затяжных приступов удушья при сопоставлении с динамикой концентрации теофиллина у 26 больных бронхиальной астмой. Улучшение самочувствия наступало в период внутривенного введения препарата с полным купированием приступов по окончании введения. Это сопровождалось обильным отхождением мокроты, положительной аускультативной динамикой в легких. В течение короткого времени в крови достигается оптимальная терапевтическая концентрация, которая соответствует расчетной: до внутривенного введения расчетной ударной дозы теофиллина концентрация теофиллина в сыворотке крови больных составляла $2,34 \pm 1,17$ мкг/мл, через 5 минут после введения - $16,14 \pm 0,65$ мкг/мл, через 30 минут - $15,13 \pm 0,27$ мкг/мл. У 61,5% больных наблюдали достоверное и продол-

жительное увеличение всех показателей ФВД: $ОФВ_I$ и ФЖЕЛ увеличились, соответственно, на 2,4% и 1,71% в ответ на прирост концентрации теофиллина на 1 мкг/мл.

У 10 больных с частично обратимой и необратимой бронхиальной обструкцией отсутствовал эффект от введения индивидуально рассчитанной дозы эуфиллина, несмотря на достигнутый уровень высокой концентрации теофиллина в крови /до введения эуфиллина - $3,65 \pm 0,9$ мкг/мл, через 60 минут после введения - $14,23 \pm 0,79$ мкг/мл /, и в комплекс лечебных мероприятий включена гемосорбция, которая проводилась через 2 часа после введения эуфиллина. После проведения гемосорбции все больные отметили улучшение самочувствия, купирование бронхоспазма, наблюдался выраженный муколитический эффект, положительная динамика показателей ФВД: $ОФВ_I$ увеличился в I день на 19,59%, $МОС_{75}$ - на 24,08%, $МОС_{50}$ - на 18,82%, $МОС_{25}$ - на 9,12% с дальнейшим увеличением прироста показателей в пробе с беротеком - $ОФВ_I$ на 19,22%, ФЖЕЛ - на 13,56%.

При исследовании влияния гемосорбции на концентрацию теофиллина на фоне введения внутривенно капельно ударной индивидуально рассчитанной дозы эуфиллина выявлено, что концентрация, измеренная после гемоперфузионной колонки приближается к нулю - 1,06 - 1,75 мкг/мл, что свидетельствует о том, что при прохождении через гранулы сорбента в ходе гемосорбции кровь практически полностью очищается /рис.2/. До начала гемосорбции концентрация теофиллина в крови составляла $12,32 \pm 0,85$ мкг/мл, в момент окончания 90-минутного сеанса гемосорбции - $8,69 \pm 0,64$ мкг/мл, через 2 часа после гемосорбции $7,63 \pm 0,67$ мкг/мл. Таким образом, концентрация препарата в крови после окончания гемосорбции уменьшилась на 29%, несмотря на высокую эффективность работы колонки с сорбентом, что может свидетельствовать о высокой скорости поступления теофиллина из тканевых депо в плазму при снижении его концентрации в ней.

Незначительное снижение или возвращение исходного уровня

концентрации вещества в крови или даже возможное увеличение её после окончания гемосорбции объясняется нарушением псевдоравновесия между движением из экстраваскулярных тканей и скоростью полной элиминации и описывается как синдром "rebound" / Gutler R., Rusko M., 1985/. Таким образом, в случае передозировки или интоксикации теофиллином для обеспечения максимального выведения теофиллина из плазмы скорость гемоперфузии через активированный уголь должна быть не менее 120-150 мл/мин.

