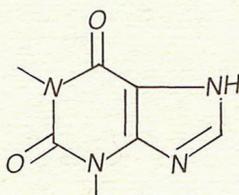


К.М.Фарзтдинов, Ф.С.Зарудий

## ТЕОФИЛЛИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

Башкирский государственный медицинский институт, Институт органической химии  
УНЦ РАН, г.Уфа

Теofilлин является по химической структуре 1,3-диметилксантином, близким к кофеину и теобромину. Этот алкалоид сейчас получают синтетическим путем, но впервые в чистом виде он был выделен из листьев чая [18].



Теofilлин

В последние годы наблюдается возрождение интереса к терапевтическому использованию препаратов теofilлина благодаря появлению новых данных о биохимической основе его действия и фармакокинетических свойствах, созданию пролонгированных лекарственных форм и высокочувствительных методов определения теofilлина в крови.

## Фармакологическая активность

Теofilлин обладает широким спектром фармакологической активности, но наиболее ценным, с терапевтической точки зрения, является его многостороннее влияние на дыхательную систему.

Восстановление нарушенной вентиляционной функции легких при введении теofilлина происходит в основном благодаря возбуждению дыхательного центра, стимуляции ретикулярной активирующей системы [18,27,82], увеличению дыхательной реакции на гипоксию [120], усилению сократимости дыхательных мышц и снижению их утомления [28,92], расслаблению гладких мышц и расширению вследствие этого крупных и мелких дыхательных путей [104,111,122].

Значительный вклад в благоприятный эффект на дыхание вносит противовоспалительное действие теofilлина: он стабилизирует барьерные свойства эпителия воздушных путей и стенок микрососудов, предотвращает активацию полиморфно-ядерных лейкоцитов, снижает высвобождение клеточных и плазменных медиаторов, уменьшает экссудацию плазмы в воздушные пути, снижает проникновение ингалируемых макромолекул через эпителий легких [51,100,105].

Кроме того, теofilлин усиливает синтез сурфактанта [27] и мукоцилиарный клиренс в легких [133].

Теofilлин обладает иммуномодулирующим действием. В малых дозах (0,5—2 мг/кг) он способен стимулировать клеточный иммунитет, существенно не влияя на антителообразование, а при увеличении дозы — подавлять иммунитет [6,16,25]. Иммуносупрессивное действие реализуется, по-видимому, через стимуляцию генерации и активности Т-супрессоров, нарушение макрофагального контроля антителогенеза, угнетение процессов межклеточной кооперации в системе Т—В-лимфоциты [20,54].

Немаловажное значение имеет выраженное влияние на гемодинамику: теofilлин уменьшает системное и легочное сосудистое сопротивление, снижает постнагрузку, увеличивает сократимость левого и правого желудочков сердца [92,101]. Теofilлин также снижает агрегацию тромбоцитов [14].

Помимо дыхательного центра, теofilлин возбуждает и другие жизненно важные центры продолговатого мозга,

кору головного мозга, средний и спинной мозг [18, 104].

Теofilлин проявляет диуретическое действие, к которому, однако, быстро развивается толерантность [18,120,122]. Изменение диуреза обусловлено увеличением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, снижением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек.

Под влиянием теofilлина могут снижаться тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и перистальтика, увеличиваться кислотность и объем желудочной секреции [106].

Метаболические и гормональные эффекты теofilлина заключаются в усилении выброса катехоламинов, увеличении потребления кислорода тканями, подъеме уровня глюкозы и свободных жирных кислот в плазме крови [17,27,41].

## Биохимический механизм действия

Фармакологические эффекты теofilлина являются следствием сложного, многокомпонентного и во многом еще не ясного взаимодействия различных его биохимических эффектов.

Считается, что наибольшее значение имеет способность теofilлина увеличивать уровень цАМФ и изменять содержание ионизированного кальция в клетке [122]. На инозитолфосфатную систему теofilлин не оказывает существенного влияния [29].

Изменение теofilлином содержания цАМФ в клетках происходит прежде всего в результате конкурентной, но неизбирательной блокады аденозиновых рецепторов, сопряженных с аденилатциклазой [12]. Выделяют два типа рецепторов по чувствительности к синтетическим аналогам аденозина: А1-рецепторы — преимущественно возбуждаемые N<sup>6</sup>-фенилизопропил-аденозином, опосредующие ингибирование аденилатциклазы и снижение уровня цАМФ; А2-рецепторы — преимущественно возбуждаемые 5N-этилкарбоксамидоаденозином, опосредующие активацию аденилатциклазы и увеличение уровня цАМФ [7,69].

Увеличение уровня цАМФ может быть следствием конкурентного, неизбирательного ингибирования теofilлином всех изоформ фосфодиэстераз, ферментов, гидролизующих цАМФ [95], но в связи с тем, что для значительного снижения активности этих ферментов необходимы концентрации теofilлина, в 5 раз превышающие терапевтические, некоторые авторы считают этот механизм лишь дополнительным к аденозиновому [12].

Содержание ионизированного кальция в клетках гладких мышц под влиянием теofilлина снижается, как в результате увеличения уровня цАМФ, так и независимо от цАМФ — за счет перераспределения кальция и усиления его депонирования в митохондриях [78]. В клетках с развитым саркоплазматическим ретикуломом (миокард, поперечнополосатые мышцы) теofilлин увеличивает уровень кальция, высвобождая его из этого внутриклеточного депо [139], а также стимулирует медленный входящий ток кальция в клетку [28,79].

Роль указанных механизмов в реализации фармакологических эффектов теofilлина окончательно не установлена. Это касается и влияния его на дыхание.

