

УДК 616.24-002.2-08

Д.Е.Сурнин

**ТИОТРОПИУМА БРОМИД – НОВЫЙ ПРОЛОНГИРОВАННЫЙ
АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОДИЛАТАТОР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор отечественных и зарубежных современных исследований применения тiotропиума бромида при лечении больных ХОБЛ, показана его высокая эффективность, направленная на восстановление функциональных возможностей организма.

SUMMARY**D.E.Surnin**

**TIOTROPIYA BROMIDE – NEW PROLONGED
ANTICHOLINERGETIC BRONCHODILATOR IN
TREATING OF COPD**

We have reviewed recent studies of tiotropiya bromide used in treating of patients with COPD. Studies show that this medicine is highly effective in restoring functional organism capacity.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой для здравоохранения из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения, сокращения продолжительности жизни больных. Смертность от этой болезни среди лиц старше 45 лет занимает 4-5 место в общей структуре летальности в России. ХОБЛ – заболевание, характеризующееся частично необратимой бронхиальной обструкцией [1, 2, 3, 5]. Одним из ведущих звеньев в патогенезе ХОБЛ является нарушение дренажной функции бронхов, тесно связанные с угнетением мукоцилиарного клиренса (МЦК) трахеобронхиального секрета. Мукоцилиарный транспорт (МЦТ) является одним из основных механизмов местной защиты органов дыхания. Эффективность мукоцилиарного транспорта – важнейшего компонента нормального функционирования воздухоносных путей, зависит от координированного действия ресниччатого аппарата мерцательного эпителия, а так же качественных и количественных характеристик бронхиального секрета [17].

Под влиянием факторов риска нарушается движение ресничек вплоть до полной остановки, развивается метаплазия эпителия бронхов с утратой мерцательных и увеличением числа бокаловидных клеток. Изменяется состав бронхиального секрета, что нарушает движение значительно поредевших ресничек. Это способствует возникновению мукостаза, вызывающего блокаду мелких воздухоносных путей [22].

Этиологические факторы внешней среды приводят не только к нарушению МЦТ в бронхах, но и параллельно с этим формируют оксидативный стресс, проявляющийся образованием большого количества свободных радикалов в воздухоносных путях [13,

16]. Главным источником свободных радикалов являются нейтрофилы циркулирующей крови, в большом количестве концентрирующиеся в легких под влиянием пусковых факторов заболевания. В условиях высокой концентрации нейтрофилов нарушается баланс системы «протеазы-антипротеазы» [16].

Наряду с нейтрофилами в формировании и реализации воспаления принимают участие макрофаги, Т-лимфоциты. Биомаркером хронического воспалительного процесса является участие нейтрофилов с повышенной активностью миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, появление металлопротеаз, дисбаланс в системах «протеолиз-антипротеолиз» и «оксиданты-антиоксиданты». Выделяющийся из клеток, инфильтрирующих слизистую оболочку, большой комплекс провоспалительных медиаторов скапливается в легочных капиллярах и перибронхиальной ткани и в значительной мере определяет все многообразие патологических изменений. Основными медиаторами воспаления при ХОБЛ являются интерлейкины, фактор некроза опухолей, миелопероксидазы, нейтрофильные эластазы, металлопротеазы, а в последнее время описывается роль дефензинов [20].

Изменение вязкоэластических свойств бронхиального секрета сопровождается и существенными качественными изменениями его состава: снижается содержание неспецифических компонентов местного иммунитета, обладающих противовирусной и противомикробной активностью: интерферона, лактоферина и лизоцима. Наряду с этим уменьшается содержание секреторного IgA. Нарушения МЦК и явления местного иммунодефицита создают оптимальные условия для колонизации микроорганизмов. Густая и вязкая бронхиальная слизь со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для различных микроорганизмов (вирусы, бактерии, грибы). При определенных условиях у этих больных происходит активация респираторной инфекции. Это может быть следствием реактивации аутофлоры или суперинфекции пневмотропными микроорганизмами, к которым больные ХОБЛ высокочувствительны. Весь этот комплекс механизмов воспаления ведет к формированию двух основных процессов, характерных для ХОБЛ – нарушению бронхиальной проходимости и развитию центрилобулярной эмфиземы [18, 19, 21, 23].