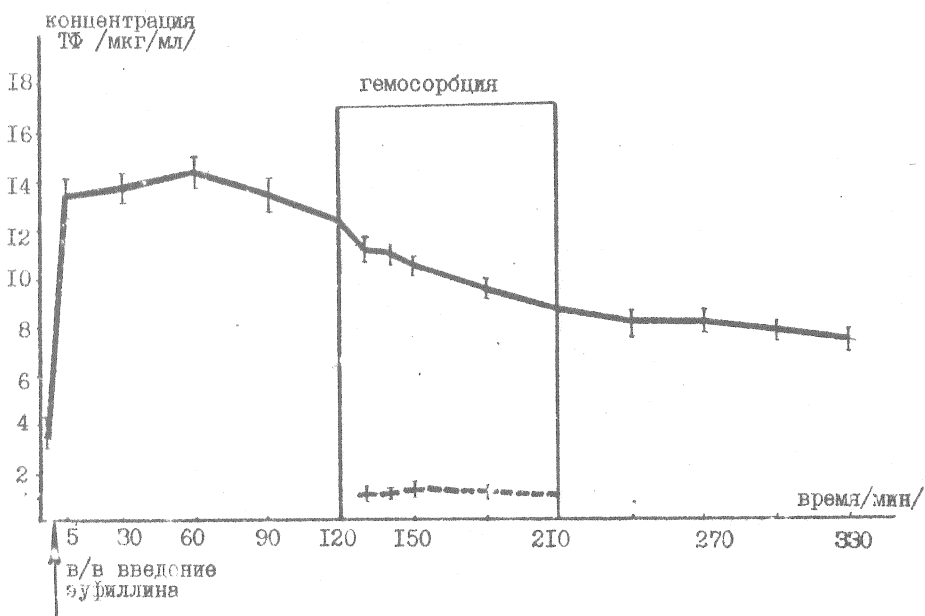


рис.2. Динамика концентрации теофиллина в крови на фоне внутривенного введения индивидуальной расчетной дозы эуфиллина, в ходе гемокорпорперфузии и после её окончания у больных бронхиальной астмой /M ± m/.

- линия притока крови к сорбенту
- - - - - линия оттока крови от сорбента

При исследовании колебаний концентрации теофиллина у 6 больных бронхиальной астмой с обратимой обструкцией дыхательных путей на фоне курсового приема препарата с замедленным высвобождением теофиллина /теобилонг/, измеренных через 10,5 и 12 часов после вечернего приема в течение 3х дней выявлено, что в среднем колебания составили $-6,52\Delta\%$, что свидетельствует о замедленном выведении теофиллина из препарата и достаточности 2х-кратного назначения в сутки пролонгированных форм теофиллина для поддержания уровня равновесной концентрации его в крови. После проведения однократной гемокоррекции на фоне приема препарата с замедленным высвобождением теофиллина колебания концентрации до и после гемосорбции, измеренные в эти же временные промежутки составили $-34\Delta\%$. Колебания связи теофиллина с белком на фоне равновесной концентрации не достоверны и составляют $+4,6\Delta\%$. При проведении гемосорбции связь теофиллина с белком уменьшается, и уменьшение связи теофиллина с белком после гемосорбции составляет $-45,23\Delta\%$. Уменьшение белковых связей приводит к увеличению свободной фракции лекарства, доступного для экстракорпорального удаления /Winchester J., 1978, Cutler R. 1986/.

У 6 больных, находящихся на терапии препаратами теофиллина наблюдались симптомы интоксикации теофиллином, которые характеризовались проявлениями со стороны ЖКТ - тошнота /у 6 больных/, рвота /у 4 больных/, боли в эпигастрии /у 5 больных/; сердечно-сосудистой системы - тахикардия /у 6 больных/, экстрасистолия /у 3 больных/, колебания артериального давления /у 6 больных/; ЦНС - возбуждение /у 5 больных/, тремор конечностей /у 2 больных/, нарушение сна /у 4 больных/, головная боль /у 5 больных/. Уровень теофиллина в крови колебался от 22,0 до 35,5 мкг/мл. Тяжесть проявлений интоксикации коррелировала с уровнем концентрации теофиллина в крови. У 3 больных наблюдалась интеркуррентная вирусная респираторная инфекция на фоне длительного применения препаратов с