Известно, что аденозин при введении в желудочки мозга подавляет дыхание [49]. Аналогично действует цАМФ [31]. При внутривенном введении аденозин стимулирует дыхание, действуя как медиатор гипоксии на А2-рецепторы каротидной зоны [56]. Теofilлин предотвращает все эффекты аденозина. С одной стороны, более сильный антагонист аденозиновых рецепторов, но более слабый ингибитор фосфодиэстеразы — 8-фенилтеofilлин — не оказывает стимулирующего действия на дыхание, хотя

## Влияние некоторых лекарственных средств и заболеваний на клиренс теофиллина

Увеличивают	Уменьшают	Не изменяют
Барбитураты [72]	Азатиоприн [123]	Амоксициллин [72]
Бенздиазепины [131]	Аллопуринол [72]	Ампициллин [43]
Дифенин [72]	Анаболические стероиды [123]	Атенолол [47]
Зиксорин [124]	l-аспарагиназа [123]	Доксициклин [72]
Изадрин [72]	Верапамил [131]	Иозамицин [72]
Морицизин [131]	Дилтиазем [131]	Кетоконазол [65]
Тербуталин [58]	Изониазид [123]	Кортикостероиды [72]
Фелодипин [131]	Кофеин [68]	Котримоксазол [72]
	Левомецетин [123]	Ломефлоксацин [85]
Гипертиреоз [71]	Линкомицин [34]	Меквитазин [63]
Курение [72]	Мексилетин [57]	Метопролол [72]
Муковисцидоз [71]	Метилдофа [123]	Метронидазол [26]
	Метотрексат [123]	Недолол [47]
	Меркаптопурин [123]	Орципреналин [72]
	Морфин [114]	Пикумаст [137]
	Нифедипин [131]	Пинацидил [99]
	Норфлоксацин [116]	Пирензепин [118]
	Оральные контрацептивы [72]	Пироксикам [91]
	Офлоксацин [116]	Понсиномицин [48]
	Парацетамол [123]	Репиринаст [125]
	Пропранолол [72]	Риопростил [84]
	Ранитидин [72]	Сульбактам [43]
	Рифампицин [72]	Темафлоксацин [115]
	Тролеандомицин [72]	Темеластин [45]
	Фторотан [123]	Терфенадин [89]
	Циклофосфамид [123]	Тетрациклин [72]
	Циметидин [72]	Фамотидин [87]
	Ципрофлоксацин [116]	Флероксацин [102]
	Эноксацин [116]	Флозехинан [74]
	Эритромицин [72]	Фуросемид [70]
		Цефаклор [72]
	Болезни печени [72]	Цефалексин [107]
	Вирусная инфекция [71]	Цефоницид [42]
	Гипотиреоз [71]	
	Сердечная недостаточность [71]	

предотвращает его снижение аденозином [67]. С другой стороны, введение ингибитора фосфодиэстеразы нексантинового ряда ролипрама оказывает действие, аналогичное теофиллину [67], тогда как энпрофиллин — производное теофиллина, не блокирующее аденозиновые рецепторы, но сильнее ингибирующее фосфодиэстеразу — не обладает стимулирующим дыханием действием [106].

Предполагают, что аденозин является специфическим бронхоконстриктором, поскольку во время бронхоспазма увеличивается его содержание в крови, а ингаляции аденозин вызывают бронхоспазм у больных бронхиальной астмой, но не у здоровых людей [66,108]. В экспериментах *in vitro* показано, что аденозин оказывает двухфазное действие на гладкие мышцы и тучные клетки воздушных путей: в низких концентрациях аденозин сокращает гладкие мышцы трахеи и потенцирует высвобождение гистамина и лейкотриенов из тучных клеток, а в высоких — расслабляет гладкие мышцы и ингибирует высвобождение медиаторов [53,103]. Считают, что в первом случае активируются А1-рецепторы, либо рецепторы, чувствительные к 5N-этилкарбоксамидоаденозину, но не сопряженные с аденилатциклазой, либо рецепторы неизвестного пока подтипа, а во втором случае — А2-рецепторы [55,103]. Высказано предположение, что при бронхиальной астме имеется дисбаланс аденозиновых рецепторов, аналогичный адренергическому дисбалансу, с преобладанием рецепторов, реализующих бронхоконстрикторное действие аденозина [66]. Не исключено, что теофиллин способен восстанавливать нарушенное соотношение указанных рецепторов.

Несмотря на то, что теофиллин в терапевтических концентрациях мало изменяет нормальный уровень циклических нуклеотидов,

показано, что этот препарат в терапевтической дозе у больных бронхиальной астмой снижает повышенную в период приступа активность фосфодиэстеразы и увеличивает пониженный уровень цАМФ [25]. Поскольку активность фосфодиэстеразы повышена, то даже небольшое (5—20%) ее ингибирование может привести к значительному подъему уровня цАМФ [100]. Кроме того, существует достоверная корреляция в ряду производных ксантина между ингибирующей фосфодиэстеразу цАМФ и бронхолитической активностью [127], тогда как такой корреляции с антиаденозиновой активностью не наблюдается [76].

Высокая бронхолитическая активность и меньшие побочные эффекты энпрофиллина и доксофиллина, производных теофиллина, практически не блокирующих аденозиновые рецепторы, позволили ряду исследователей утверждать, что антиаденозиновое действие обуславливает только побочные эффекты теофиллина, а истинный механизм бронхолитического действия теофиллина неизвестен [46,104,106].

#### Фармакокинетика

Теофиллин быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта при введении его в виде растворов внутрь и ректально или быстрорастворяющихся таблеток внутрь [18,33]. Некоторые лекарства, например альмагель [19] и фелодипин [39], могут снижать всасывание теофиллина. Всасывание из ректальных суппозиториях — нестабильное и неполное [18]. Биодоступность и скорость всасывания препаратов теофиллина с замедленным высвобождением сильно варьирует в зависимости от технологии,

обеспечивающей длительность высвобождения, pH среды, наличия пищи и ее объема, функционального состояния желудочно-кишечного тракта [75,88]. В частности, биодоступность препарата теопэк чувствительна к объему среды растворения, поэтому теопэк рекомендуют запивать водой объемом не менее 250 мл [23]. Высвобождение теофиллина из препаратов теопэк [23] и Theolair («Riker», США) [64] является pH-зависимым и повышается при увеличении pH.

Пища не изменяет биодоступность, но несколько снижает скорость всасывания таких препаратов, как Slo-Bid («Roger», США), Somophyllin-CRT и Somophyllin-12 («Graham Laboratories», США), Theobid Duracap («K-V Laboratories», США), Theo-Dur («Key Pharmaceuticals», США), Theolair-SR («Riker», США) [64]. Биодоступность и скорость всасывания капсул Theo-Dur Sprinkle («Key Pharmaceuticals», США) под влиянием пищи снижается. Увеличение биодоступности, но снижение скорости всасывания пищи вызывает у препаратов Theograd («Abbot Laboratories», США) и Uniphil («Purdue Frederick», США). Оба параметра увеличиваются под влиянием пищи у Theo-24 («Searle», США) [64].