Существенным звеном в патогенезе нарушения бронхиальной проходимости является активация холинергических механизмов вегетативной нервной системы, приводящая к усилению бронхоспастических реакций; тонус блуждающего нерва у больных ХОБЛ усиливается на ранних стадиях заболевания вследствие возбуждения ирритативных рецепторов

эпителия бронхов. Раздражающий эффект на рецепторы оказывают воздействия табачного дыма, токсических газов (озона, двуокси азота, серы и др.). Поражение эпителия является инициальным звеном воспаления [6].

В настоящее время для лечения ХОБЛ применяется целый арсенал высокоэффективных медикаментозных средств, в той или иной степени обладающих корригирующим влиянием на МЦК трахеобронхиального секрета. Согласно современным представлениям о сущности ХОБЛ, бронхиальная обструкция является главным и универсальным источником всех патологических событий, развивающихся при постоянном прогрессировании заболевания и приводящих к дыхательной недостаточности [4].

Применение бронхорасширяющих препаратов – базисная терапия, обязательная при лечении больных ХОБЛ. Из существующих бронхорасширяющих средств в лечении ХОБЛ используются холинолитики, β_2 -агонисты и метилксантины. Последовательность применения и сочетание этих средств зависит от тяжести заболевания, индивидуальных особенностей его прогрессирования. Препаратами первого ряда общепризнаны М-холинолитики. Их ингаляционное назначение обязательно при всех степенях тяжести заболевания.

Поскольку ведущим патогенетическим механизмом бронхообструкции при ХОБЛ является холинергическая бронхоконстрикция, последняя может быть ингибирована антихолинергическими (АХЭ) препаратами: ипратропиума бромидом (длительность действия 6-8 ч) и комбинированным препаратом «Беродуал» (ипратропиума бромид + фенотерол). Эффект после ингаляции холинолитических средств наступает позднее, чем при использовании симпатомиметиков, но продолжается дольше. Холинолитические препараты конкурентно связываются с М-холинорецепторами и снижают тонус бронхов, обусловленный эфферентными импульсами блуждающего нерва. В «Глобальную стратегию диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» пересмотра 2003 г. впервые введен новый препарат – антихолинергическое средство длительного действия тиотропиума бромид. Последний блокирует действие ацетилхолина на уровне всех трех типов мускариновых рецепторов, обеспечивая длительное бронхолитическое (более 24 ч) действие. Имеются многочисленные данные о положительном влиянии тиотропиума бромида на течение ХОБЛ. Это касается как бронхолитического эффекта, так и снижения скорости прогрессирования падения функции легких во время длительного наблюдения за больными. Кроме того, доказано, что помимо функции легких при использовании тиотропиума бромида увеличивается толерантность к физической нагрузке и улучшаются показатели уровня качества жизни. Сравнительные исследования показали преимущество тиотропиума бромида перед ипратропиума бромидом и сальметеролом.

История создания антихолинергических препаратов. Антихолинергические препараты используются для лечения заболеваний легких на протяже-

нии нескольких веков. К наиболее важным природным антихолинергическим алкалоидам относятся атропин и скополамин. Фармакологически активные алкалоиды содержатся в корнях, семенах и листьях растений семейства пасленовых (Solonaceae). Красавка (*Atropa belladonna*) и дурман (*Datura stramonium*) являются основными источниками атропина, а белена (*Hyoscyamus niger*) – скополамина. Первые упоминания об использовании *Hyoscyamus* для лечения дыхательных расстройств встречаются в папирусах Древнего Египта, написанных, примерно, за два тысячелетия до нашей эры. Известно также, что Гиппократ рекомендовал больным с заболеваниями легких ингаляции паров и дымов некоторых растений, в том числе и *Datura*. В западной медицине атропинсодержащие растения в качестве препаратов для лечения бронхоспазма были впервые использованы британскими колонистами в начале XIX века. Генерал Gent, служивший в Мадрасе (Индия), для облегчения приступов удушья выкуривал высушенные и растертые корни *Datura ferox*. Это средство быстро стало популярным и в Старом Свете. Сбалансированный взгляд на препараты *Datura stramonium* был высказан Salter в трактате «On asthma». Автор подчеркнул, что, несмотря на доказанное благотворное влияние на течение легочных болезней, *Datura stramonium* может оказывать центральное стимулирующее действие, а иногда и приводить к усугублению диспноэ. Антиастматические сигареты, содержащие *Datura stramonium*, прочно вошли в клиническую практику и использовались до конца XX столетия. Научное объяснение фармакологических эффектов атропинсодержащих растений было дано в XIX веке. В 1830 г. Eberle предположил, что в основе астмы лежит рефлекторное сокращение мышц бронхов в ответ на раздражение n.vagus, а в 1840 г. Longet экспериментальным путем подтвердил эту гипотезу, продемонстрировав бронхоконстрикцию у кроликов после гальванической стимуляции n.vagus. Mein в 1831 г. выделил активный алкалоид атропин (датурин) в чистом виде из *Datura stramonium*. В 1859 г. M.A.Courty опубликовал данные об успешной терапии тяжелого астматического приступа путем прямого введения атропина в вагусный нерв.