замедленным высвобождением теофиллина, у 2х больных - хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, у 2х больных - хроническая печеночная недостаточность, у 2х больных симптомы интоксикации развились после применения внутривенно азуфиллина для купирования острых приступов удушья на фоне длительного приема препаратов с замедленным высвобождением теофиллина. При умеренных проявлениях интоксикации, возникших на фоне острой вирусной инфекции у больных, длительно принимавших теофиллин, сочетанного приема других теофиллин-содержащих препаратов и лекарственных форм применили метод энтеросорбции /назначение внутрь активированного угля в дозе 15-20 г каждые 2 часа в течение 4-6 часов до полного купирования проявлений передозировки/. Концентрация теофиллина при этом снизилась на 31-52%, симптомы интоксикации полностью купированы.

У 2 больных с уровнем концентрации теофиллина 35,5 и 31,66 мкг/мл и выраженными проявлениями интоксикации теофиллином со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, ЦНС проведена экстренная гемосорбция. В течение первых 30-60 минут гемосорбции отмечается наиболее быстрое удаление теофиллина из крови / у 1 больной концентрация теофиллина через 60 минут уменьшилась от 35,5 мкг/мл до 20,4 мкг/мл, у 2 больного - от 31,66 до 15,29 мкг/мл /рис.3/. Затем наблюдалось уменьшение скорости изменений плазменной концентрации между входом и выходом гемоперфузионной колонки и уменьшение клиренса гемоперфузионного удаления со временем, что может указывать на насыщение колонки сорбентом. Небольшое увеличение концентрации теофиллина на выходе, отмеченное сразу после окончания гемосорбции у одной больной, указывает на феномен "rebound" /Russo M./. В ходе гемосорбции наблюдалось уменьшение частоты сердечно-сосудистых сокращений и пульса, купирование экстрасистолии, нормализовалось артериальное давление, прекратилась рвота, тремор, в течение суток уменьшилось возбуждение, нормализовался сон, ликвидированы другие симптомы интоксикации.

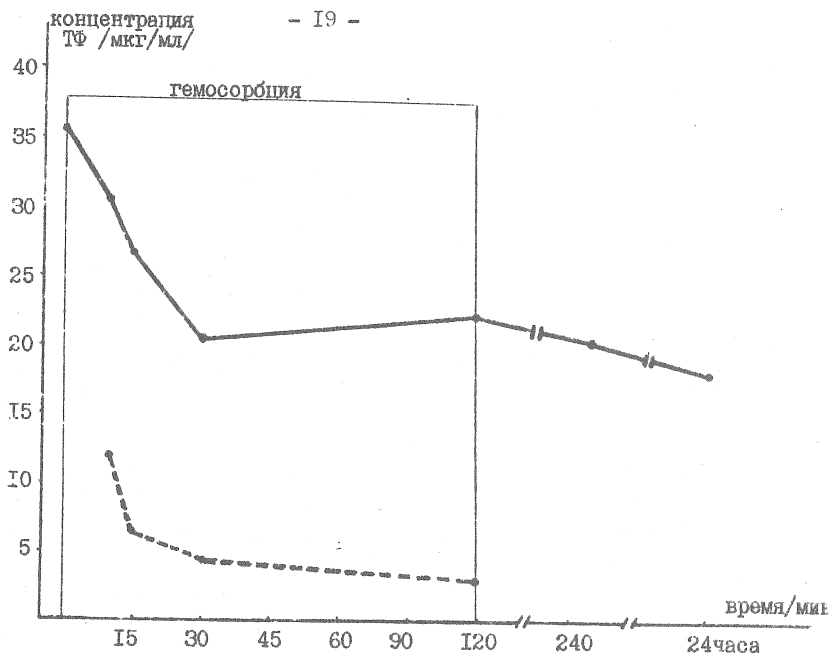


рис.3. График концентрации теофиллина в крови больной Б с интоксикацией теофиллином в ходе гемокорбодерфузии.