Пик плазменной концентрации достигается в течение 1,5—2 часов после приема обычных таблеток, а замедленных форм высвобождения — обычно через 4—6 часов после приема [59]. После всасывания 35% теофиллина обратимо связывается с белками плазмы [128]. Теофиллин быстро распределяется во всех тканях, объем распределения составляет около 0,5 (0,3 : 0,7) л/кг веса тела [134]. Концентрация лекарства в слюне составляет около 60%, в плаценте — 70—80%, в спинномозговой жидкости — около 60%, в грудном молоке — около 80% от уровня теофиллина в плазме [34].

Метаболизм теофиллина зависит от активности по крайней мере двух изоферментов цитохрома P-450, обеспечивающих деметилирование и C<sub>8</sub>-гидроксигирование [93]. У взрослых 90% теофиллина метаболизируется следующим образом: 45—55% — до 1,3-диметилмочевой кислоты, 15—20% — до 3-метилксантина и 20—25% — до 1-метилмочевой кислоты; 10% лекарства остается неизмененным [113]. У новорожденных и грудных детей до 20% теофиллина метаболизируется в кофеин, обладающий, в отличие от других метаболитов, фармакологической активностью [33]. У взрослых этот путь незначителен. Выводится теофиллин и его метаболиты в основном почками, частично с калом.

Период полужизни колеблется от 2 до 16 часов. У здоровых и некурящих он составляет в среднем 8 часов, у детей — 4 часа, у курящих взрослых — 4 часа [135], у недоношенных новорожденных до 30 часов [110]. Некоторые лекарства и сопутствующие заболевания могут изменять клиренс теофиллина и требовать коррекции дозы (таблица).

У большинства людей фармакокинетика теофиллина описывается линейными моделями, но у некоторых она может быть нелинейной, зависящей от вариабельности генетических, физиологических и окружающих факторов [109]. Наиболее важными источниками нелинейности являются зависимость от времени почечный клиренс и насыщаемый метаболизм теофиллина по пути N<sub>1</sub>-деметиличирования [86]. Находящийся под генетическим контролем полиморфизм метаболизма теофиллина близок к полиморфизму метаболизма антипирина, но отличается от такового дебризохина и спартеина [132].

### Препараты теофиллина

Теофиллин выпускается в виде основания — в порошке, таблетках, свечах, и в виде этилендиаминовой соли — в таблетках и растворах для инъекций (эуфиллин, аминофиллин). При расчете терапевтических доз следует помнить, что эуфиллин содержит лишь 80% теофиллина.

Значительным достижением в терапии препаратами теофиллина явилось создание лекарственных форм с замедленным высвобождением [24]. Наиболее стабильное поддержание концентрации теофиллина в крови обеспечивают препараты неотеопэк [11], Theo-Dur («Key Pharmaceuticals», США) [64], Euphilong («Byk Gulden», ФРГ) [121], ретафиллин («Orion Pharmaceutica», Финляндия) [10].

Фармакокинетические профили разных пролонгированных форм теофиллина сильно варьируют, что вместе с достаточно узким терапевтическим индексом затрудняет взаимозамену. Больным не следует самостоятельно, без консультации с лечащим врачом, менять препарат. Неоценимую помощь врачу в выборе оптимального препарата и режима лечения, в осуществлении лекарственного мониторинга может оказывать клинический фармацевт [36], однако в нашей стране, к сожалению, клиническая фармация еще не получила должного развития.

## Терапевтическое применение

В клинике теофиллин применяется в основном для лечения бронхиальной астмы и других неспецифических заболеваний легких, для лечения апноэ. Ранее теофиллин широко использовали как мочегонное средство, но в настоящее время его применяют лишь для усиления действия других диуретиков [120].

### Бронхиальная астма

Основная терапевтическая стратегия — достижение и поддержание средней концентрации теофиллина в плазме крови около 10 мг/л с учетом переносимости и контроля симптомов болезни [34,135], хотя у части больных хорошей контроль астмы достигается при концентрациях менее 10 мг/л [52].

Для лечения острого бронхоспазма и астматического статуса теофиллин вводят внутривенно. Нагрузочная доза — 5 мг/кг (6 мг/кг эуфиллина) — вводится в течение 20—40 минут. При отсутствии желаемого эффекта и признаков токсичности возможно введение дополнительно 3 мг/кг эуфиллина [110]. Нагрузочная доза может быть определена из расчета: на каждый мг/л теофиллина плазмы необходимо 0,5 мг/кг нагрузочной дозы. Определение концентрации лекарства в плазме через 30 минут после нагрузки позволяет определить необходимость дополнительной дозы и является основой для контроля концентрации при дальнейшей поддерживающей терапии.

Поддерживающая терапия может быть продолжена при инфузии теофиллина в дозе 0,8 мг/кг/час (1,0 эуфиллина) для детей в возрасте 1—9 лет, 0,6 мг/кг/час (0,8 эуфиллина) для детей от 9 до 16 лет и 0,4 мг/кг/час (0,5 эуфиллина) для некурящих взрослых, 0,6 мг/кг/час (0,8 эуфиллина) для курящих [110]. Доза для детей первого года жизни может быть рассчитана по формуле (0,008 x возраст в неделях + 0,22) мг/кг/час [134].

Расчет дозы иногда производят по специальным номограммам [73]. У пациентов с сердечной недостаточностью или заболеваниями печени рассчитанные дозы должны быть уменьшены наполовину.

Перевод больных на пероральный прием пролонгированных препаратов теофиллина должен быть начат непосредственно после окончания внутривенного введения в адекватных дозах, причем целесообразно уменьшить рассчитанную дозу на 20% в первые три дня с последующей ее коррекцией [22].

При лечении хронической астмы хорошо апробирован следующий режим введения препаратов теофиллина внутрь с постепенным доведением дозы до терапевтической на основе результатов определения концентрации лекарства в плазме крови [135] (схема).

Метод ступенчатого повышения суточной дозы используется также для индивидуализации эуфиллинотерапии у детей с упорно рецидивирующей бронхиальной астмой [3].

Для детей первого года жизни максимальные суточные дозы теофиллина могут быть ориентировочно определены с помощью эмпирической формулы: (0,3 x возраст в неделях + 8) мг/кг/день [97].

У пациентов со значительными колебаниями концентрации теофиллина при приеме пролонгированных форм рациональным является снижение интервала между приемами с 12—24 часов до 6—8 часов с сохранением суточной дозы [59].