Ингаляционные и системные препараты атропина использовались в качестве средства для лечения обструктивных болезней легких вплоть до 70-х годов XX века [18], однако их роль заметно уменьшилась с появлением нового класса бронходилататоров – β_2 -агонистов, обладавших большей эффективностью и меньшим числом системных побочных реакций. С созданием в конце 1960-х годов синтетического четвертичного деривата атропина – ипратропиума бромида, антихолинергические препараты вновь заняли центральное место в терапии обструктивных болезней легких.

Холинергическая система легких. Парасимпатическая нервная система играет важную роль в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов. В дыхательных путях человека парасимпатическая нервная система представлена ветвями n.vagus, сопровождающими бронхиальное дерево на всем его протяже-

нии. Вагусный бронхомоторный тонус является наиболее значимой детерминантой состояния гладких мышц дыхательных путей и, следовательно, важным фактором, определяющим калибр дыхательных путей [7]. Различные внешние стимулы могут вызывать рефлекторное повышение активности парасимпатической нервной системы, приводя к развитию бронхоконстрикции. Эндогенным нейротрансмиттером холинергических нервных окончаний является ацетилхолин (АцХ), действие которого опосредуется через никотиновые и мускариновые холинергические рецепторы. Никотиновые рецепторы локализованы в ганглионарных нейронах и их активация происходит под воздействием АцХ, высвобождающегося из преганглионарных парасимпатических нервных волокон. Мускариновые рецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, получающих иннервацию от постганглионарных парасимпатических нервов. Известно как минимум 5 субтипов мускариновых рецепторов, 3 из которых экспрессированы в легких человека [7]:

- М₁-рецепторы находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических к постсинаптическим волокнам.

- М₂-рецепторы локализованы на постганглионарных нервных волокнах.

- М₃-рецепторы представлены на клетках эффекторах (гладкая мускулатура, секреторные клетки).

Через М₁- и М₃-рецепторы реализуется бронхоконстрикторный эффект парасимпатической нервной системы. Вагусные волокна прерываются в парасимпатических ганглиях стенки бронха, активируя никотиновые и М₁-рецепторы. Короткие постганглионарные волокна высвобождают АцХ, который воздействует на М₃-рецепторы гладких мышц дыхательных путей. Подслизистые железы также иннервируются парасимпатическими нейронами и имеют преимущественно М₃-рецепторы [7]. Активация М₁- и М₃-рецепторов АцХ и его аналогами стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез и вызывает бронхоконстрикцию. С другой стороны, М₂-рецепторы являются ауторецепторами и их активация по механизму обратной связи приводит к подавлению высвобождения АцХ из холинергических волокон и, таким образом, ограничивает бронхоконстрикторный эффект парасимпатической стимуляции. Существуют данные, что некоторые вирусные инфекции (парагрипп) и продукты секреции эозинофилов могут селективно повреждать М₂-рецепторы и приводить к развитию гиперреактивности и бронхоспазма. Исходя из представленных данных, идеальный антихолинергический препарат должен ингибировать только М₁- и М₃-рецепторы и не влиять на активность М₂-рецепторов.