— — — — — линия притока крови к сорбенту
 - - - - - линия оттока крови от сорбента

Сочетанное применение гемосорбции и массивных доз эуфиллина использовано в лечении 12 больных средней степени тяжести и тяжелого течения бронхиальной астмы с необратимой и частично обратимой обструкцией, резистентных к традиционной фармакотерапии. После проведения однократной гемосорбции наблюдался выраженный клинический эффект, заключавшийся в исчезновении /у 9 больных/, снижении количества приступов /у 9 больных/, уменьшении потребности в ингаляционных бета-адреностимуляторах /у 8 больных/, увеличении продолжительности их бронхолитического действия.

Улучшение клинической картины заболевания подтверждает дина-

мика показателей ФВД: в первый день после гемосорбции прирост $ОФВ_1$ составил 19%, РСВ - 17,07%, уменьшение СДП - 45,83% /табл.2/. Максимальное увеличение показателей отмечается на 3-7 дни, при этом наблюдается достоверный рост показателей бронхиальной проходимости в ингаляционной пробе с беротеком.

Концентрация теофиллина в сыворотке крови больных до гемосорбции составила $7,83 \pm 3,23$ мкг/мл. В течение первых 30 минут, когда в артериальную магистраль вводился эуфиллин, после прохождения гранул сорбента сывороточная концентрация составила 1,42 мкг/мл. После проведения гемосорбции концентрация теофиллина в сыворотке крови больных составила $3,97 \pm 2,1$ мкг/мл, через 60 минут - $4,48 \pm 1,3$ мкг/мл, что существенно меньше концентраций, оказывающих терапевтический эффект.

Возможно, имеет значение и наблюдаемое в ходе гемосорбции с одновременным введением массивных доз эуфиллина увеличение концентрации препарата в эритроцитах /через 15 минут от начала гемосорбции рост концентрации теофиллина, измеренной в линии притока в эритроцитах больного, по сравнению с концентрацией до гемосорбции, составил $+60\Delta\%$, через 90 минут - около $+34\Delta\%$ /. По-видимому, эритроциты депонируют определенное количество препарата, в то время как часть теофиллина, оставшаяся в плазме, легко сорбируется гранулами сорбента. Кроме того, связь теофиллина с белком уменьшается в ходе гемосорбции /через 60-90 минут после начала гемосорбции уменьшение связи с белком по сравнению с исходной составило $-64\Delta\%$ / и увеличивается часть препарата, несвязанного с белком и фармакологически активного.

табл.2. Динамика показателей ФВД у больных бронхиальной астмой после проведения гемосорбции с одномоментным введением массивной дозы теофиллина в артериальную магистраль экстракорпорального контура /M ± m, n=12/.