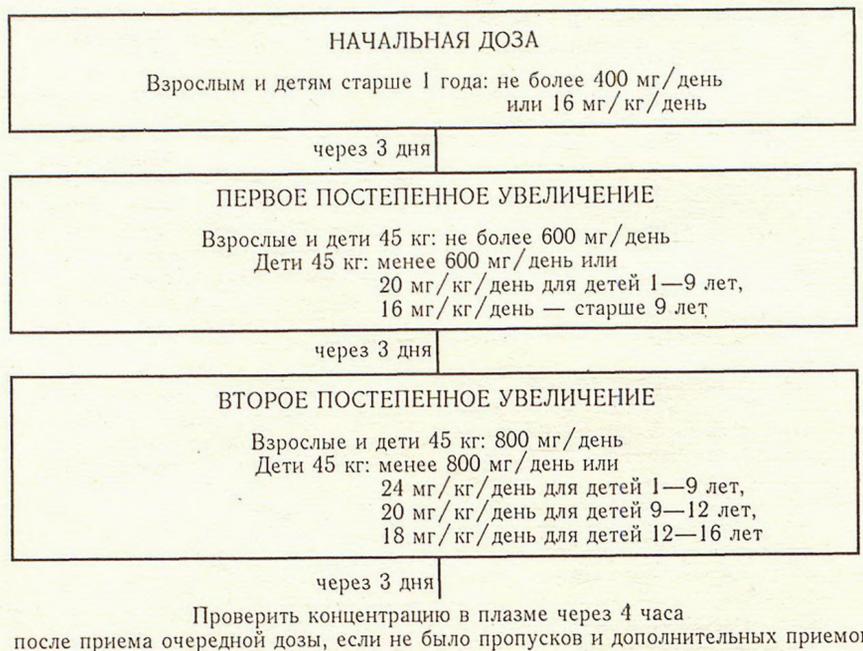
При невозможности в повседневной поликлинической практике определять концентрацию теофиллина в плазме рекомендуют назначать пролонгированные препараты взрослым начиная с очень небольшой дозы (100—150 мг/день), постепенно увеличивая ее до 200—450, но не более 600 мг/день [5].

Теофиллин часто используют вместе с другими бронхолитическими средствами. Сочетание теофиллина с β-адреномиметиками обеспечивает аддитивный терапевтический эффект [9,110], однако у больных с сопутствующими нарушениями сердечно-сосудистой системы могут усиливаться и побочные эффекты: тахикардия, гипокалиемия, гипергликемия [98]. Комбинация с кетотифеном [136] или холинолитиками [80] также дает аддитивный эффект, но в отличие от предыдущего сочетания позволяет уменьшить побочные эффекты теофиллина. Увеличение эффективности теофиллина может быть достигнуто введением α-адреноблокаторов, например тропafenа или фентоламина [8].

### Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ)

Теофиллин при лечении больных ХНЗЛ применяют вместе с кортикостероидами и β-адреномиметиками в дозах, как при бронхиальной астме, хотя нет еще ясности в мнениях об оптимальной дозе [120,130].

Установление оптимальной дозы теofilлина у амбулаторных больных. (У тучных людей следует использовать для расчетов идеальный вес) (по Weinberger M., Hendeles L., 1986)



Концентрация теofilлина мг/л	УКАЗАНИЯ
10—12	Поддерживать дозу при переносимости. Проверять концентрацию теofilлина в плазме с интервалом 6—12 месяцев.
20—25	Снизить дозу не менее чем на 10%
25—30	Пропустить очередную дозу и уменьшить последующие не менее чем на 25%
более 30	Пропустить две очередные дозы, уменьшить последующие на 50% и проверить концентрацию теofilлина для решения о дальнейшем уточнении дозы.
7,5—10	Увеличить дозу на 25% при переносимости.
менее 7,5	Увеличить дозу на 25% и проверить концентрацию теofilлина в плазме для решения о дальнейшем уточнении дозы.
<b>Примечание.</b>	Звездочка — уточнение дозы и более раннее определение концентрации может быть необходимо при наличии сопутствующих заболеваний или взаимодействия с лекарствами.

### Апноэ

Удовлетворительный эффект при апноэ недоношенных новорожденных наблюдается при концентрации теofilлина в плазме 3—5 мг/л, что достигается нагрузочной дозой 2,5—5 мг/кг и поддержанием ее на уровне 2 мг/кг/день [27,110]. Хотя не обнаружено существенного влияния теofilлина на развитие детей, длительность лечения должна быть как можно меньше, обычно — несколько недель.

Теofilлин уменьшает частоту апноэ и периодического дыхания у доношенных новорожденных в дозах 6—12 мг/кг/день (6—9 мг/л плазмы) [110].

### Хронофармакология теofilлина

Ночью средняя концентрация теofilлина ниже, чем днем, поскольку снижена его абсорбция [30]. Кроме того, ночью у большинства больных усиливаются нарушения дыхания, что связывают со снижением концентрации в крови кортизола и адреналина, увеличением содержания гистамина, усилением реактивности воздушных путей на гистамин и ацетилхолин, подъемом тонуса парасимпатической и снижением тонуса симпатической нервной системы [21,30]. Учитывая эти данные, предложены следующие режимы приема теofilлина, адаптированные к циркадным ритмам: прием равных доз в 12 и 20 часов; прием неравных доз в 7 и 19 часов (вечерняя доза составляет 2/3 суточной); однократный прием пролонгированных форм только вечером [60].

### Побочные эффекты теofilлина

Для проявления терапевтического эффекта необходимо создание концентрации теofilлина в плазме 5—20 мг/л [135]. В этом диапазоне бронхорасширяющий эффект пропорционален концентрации. Увеличение концентрации свыше 20—30 мг/л при передозировке или одновременном приеме лекарств, снижающих клиренс теofilлина, приводит к появлению нежелательных и токсических эффектов, которые могут наблюдаться у отдельных особенно чувствительных больных уже при 15 мг/л [34]. К нежелательным эффектам, помимо раздражения слизистой желудка при приеме непокрытых таблеток, относятся возбуждение, головная боль, бессонница, тахикардия, тошнота, рвота, тремор [18,50,61]. Особенно опасными для жизни являются аритмогенные и судорожные эффекты теofilлина [119].