Фармакология антихолинергических препаратов. Препаратом-прототипом антагонистов мускариновых рецепторов является атропин, относящийся к третичным аммониевым основаниям. Атропин блокирует эффекты АцХ в центральной нервной системе, периферических ганглиях, гладких мышцах, кардиомиоцитах и секреторных железах. Атропин по-

давляет частоту биения ресничек и выработку секрета слизистыми носа, ротовой полости, глотки, бронхов, приводя таким образом к сухости слизистых респираторного тракта [22]. Эффект подавления секретобразования особенно выражен при избыточной секреции, что служит основанием для использования атропина в качестве агента для подготовки к анестезии. Подавление секреции слизистых оболочек и ингибирование МЦТ являются нежелательными побочными эффектами атропина у больных с заболеваниями дыхательных путей [21]. В настоящее время атропин и близкие ему соединения практически не используются в пульмонологии из-за наличия выраженных побочных эффектов (тахикардии, приливов, задержки мочи, реакции зрачка).

Основное значение придается синтетическим антихолинергическим препаратам – четвертичным аммониевым соединениям, которые в отличие от атропина нерастворимы в липидах, не абсорбируются со слизистых дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта и не проникают через гематоэнцефалический барьер [8]. Поэтому данный класс антимускариновых препаратов не вызывает системных побочных эффектов, присущих атропину. В настоящее время в России используется единственный препарат из класса четвертичных аммониевых соединений – ипратропиума бромид. Ипратропиум может снижать объем мокроты, однако не оказывает влияния на ее вязкость [6].

Значительным достижением является создание нового антихолинергического препарата – тиотропиума бромида. Тиотропиум, как и ипратропиум, относится к четвертичным аммониевым соединениям и также практически лишен системных побочных эффектов (самой частой побочной реакцией при его приеме является сухость во рту). Достоинствами препарата являются его селективность по отношению к М₁- и М₃-рецепторам и длительность действия. Он имеет примерно равную связывающую аффинность ко всем типам мускариновых рецепторов человека, однако диссоциирует очень медленно от М₁-рецепторов, особенно медленно от М₃-рецепторов, и более быстро от М₂-рецепторов [10]. По сравнению с ипратропиумом, время диссоциации тиотропиума от М-рецепторов в несколько раз ниже. Такой уникальный тип кинетической селективности препарата обеспечивает продолжительный (более 24 ч после однократного назначения) бронхорасширяющий эффект. Начало действия тиотропиума после ингаляции наступает через 15-30 мин., пик действия – через 2-3 часа [26]. Тиотропиум выпускается в виде капсул, содержащих сухой порошок, и доставляется в дыхательные пути при помощи порошкового ингалятора HandiHaler, рекомендуемая доза 18 мкг (1 ингаляция) 1 раз в сутки [14].

Выгодными отличиями тиотропиума от других препаратов того же класса является его селективность по отношению к 3-му субтипу мускариновых рецепторов и длительность действия. Тиотропиум обеспечивает бронходилатацию в течение 24 ч и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 48 ч [8], что делает воз-

возможным его назначение 1 раз в сутки. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс больных к терапии. Изучению эффективности и безопасности тиотропиума при его продолжительном приеме посвящено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование M. Littner et al. [14], которое продолжалось 4 недели и включало 169 больных ХОБЛ (средний возраст – 65,8 года, объем форсированного выдоха за 1 с [ОФВ₁] 1,08±0,34 л). В ходе исследования были использованы дозы тиотропиума 4, 5, 9, 18 и 36 мкг. Все указанные дозы приводили к значительному улучшению функциональных показателей (ОФВ₁ повышался на 7-19%) и не сопровождалось развитием побочных эффектов, кроме сухости во рту (у 8,8% больных, принимавших 36 мкг/сут). На основании результатов данного исследования было предложено использование средней однократной дозы тиотропиума 18 мкг/сут.

Для препарата, назначаемого в течение длительного времени, кроме оптимальной дозы необходимо знать время достижения максимального бронходилатационного эффекта в ходе продолженной терапии данным препаратом. В фармакодинамическом исследовании van Noord et al. [24] было установлено, что практически максимальный прирост показателя ОФВ₁ (90%) достигается уже к концу первых суток после назначения препарата, тогда как показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) через сутки достигает 70% от максимального прироста и продолжает постепенно расти в течение первых 7 дней терапии. Такой эффект тиотропиума отражает его способность медленного снижения гиперинфляции легких в результате улучшения бронхиальной проходимости прежде закрытых дыхательных путей.