показатель	после гемосорбции				
	до гемосорбции	1 день	3 день	7 день	30 день
ОФВ ₁ л	1,67±0,15	2,17±0,16 [*]	2,3±0,13 [*]	2,52±0,15 [*]	2,59±0,13 [*]
%от дол.	51±4,35	70±5,08 [*]	74±4,13 [*]	81,35±4,78 ^{**}	82,5±3,75 [*]
ФЖЕЛ л	3,25±0,18	3,55±0,19	3,63±0,18	4,17±0,19 [*]	3,96±0,2 [*]
%от дол.	84,05±3,95	91,25±3,77	93,25±2,9	107,25±2,4 [*]	101,6±2,64 [*]
ЖЕЛ л	3,47±0,21	4,21±0,29	4,36±0,24 [*]	4,57±0,24 [*]	4,3±0,19 [*]
%от дол.	89±3,88	103,87±5,63	107,5±5,9 [*]	112,37±5,7 [*]	110,75±2,2 [*]
ПСВ л/с	4,56±0,42	5,36±0,4	5,75±0,34 [*]	6,52±0,36 [*]	6,82±0,41 [*]
%от дол.	55,63±5,24	72,7±5,25 [*]	75,5±5,15 [*]	88,35±4,39 [*]	91,65±4,6 ^{**}
МОС ₇₅ л/с	1,79±0,18	3,22±0,39 [*]	3,49±0,37 ^{**}	3,83±0,4 ^{**}	3,64±0,4 ^{**}
%от дол.	23,38±2,49	48,35±6,25 [*]	51,6±6,03 ^{**}	57,55±6,73 ^{**}	54,25±6,41 ^{**}
МОС ₅₀ л/с	0,87±0,1	1,75±0,22 [*]	1,85±0,19 [*]	2,15±0,23 ^{**}	1,94±0,23 [*]
%от дол.	15,62±1,96	36,15±4,84 [*]	36,9±4,36 [*]	43,55±5,1 ^{**}	39,5±5,19 [*]
МОС ₂₅ л/с	0,43±0,05	0,66±0,07	0,68±0,07 [*]	0,88±0,1 [*]	0,82±0,09 [*]
%от дол.	15,75±1,98	28±2,83 [*]	29,1±3,21 [*]	35±4,36 [*]	34,75±4,36 [*]
СДП	7,82±1,64	6,39±0,91 [*]	6,01±0,66 [*]	4,73±0,57 ^{**}	4,82±0,89 ^{**}
%от дол.	255±53,49	209,17±29,3 [*]	165,9±21,2 [*]	154,29±18,7 ^{**}	156,29±29,1 ^{**}
СФП	0,059±0,01	0,065±0,012	0,128±0,03 [*]	0,103±0,02 [*]	0,105±0,02 [*]
%от дол.	61,87±12,09	75,57±12,3	114,37±23,8 [*]	106,0±17,3 [*]	108,6±28,4 [*]

* - p < 0,05

** - p < 0,01

ВЫВОДЫ

1. Однократное проведение гемосорбции больным бронхиальной астмой приводит к улучшению функционального состояния бронхиальной проходимости: в группе больных с начальной и умеренной степенью обструкции в первые 1-3 суток до полной нормализации показателей функции внешнего дыхания, у больных со значительной и резкой обструкцией - на 7 сутки тенденция к нормализации показателей /приближение к параметрам умеренной степени обструкции/. Продолжительность достигнутого в результате проведения однократной гемосорбции положительного клинического эффекта в течение года и более наблюдалось у 25% больных бронхиальной астмой.

2. Характер изменения функционального состояния и чувствительности бронхиального тонуса после однократного сеанса гемосорбции зависит от исходного состояния обратимости обструкции, определяемого пробой с бета-адреностимулятором. У больных с обратимой обструкцией достоверная положительная динамика показателей бронхиальной проходимости выявлялась в первые дни после гемосорбции с неизменной реакцией на бета-адреностимулятор в отличие от больных с необратимой и частично обратимой обструкцией, имеющих замедленный рост показателей функции внешнего дыхания и нарастание положительной реакции на бета-адреностимулятор. У больных с гиперреактивностью бронхиального тонуса достоверное увеличение показателей бронхиальной проходимости наблюдалось на 7-14 дни, сохранение, с тенденцией к снижению в 1 сутки, положительной реакции на бета-стимулятор.

3. Концентрация теофиллина в крови, оттекающей от гемосорбента приближается к нулю, что свидетельствует об удалении теофиллина из крови при прохождении её через гранулы сорбента в ходе гемоперфузии через активированный уголь.

4. При проведении гемосорбции на активированных углях наблюдается уменьшение связи теофиллина с белком на 45%, что повышает эффективность экстракорпорального удаления теофиллина из крови.

5. Проведение больным бронхиальной астмой со значительной бронхиальной обструкцией, резистентных к традиционной фармакотерапии однократной гемосорбции через 2 часа после внутривенного введения индивидуальной расчетной дозы эуфиллина отчетливо улучшает клиническую эффективность терапии бронхиальной астмы, несмотря на наблюдаемую тенденцию к ускорению элиминации теофиллина.