Теofilлин может усиливать симптомы желудочно-пищеводного рефлюкса у больных, хотя он не вызывает его развития у здоровых [32,106]. При длительном введении теofilлина может снижаться содержание пиридоксальфосфата в крови [129]. Возникающий дефицит восполняют дополнительным назначением витамина В<sub>6</sub> по 10 мг ежедневно.

Эуфиллин (этилендиаминовая соль теofilлина) иногда вызывает аллергические реакции, обусловленные наличием этилендиамина [96].

### Лечение отравлений

При острой интоксикации теofilлином для предотвращения или снижения всасывания из кишечника вводят 50—100 г активи-

рованного угля внутрь вместе с 75—100 мл 70% раствора сорбитола, а для удаления теофиллина из крови вводят внутрь каждые два часа по 20 г активированного угля [61]. Из экстракорпоральных методов наиболее эффективным является гемоперфузия на колонке с активированным углем [81].

По показаниям вводят антиаритмические средства (пропранолол, верапамил, лидокаин), противосудорожные препараты (дифенин, фенобарбитал, диазепам), а также препараты калия [50].

Несмотря на наличие некоторого ослабления токсических эффектов при инфузии 0,5% раствора аденозина в дозе 40—80 мкг/кг/мин, авторы не рекомендуют использовать аденозин для лечения отравлений теофиллином [94].

### Определение концентрации теофиллина

В настоящее время используется несколько методов определения теофиллина.

Спектрофотометрический метод — дешев, прост, доступен, однако недостаточно специфичен [2]. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) из всех методов обеспечивает наиболее точное определение концентрации теофиллина [13]. Кроме того, этот метод высокоспецифичен, быстр и высокопроизводителен.

Широко используются удобные, обеспечивающие высокую точность иммуноферментные системы EMIT (Syva, Palo Alto) [1]. Применяются также наборы Seralyzer («Ames»), Kodak DT-60 и Kodak ectachem 700XR («Kodak») и другие. Разработана отечественная иммуноферментная тест-система во ВНИИ биотехнологии [4]. Иммуноферментные методы по сравнению с ВЭЖХ могут давать завышенные результаты при определении токсических концентраций теофиллина [1,90]. Созданы высокоавтоматизированные, но дорогие анализаторы типа TD<sub>x</sub> («Abbott») на основе иммунофлюоресцентного метода [1].

В отличие от указанных систем, применение метода иммуноферментной хроматографии, например индикаторных полосок Acculevel («Syntex Medical Diagnostics»), требует минимального оборудования и квалификации. Метод относительно точен и воспроизводим. Для проведения анализа достаточно капиллярной крови из пальца — определение можно проводить непосредственно в кабинете врача или даже обучить самих пациентов [59].

Радиоиммунологические и газохроматографические методы не получили широкого распространения.

Время взятия проб для анализа зависит от препарата: для быстрорастворимых таблеток и растворов внутрь — через 1—2 часа после приема, для медленно высвобождающих форм — через 4—6 часов после приема (время достижения максимальной концентрации теофиллина в плазме крови) [59].

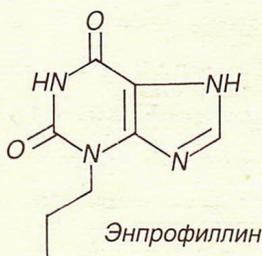
Помимо определения концентрации теофиллина в плазме крови, для контроля режима дозирования применяют определение в слюне [13]. Особенно перспективен этот неинвазивный метод контроля у детей [126].

### Производные теофиллина

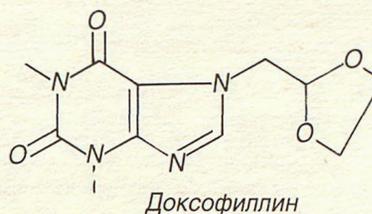
К настоящему времени получено несколько производных теофиллина. Они, хотя и применяются в клинической практике, не сумели полностью его вытеснить.



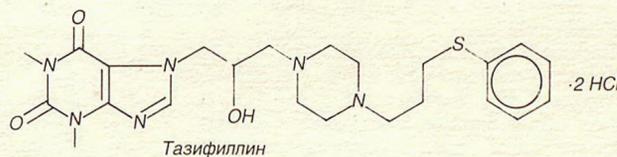
Одним из наиболее старых производных теофиллина является дипрофиллин, менее токсичное, но и менее активное бронхолитическое средство. Применяется в дозах по 200—500 мг три — четыре раза в день внутрь или по 125—250 мг внутривенно [15].



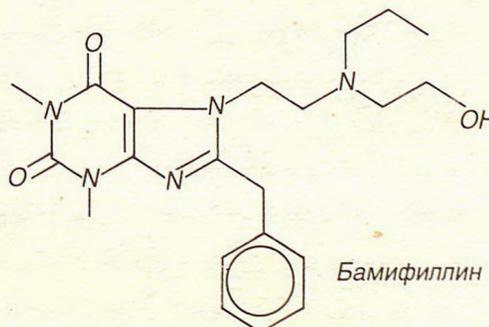
Новый бронхолитик энпрофиллин («AB Draco», Швеция) отличается отсутствием ряда побочных эффектов, присущих теофиллину. Превосходя теофиллин в три раза по бронхолитической активности, он не оказывает диуретического и судорожного действия, хотя также может вызывать головные боли и тошноту [44,106]. Указанные свойства объясняют более низким сродством энпрофиллина к аденозиновым рецепторам, большей ингибирующей фосфодиэстеразу активностью, меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер [106,127]. Энпрофиллин выводится в практически неизменном виде почками, период его полуэлиминации составляет всего 2 часа [38,44]. Применяют внутрь в дозах 300—450 мг два раза в день. Для снятия приступа бронхиальной астмы вводят энпрофиллин внутривенно в дозе 1,5 мг/кг, а затем поддерживают капельной инфузией 0,4 мг/кг/час [138]. Терапевтические концентрации в плазме равны 1—5 мг/л, а побочные эффекты возникают при уровне выше 3 мг/л [83]. Создана пролонгированная форма энпрофиллина («Astra Pharma», Швеция) [44].



Новое производное теофиллина — доксофиллин («ABC Pharmaceutici», Италия) — активное бронхолитическое средство с противокашлевым эффектом, практически лишенное побочных эффектов теофиллина [46,62], что по мнению авторов связано с отсутствием антиаденозинового действия. Препарат применяют в дозах по 400 мг два раза в день внутрь, в основном при хронических неспецифических заболеваниях легких. При таком режиме введения максимальная концентрация препарата в плазме составляет 15 мг/л, а период полуэлиминации — 7 часов [37].