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое 13-недельное исследование Casaburi R. et al [9] было включено 470 больных ХОБЛ (средний возраст 65,2 года, ОФВ₁ 1,02±0,43 л). У больных, принимавших тиотропиум, через 1 неделю от начала приема препарата базальные показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ увеличились на 12% и более по сравнению с исходными значениями (p<0,001). Данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии. Прирост функциональных показателей сопровождался улучшением клинической картины и снижением приема салбутамола.

van Noord et al. [24] в течение 13 нед. проводили сравнение тиотропиума и ипратропиума у 288 больных ХОБЛ (средний возраст 65 лет, ОФВ₁ 41±12%). На протяжении всех дней исследования тиотропиум оказывал более выраженный эффект на показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ, различие с ипратропиумом по величине эффекта наблюдалось через 3 ч после приема препаратов (p<0,05). Кроме того, тиотропиум превосходил ипратропиум по влиянию на показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ, p<0,05), потребности в приеме салбутамола (p<0,05). При этом профиль безопасности двух препаратов практически не различался: сухость во рту отмечали 14,7% принимавших тиотропиум и 10,3% принимавших ипратро-

пиум.

Основными задачами терапии ХОБЛ являются не только улучшение функциональных легочных показателей, но и улучшение клинических симптомов, качества жизни больных и предотвращение развития обострений заболевания [12]. Два недавно опубликованных исследования позволяют сделать заключение о влиянии тиотропиума на эти важнейшие показатели у больных ХОБЛ. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Casaburi R. et al. [9] включало 921 больного ХОБЛ (средний возраст 65 лет, ОФВ₁ в среднем составлял 1,02±0,43 л), которые в течение 1 года принимали либо тиотропиум, либо плацебо. Терапия активным препаратом привела к достоверному улучшению показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ и ПСВ (p<0,01), диспноэ, оцененного по шкале TDI (p<0,001), и качества жизни больных, оцененного по шкалам SGRQ и SF-36 (p<0,05). У принимавших тиотропиум было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ (снижение на 20%, p<0,045), меньшее число больных имели хотя бы одно обострение в течение года (снижение на 14%, p<0,05), и значительно увеличилось время до первого обострения (p<0,011).

В рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование W.Vincken. et al [25] было включено 535 больных ХОБЛ (средний возраст 64 года, средний ОФВ₁ 1,20 л), в течение 1 года проводилось сравнение тиотропиума и ипратропиума. К концу исследования более выраженное улучшение показателя ОФВ₁ наблюдалось у больных, принимавших тиотропиум (p<0,001). Больные группы тиотропиума характеризовались также более выраженным улучшением показателей ФЖЕЛ и ПСВ (p<0,01), диспноэ, оцененного по шкале TDI (p=0,001), и качества жизни, оцененного по шкалам SGRQ и SF-36 (p<0,05). Терапия тиотропиумом приводила к значительному уменьшению доли больных, переносивших в течение года обострения ХОБЛ (35% против 46% в группе ипратропиума, p=0,014), к снижению общего числа обострений на человека в год (на 24%, p=0,006), числу дней обострений на человека в год (на 39%, p=0,006) и удлинению времени до 1-го обострения (p=0,008). Интересной находкой данного исследования явилось различие между группами в показателях скорости ежегодного снижения ОФВ₁ – 20 мл/год в группе тиотропиума и 50 мл/год в группе ипратропиума.

Механизм снижения числа обострений ХОБЛ на фоне приема тиотропиума пока не ясен. Обычно такой эффект обусловлен противовоспалительными свойствами препаратов, возможно также, что данный механизм связан с воздействием тиотропиума на секрецию и клиренс мокроты. Обсуждается способность тиотропиума, показанная пока только *in vitro*, подавлять высвобождение из эпителиальных клеток 5-НЕТЕ и ингибировать высвобождение факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов из альвеолярных макрофагов [12]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование Donohue et al. [11] показало, что тиотропиум имеет преимущество перед салметеролом по влиянию на функцио-