6. Интоксикация при лечении высокими дозами теофиллина развивается за счет высокой степени концентрирования препарата в биологических жидкостях. Применение гемосорбции активно удаляет теофиллин не только из плазмы крови, но и из тканевых депо, купирует симптомы интоксикации теофиллином.

7. У больных с тяжелым течением бронхиальной астмы и резистентностью к лекарственной терапии проведение гемосорбции с одномоментным введением в артериальную магистраль экстракорпорального контура массивных доз теофиллина позволяет достичь оптимального терапевтического эффекта.

П Р А К Т И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

1. Клиническая эффективность гемосорбции при включении в комплекс лечебных мероприятий повышается у больных атопической и инфекционно-аллергической бронхиальной астмой при отсутствии обострения ХНЗЛ или активного инфекционного процесса в бронхолегочной системе.

2. Достоверное снижение реакции бронхиального тонуса на бета-адреностимуляцию при систематическом контроле за функциональным состоянием бронхиальной обструкции является показанием к проведению гемосорбции.

3. Целесообразно проведение повторных сеансов гемосорбции через 6-12 месяцев после первой с целью продления или удержания достигнутой клинической ремиссии. Показанием к проведению повторных процедур при обострении заболевания является хороший клинический эффект первой процедуры.

4. При симптомах тяжелой интоксикации теофиллином методом выбора является гемоперфузия через активированный уголь, скорость её должна быть не менее 120-150 мл/мин. При симптомах интоксикации теофиллином легкой и умеренной степени выраженности показано использование энтеросорбции с приемом внутрь активированного угля в дозе 15-20 г каждые 2 часа в течение 4-6 часов.

5. Сочетанное проведение гемосорбции и массивных доз теофиллина является альтернативным методом в лечении больных бронхиальной астмой тяжелого и средней степени тяжести течения, особенно у лиц с необратимой или частично обратимой обструкцией дыхательных путей, резистентных к терапии бета-адреностимуляторами, теофиллином, глюкокортикоидами. Для этого в артериальную магистраль экстракорпорального контура одномоментно с гемоперфузией в течение первых 30 минут капельно вводится 40 мл 2,4% раствора эуфиллина на 400 мл физиологического раствора, скорость гемоперфузии - 50-70 мл/мин.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние гемосорбции на фармакокинетику и фармакодинамику теофиллина у больных бронхиальной астмой. Тезисы докладов VI Всесоюзного съезда фармакологов, октябрь 1988, Ташкент, стр.124. Соавторы: Евсеев Н.Г., Боговский Б.П., Горчаков В.Д., Трескунов В.К.

2. Индивидуализированное дозирование теофиллина у больных с бронхообструктивным синдромом. Там же, стр.404. Соавторы: Цой А.Н., Боговский Б.П., Стефаду Е.Г., Абросимов А.Г.

3. Терапия массивными дозами теофиллина в сочетании с проведением гемосорбции в лечении больных бронхиальной астмой. Конференция пульмонологов "Лечение, неотложная помощь, профилактика неспецифических заболеваний легких", октябрь 1988, Саратов, стр.29. Соавторы: Боговский Б.П., Дидковский Н.А.

4. Фармакотерапия глюкокортикоидными гормонами и препаратами теофиллина в сочетании с гемосорбцией для лечения бронхиальной астмы. Методические рекомендации для врачей аллергологов и пульмонологов, М., 1988. Соавторы: Евсеев Н.Г., Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Боговский Б.П.

5. Влияние гемосорбции на фармакокинетику теофиллина. Здоровоохранение Белоруссии, №4, 1989, стр.66-68. Соавторы: Евсеев Н.Г., Горчаков В.Д., Дидковский Н.А., Трескунов В.К., Боговский Б.П.