Клинические испытания как антиаллергическое и антигистаминное средство прошел тазифиллин («Syntex», Франция). При введении внутрь тазифиллин эффективен в дозах по 10—15 мг два раза в день, не проявляя при этом, в отличие от классических антигистаминных средств, существенного седативного действия [77,112]. Антиаллергический эффект сохраняется длительно, период полуэлиминации равен 15 часам [40].



Бамифиллин («Chiesi Pharmaceutici», Италия) не уступает по бронхолитической активности теофиллину, но обладает лучшей переносимостью: не стимулирует нервную систему и миокард [35]. У этого препарата больший, чем у теофиллина, объем распределения (18 л/кг) и период полуэлиминации (20,5 часов) [117]. Данные отличия, а также относительно высокое сродство к тканям легких обусловлены большей липофильностью и образованием фармакологически активных метаболитов. Терапевтический эффект проявляется при очень низкой концентрации лекарства в плазме — 0,18 мг/л, порог токсических концентраций одинаков с теофиллином — 20 мг/л [117].

Таким образом, теофиллин и по сей день остается одним из наиболее эффективных и надежных средств лечения бронхиальной астмы и апноэ. Важными условиями безопасного применения этого препарата являются назначение его в индивидуальных дозах и динамический контроль уровня лекарства в плазме крови.

К наиболее перспективным, на наш взгляд, направлениям дальнейших исследований относится создание высокоспецифичных, но простых и дешевых тест-систем определения теофиллина, изучение возможности прогнозирования нелинейности фармакокинетики у отдельных больных, а также поиск новых производных теофиллина, обладающих большим, чем теофиллин, терапевтическим индексом.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Боговский Б.П., Барманова Е.Ю. // *Вопр.мед.химии.*— 1991.— N3.— С.80—82.
2. Гавалов С.М., Иванова Т.А., Казначеев Л.Ф. // *Фармакол. и токсикол.*— 1986.— N5.— С.27—29.
3. Гусель В.А., Зисельсон А.Д., Смирнов Д.П. // *Педиатрия.*— 1990.— N7.— С.52—54.
4. Данилова Н.П., Бекман Н.И., Шустова Л.В. и др. // *Хим.-фарм. журн.*— 1989.— N7.— С.871—875.
5. Даниляк И.Г., Турсунов Х.Х., Хадарцев А.А. и др. // *Нов.лекарств.препараты.*— 1990.— N3.— С.8—12.
6. Долгов К.Д. Изучение иммуномодулирующих эффектов в ряду метилксантинов: Автореф.дис. ... канд.мед.наук.— Челябинск, 1988.
7. Елисеев В.В., Полтавченко Г.М. Роль аденозина в регуляции физиологических функций организма.— СПб.: Наука, 1991.
8. Зарудий Ф.С. // *Фармакол. и токсикол.*— 1984.— N6.— С.81—84.
9. Зарудий Ф.С. // Там же.— 1985.— N5.— С.105—108.
10. Карттунен П., Тукиаинен Х., Никянен С. и др. // *Пульмонология.*— 1991.— N3.— С.28—32.
11. Кеменова В.А., Алексеев К.В., Харенко А.В. и др. // *Российская науч.конф. Создание лекарственных средств.*— М.: НПО Биотехнология, 1992.— С.222.
12. Кулинский В.И. // *Успехи соврем.биол.*— 1988.— Т.106, N3.— С.347—363.
13. Кушкенбаева Б.Е., Арзамасцев А.П., Гнеушев Е.Т. и др. // *Хим.-фарм.журн.*— 1988, N4.— С.501—503.
14. Лакин К.М., Овтанарова М.С., Матяшова М.А. и др. // *Бюл.экспер.биол.*— 1980.— N2.— С.181.
15. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.*— М.: Медицина, 1986.— Т.1.— С.459—460.
16. Рубцова Е.Р., Подымова Н.Г. // *Фармакол. и токсикол.*— 1986.— N3.— С.74—77.
17. Сапрыгина Т.В., Цой А.Н., Кушкенбаева Б.Е. // *Хим. — фарм.журн.*— 1988.— N11.— С.1311—1313.
18. Слущкий М.Е. *Эуфиллин.*— М.: Медгиз, 1960.
19. Смирнов Д.П., Заволинская Е.Л. // *Фармакол. и токсикол.*— 1989.— N6.— С.82—83.
20. Соколов Е.И., Глан П.В., Сашкина Т.И. // Там же.— N4.— С.67—70.
21. Хронобиология легких. Федосеев Г.Б., Агаджанян Н.А., Воронов И.Б. и др.— Л.: Наука, 1987.
22. Цой А.Н., Гавриленко Л.Н., Боговский Б.Л. // *Сов.мед.*— 1990.— N6.— 77—81.
23. Цой А.Н., Гнеушев Е.Т., Майорова Е.М. и др. // *Фармакол. и токсикол.*— 1990.— N5.— С.39—42.
24. Чучалин А.Г., Кетенова В.А., Кукес В.Г. и др. // *Тер.арх.*— 1989.— N8.— С.30—37.
25. Ялкут С.И., Котова С.А. Циклические нуклеотиды и особенности гомеостаза при аллергии.— Киев: Наукова Думка, 1987.
26. Adebayo G.I., Mabadeje A.N. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.24, N1.— P.110—113.
27. Aranda J.V., Chemtob S., Laudignon N. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.773—780.
28. Aubier M. // *Ibid.*— P.787—792.
29. Barnes P.J. // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Vol.68, Suppl.144.— P.217—265.
30. Barnes P.J. // *Sustained Release Theophylline and Nocturnal Astma* / Ed. A.F. Isles, P. von Wichert.— Amsterdam; Elsevier Sci. Publ., 1985.— P.29—35.
31. Barraco R.A., Schoener E.D., Polasek P.M. et al. // *Neuropharmacology.*— 1988.— Vol.27, N12.— P.1285—1294.