6. Фармакодинамические эффекты и динамика концентрации теофиллина при различных режимах дозирования теофиллина. Советская медицина, №7, 1989, стр.76-78. Соавторы: Цой А.Н., Семенова Л.Г., Боговский Б.П.

7. Математическое моделирование гемосорбционного извлечения теофиллина из крови у больных бронхиальной астмой. Тезисы международной конференции "Количественные методы в пульмонологии", Москва, 1989, стр.71-72. Соавторы: Лопухин Ю.М., Горчаков В.Д., Дидковский Н.А., Евсеев Н.Г.

8. Влияние гемосорбции на состояние бронхиальной проходимости у больных бронхиальной астмой. Материалы научно-практической конференции "Актуальные проблемы клинической фармакологии", ВНИИМИ МЗ СССР № 16369 З.О.И.1989, МРЖ, разд.22, №5, 1989. Соавторы: Семенова Л.Г., Антоновский Ю.А.

9. Влияние гемосорбции на фармакокинетику массивных доз теофиллина при бронхиальной астме. Советская медицина, №9, 1989, стр.26-28. Соавторы: Евсеев Н.Г., Горчаков В.Д., Дидковский Н.А., Трескунов В.К.

10. Клиническая фармакология нового отечественного препарата теопак. Терапевтический архив, №1, 1990, стр.67-70. Соавторы: Кукес В.Г., Цой А.Н., Стефалу Е.Г., Гнеушев Е.Т.

11. Влияние гемосорбции на бронхиальную проходимость у больных бронхиальной астмой. Тезисы докладов XV конференции по клини-

ческой фармакологии с международным участием, июнь 1990, Волгоград, стр.27-28.

12. Сравнительное изучение гемосорбции, плазмафереза и активированного угля для лечения теофиллиновой интоксикации. Там же, стр.69-70. Соавторы: Кукес В.Г., Боговский Б.П., Стефаду Е.Г., Семенова Л.Г.

13. Сравнительное изучение методов активного удаления теофиллина. Тезисы докладов XI международного конгресса по фармакологии, Европейский журнал фармакологии, июль 1990, т.183, №6, стр.2373. Соавторы: Кукес В.Г., Цой А.Н., Боговский Б.П., Стефаду Е.Г.

14. Сравнительное изучение фармакокинетики пероральных препаратов теофиллина. Фармакология и токсикология, №5, 1990, стр.39-42. Соавторы: Цой А.Н., Рчеушев Е.Т., Майорова Е.М., Кукес В.Г.

15. Изучение зависимости доза-концентрация при различных режимах дозирования препаратов теофиллина. Терапевтический архив, №9, 1990, стр.22-25. Соавторы: Цой А.Н., Боговский Б.П., Кушкенбаева Б.Е., Кукес В.Г.

16. Сопоставление клинической эффективности и концентрации при длительной терапии пролонгированными препаратами теофиллина. Клиническая медицина, №9, 1990, стр. 72-75. Соавторы: Цой А.Н., Боговский Б.П., Семенова Л.Г., Мидашева Л.К.

17. Индивидуализированная терапия больных с затяжными приступами бронхиальной астмы препаратами теофиллина. Советская медицина, №6, 1990, стр. 77- 81. Соавторы: Цой А.Н., Боговский Б.П., Семенова Л.Г., Антоновский Ю.А., Мошин А.С.

18. Режим дозирования простых и пролонгированных препаратов теофиллина у больных бронхиальной астмой, Тезисы I Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания, октябрь 1990, Киев, №710. Соавторы: Цой А.Н., Кукес В.Г., Боговский Б.П.

Подписано к печати 3.10.90. Формат 60x84 I/16.
Усл. печ.л. 1,4 Тираж 100 экз. Бесплатно. Заказ 4048
ППП БелНИИТИ. 220004, Минск, пр. Машерова, 23.

e

e

e

Бесплатно.