32. Becker D.J., Sinclair J.W., Sears V.W. et al. // *Gastroenterology.*— 1989.— Vol.96, N5, Pt 2.— Suppl.— P.35.
33. Berdel D., Heiman G. // *Br. J. Clin. Pract.*— 1984.— Vol.38, N9.— Suppl.35.— P.29—36.
34. Bernocchi D., Castiglioni C.L. // *J. Int. Med. Res.*— 1988.— Vol.16, N1.— P.1—18.
35. Berti F., Magni F., Rossoni G. et al. // *Arzneim.— Forsch.*— 1988.— Bd 38, N1.— S.40—44.
36. Blackburn J., Sunderland V.B. // *Drug Intell. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.21, N10.— P.811—816.
37. Bologna E., Lagana A., Terracino D. et al. // *J. Int. Med. Res.*— 1990.— Vol.18, N4.— P.282—288.
38. Borga O., Lunell E., Tegner K. et al. // *Anti-Asthma Xanthines and Adenosine* / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.243—247.
39. Bratel T., Billing B., Dahlqvist R. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.36, N5.— P.481—485.
40. Bruno R., Jullien I., Auger J. et al. // *Biopharm. Drug Dispos.*— 1989.— Vol.10, N1.— P.115.
41. Cathcart-Rake W.F., Kyner J.L., Azarnoff D.L. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1979.— Vol.26, N1.— P.89—95.
42. Cazzola M., Lobefalo G., Lupis F. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*— 1989.— Vol.9, N3.— P.169—173.
43. Cazzola M., Santangelo G., Guidetti E. et al. // *Ibid.*— 1991.— Vol.11, N1.— P.11—15.
44. Chapman K.R., Boucher S., Hyland R.H. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1990.— Vol.85, N2.— P.514—521.
45. Charles B.G., Schneider J.J., Norris R.L.G. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.24, N5.— P.673—675.
46. Cirillo R., Barone D., Franzone J.S. // *Arch. Int. Pharmacodyn.*— 1988.— Vol.295, N1.— P.221—237.
47. Corsi C.M., Nafziger A.N., Pieper J.A. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.29, N2.— P.265—268.
48. Couet W., Ingrand I., Reigner B. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.37, N1.— P.101—104.
49. Eldridge F.I., Millhorn D.E., Waldrop T.G. et al. // *Respir. Physiol.*— 1983.— Vol.53, N2.— P.239—261.
50. Ellis E.F. // *Anti-Asthma Xanthines and Adenosine* / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.352—361.
51. Erjefalt I., Persson C.G.A. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol.143, N5.— Pt 1.— P.1008—1014.
52. Fairshier R.D., Busse W.W. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.77, N4.— P.646—648.
53. Farmer S.G., Canning B.J., Wilkins D. // *Br. J. Pharmacol.*— 1988.— Vol.95, N2.— P.371—378.
54. Fink G., Mittelman M., Shohat B. et al. // *Clin. Allergy.*— 1987.— Vol.17, N4.— P.313—316.
55. Froidi G., De Biasi M., Fassina G. et al. // *Nucleosides and Nucleotides.*— 1991.— Vol.10, N5.— P.1151—1153.
56. Fuller R.W., Maxwell D.L., Conradson T.B. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.24, N3.— P.309—317.
57. Gannou J.M., Mohiuddin S.M. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1991.— Vol.49, N2.— P.142.
58. Garty M., Paul-Keslin L., Ilfeld D.N. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.36, N1.— P.25—28.
59. Glynn-Barnhart A., Hill M., Szeffler S.J. // *Drugs.*— 1988.— Vol.35, N6.— P.711—726.
60. Godfrey K.R. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1989.— Vol.36, N2.— P.103—109.
61. Goldberg M.G., Park G.D., Berlinger W.G. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.811—817.
62. Grossi E., Franzone J.S., Biffignandi P. et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1989.— Vol.45, N2.— P.168.
63. Hasegawa T., Takagi K., Kuzuya T. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol.38, N3.— P.255—258.
64. Hendeles L., Weinderger M. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.743—751.
65. Heusner J.J., Dukes G.E., Rollins D.E. et al. // *Drug Intell. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.21, N6.— P.514—517.
66. Holgate S. // *Allergy Today.*— 1985.— Vol.1, N4.— P.42—44.
67. Howell L.L., Morse W.H., Speelman R.D. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1990.— Vol.254, N3.— P.786—791.
68. Jackson S.H.D., Johnston A., Shah K. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1988.— Vol.25, N1.— P.134.
69. Jacobson K.A., Galen van P.J.M., Williams M. // *J. Med. Chem.*— 1992.— Vol.35, N3.— P.407—422.
70. Janicke U.A., Krudewagen B., Schulz A. et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 1987.— Vol.33, N5.— P.487—491.
71. Jenne J.W. // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1986.— Vol.78, N4.— P.727—735.
72. Jonkman J.H.G. // *Ibid.*— P.736—742.
73. Jusko W.J., Koup J.R., Vance J.W. et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1977.— Vol.86, N4.— P.400—404.
74. Kamali F., Edwards C., Rawlins M.D. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 1991.— Vol.32, N1.— P.124—126.

75. Karim A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.695—703.
76. Karlsson J.A., Kjellin G., Persson C.G.A. // J.Pharm. Pharmacol.— 1982.— Vol.34, N12.— P.788—793.
77. Kiiviranta J., Stenius-Aarniala B., Reuter C. et al. // Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.11, N2.— P.119—121.
78. Kolbeck R.C., Speir W.A., Carrier G.O. et al. // Lung.— 1979.— Vol.156, N3.— P.173—183.
79. Kolbeck R.C., Speir W.A. // J. Appl. Physiol.— 1991.— Vol.70, N5.— P.1993—1997.
80. Kreisman H., Cohen C., Chezzo H. et al. // Ann. Allergy.— 1984.— Vol.52, N2.— P.90—93.
81. Kukes V.G., Tsoy A.N., Gavrilenko L.N. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.183, N6.— P.2373.
82. Lahive K.C., Weiss J.W., Weinberger S.E. // Respir. Physiol.— 1988.— Vol.72, N2.— P.163—170.
83. Laursen L.C. // Dan. Med. Bull.— 1987.— Vol.34, N6.— P.289—297.
84. Lauture D.D., Rey E., D'Athys P. et al. // Scand. J. Gastroenterol.— 1989.— Vol.24, N164.— P.63—67.
85. Le Bel M., Vallee F., St-Laurent M. // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34, N6.— P.1254—1256.
86. Lesko L.J. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.723—727.
87. Lin J.H., Chremos A.N., Chiou R. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, N5.— P.669—672.
88. Lohman A., Dingler E., Sommer W. // Arzneimittel.— Forsch.— 1991.— Bd 41, N7.— S.732—734.
89. Luskin S.S., Fitzsimmons W.E., Macleod C.M. et al. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, N2.— P.406—411.
90. Magnusson A., Wallinder H., Angback K. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.36, N36.— Suppl.— P.229.
91. Maponga C., Bartow J.C., Schentag J.J. // Drug Intell. Clin. Pharmacol.— 1990.— Vol.24, N2.— P.123—126.
92. Matthay R.A., Mahler D., Hanover N.H. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.793—799.
93. McManus M.E., Miners J.O., Gregor D. et al. // J. Pharm. Pharmacol.— 1988.— Vol.40, N6.— P.388—391.
94. Minton N.A., Henry J.A. // Hum. Exp. Toxicol.— 1991.— Vol.10, N6.— P.411—418.
95. Murad F. // Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.10—15.
96. Nakazawa T., Matsui S. // J. Asthma.— 1990.— Vol.27, N4.— P.207—212.
97. Nasiff E.G., Weinberger M., Shannon D. et al. // J. Pediatr.— 1981.— Vol.98, N1.— P.158—161.
98. Niclas R.A., Balazs T. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.806—811.
99. Nielsen-Kudsk E.J., Nielsen C.B., Mellekj S. et al. // Pharmacol. Toxicol.— 1990.— Vol.67, N2.— P.156—158.
100. Nielson C.P., Crowley J.J., Morgan M.E. et al. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.137, N1.— P.25—30.
101. Ogilvie R.I. // Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.327—339.
102. Parent M., St-Laurent M., Le Bel M. // Antimicrob. Agents Chemother.— 1990.— Vol.34, N6.— P.1249—1253.
103. Peachel P.T., Lichtenstein L.M., Schleimer R.P. // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 1991.— Vol.256, N2.— P.716—726.
104. Persson C.G.A. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.780—787.
105. Persson C.G.A. // Ibid.— 1988.— Vol.81, N3.— P.615—617.
106. Persson C.G.A., Andersson K.-E., Kjellin G. // Life Sci.— 1986.— Vol.38, N12.— P.1057—1072.
107. Pfeifer H.J., Greenblatt D.J., Freidman P. // Clin. Pharmacol. Ther.— 1979.— Vol.26, N1.— P.36—40.
108. Polosa R., Holgate S.T., Church M.K. // Pulm. Pharmacol.— 1989.— Vol.2, N1.— P.221—226.
109. Popovic J. // Period. Biol.— 1988.— Vol.89, N4.— P.343—346.
110. Rall T.W. // Pharmacologic Basis of Therapeutics / Ed. A.G. Gilman, L.S. Goodman, A. Gilman.— New York: MacMillan Publ.Co, 1985.— P.589—603.
111. Rall T.W. // Anti-Asthma Xanthines and Adenosine / Ed. K.-E. Andersson, C.G.A. Persson.— Amsterdam: Excerpta Medica, 1985.— P.3—9.
112. Ring J., Galosi A., Harlow B.J. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1988.— Bd 38, N2.— S.308—311.
113. Robson R.A., Matthews A.P., Miner J.O. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.24, N3.— P.293—300.
114. Rocci M.L., Mojaverian P., Sacchar C.C. // Pharmacol. Res.— 1984.— Vol.15, N5.— P.231—233.
115. Ruff F., Santais M.S., Callens F. et al. // Am. J. Med.— 1991.— Vol.91, N6A.— P.6—8.
116. Sano M., Kawakatsu K., Yamamoto I. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.— 1989.— Vol.36, N3.— P.323—324.
117. Schiantarelli P., Acerbi D., Botta G.C. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1989.— Bd 39, N1.— S.215—220.
118. Sertl K., Rameis H., Meryn S. // Int. J. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.25, N1.— P.15—17.
119. Sessler C.N. // Am. J. Med.— 1990.— Vol.88, N6.— P.567—576.
120. Sharp J.T. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1986.— Vol.78, N4.— P.800—805.
121. Steinijans V.W., Sauter R., Bohm A. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1988.— Bd 38, N8A.— S.124—125.
122. Svedmyr N. // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol.136, N4.— Suppl.— P.68—70.
123. Szeftler S.J. // Br. J. Clin. Pract.— 1984.— Vol.38, N9.— Suppl.35.— P.10—16.
124. Szeitz A., Herjavec I., Debreczeni L.A. // Arzneimittel.— Forsch.— 1988.— Bd 38, N12.— S.1811—1814.
125. Takagi K., Kuzuya T., Horiuchi T. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1989.— Vol.37, N3.— P.301—303.
126. Tal A., Aviram M., Gorodisher R. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1990.— Vol.86, N2.— P.238—243.
127. Tanaka H., Ogawa K., Takagi K. et al. // Eur. J. Pharmacol.— 1990.— Vol.183, N6.— P.2123—2124.
128. Trnavska Z. // Arzneimittel.— Forsch.— 1990.— Bd 40, N2.— S.166—169.
129. Ubbink J.B., Delport R., Bissbort S. et al. // J. Nutr.— 1990.— Vol.120, N11.— P.1352—1359.
130. Ukena D., Sybrecht G.W. // Lung.— 1990.— Vol.168, Suppl.— P.627—633.
131. Upton R.A. // Clin. Pharmacokinetic.— 1990.— Vol.20, N1.— P.66—80.
132. Vessel E.S. // Xenobiotica.— 1986.— Vol.16, N5.— P.401—420.
133. Wanner A. // Am. J. Med.— 1985.— Vol.79, N6A.— P.16—21.
134. Weinberger M. // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol.73, N5.— P.525—540.
135. Weinberger M., Hendeles L. // Ibid.— 1986.— Vol.78, N4.— P.762—768.
136. Wiebmann K.-J., Rinast E. // Therapiewoche.— 1989.— Bd 39, N1/2.— S.62—66.
137. Wittenbrink-Dix A.M., Neugebauer G., Fuhr U. et al. // Arzneimittel.— Forsch.— 1989.— Bd 39, N10A.— S.1339—1343.
138. Youngchaiyud P., Charoenratanakul S., Nana A. et al. // J. Int. Med. Res.— 1990.— Vol.28, N6.— P.473—482.
139. Zavec J.H. // Eur. J. Pharmacol.— 1989.— Vol.160, N1.— P.187—161.

Поступила 13.02.93.