нальные показатели, диспноэ и качество жизни у больных ХОБЛ. В данное исследование было включено 623 больных ХОБЛ (средний возраст: 65 лет, средний ОФВ₁ 1,08 л), которые в течение 6 месяцев принимали либо тиотропиум 18 мкг 1 раз в сутки (n=209), либо сальметерол 50 мкг 2 раза в сутки (n=213), либо плацебо (n=201). У больных группы тиотропиума, по сравнению с пациентами групп сальметерола и плацебо, наблюдалось более выраженное улучшение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ, причем на протяжении периода от 15-го до 169-го дня терапии (конец исследования) данные показатели были достоверно выше на фоне приема тиотропиума по сравнению с сальметеролом (p<0,001). К концу исследования прирост утреннего добронходилационного показателя ОФВ₁, по сравнению с исходными значениями, был достоверно выше у больных группы тиотропиума (0,14 л против 0,09 л в группе сальметерола, p<0,001). Клинически значимое и статистически достоверное улучшение диспноэ было отмечено только на фоне приема тиотропиума (снижение числа баллов по шкале TDI на 1,02 балла по сравнению с плацебо, p=0,01), в то время как эффект сальметерола на диспноэ не отличался от плацебо (снижение TDI на 0,24 балла по сравнению с плацебо, p=NS). К концу 6-го месяца терапии улучшение качества жизни было также больше выражено у больных, принимавших тиотропиум: снижение общего числа баллов по шкале SGRQ на 5,14 (p<0,05 по сравнению с плацебо).

Заключение

Современные антихолинергические препараты являются эффективными бронхолитиками, используемыми при терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы. Важным достижением современной фармакотерапии является создание нового антихолинергического препарата тиотропиума бромид, обладающего высокой селективностью к М₃-рецепторам и пролонгированным (более 24 ч) действием. Первые исследования, посвященные использованию тиотропиума у больных ХОБЛ, продемонстрировали способность препарата улучшать клинические симптомы заболевания, качество жизни больных и предотвращать развитие обострений заболевания. Однако, в доступной нам литературе не нашел достаточного освещения вопрос изменения характеристики МЦТ и реологии мокроты в случаях применения тиотропиума бромид при лечении больных ХОБЛ. Имеется лишь ряд высказываний, прямо или косвенно касающихся стимуляции МЦК как одного из саногенетических эффектов тиотропиума бромид. Поэтому мы планируем провести клинические испытания с целью выяснения эффективности влияния терапии тиотропиума бромидом на важнейший механизм формирования ХОБЛ – нарушение функционирования мукоцилиарной системы трахеобронхиального дерева у больных ХОБЛ, в частности, на такие ее параметры как МЦТ и реологические свойства бронхиального содержимого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: диагностика и лечение [Текст]/В.Е.Ноников//Врач.-

2002.-№3.-С.3-5.

2. Лечение хронической обструктивной болезни легких [Текст]/В.Е.Ноников, Д.В.Ноников//Клиническая фармакология и терапия.-2002.-№5.-С.12-15.

3. Тиотропиум бромид – новый антихолинергический препарат длительного действия [Текст]/А.И.Синопальников//Рус. мед. журнал.-2003.-Т.11, №22.-С.1256-1261.

4. Механизмы защиты бронхов [Текст]/А.Г.Чучалин//Пульмонология.-1992.-№1.-С.8-15.

5. Клиническая фармакология тиотропиума бромиды [Текст]/А.Н.Цой, В.В.Архипов//Тер.архив.-2003.-№3.-С.77-79.

6. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma [Text]/P.J.Barnes, A.S.Buist,-1997.

7. Theoretical aspects of anticholinergic treatment [Text]/R.J.Barnes//Anticholinergic therapy in obstructive lung disease/ed. N.Gross.-London: Franklin Scientific Publication, 1993.-P.88-104.

8. Pharmacology of quaternary anticholinergic drugs [Text]/R.Bauer, R.Banholzer//Anticholinergic therapy in obstructive lung disease/ed. N.Gross.-London: Franklin Scientific Publication, 1993.-P.104-115.

9. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease [Text]/Casaburi R. [et al.]/Eur. Respir. J.-2002.-Vol.19-P.217-224.

10. Tiotropium (Spiriva) mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease [Text]/Disse B. [et al.]/Life Sci.-1999.-Vol.64.-P.457-464.

11. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol [Text]/Donohue J.F. [et al.]/Chest.-2002.-Vol.122.-P.47-55.

12. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary [Text]/Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.163.-P.1256-1276.

13. Free radicals in biology and medicine [Text]/B.Halliwell, J.M.Guttendge//Oxford.-1989.-Vol.58, №188.-P.366-494.

14. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease [Text]/Littner M.R. [et al.]/Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol.161.-P.1136-1142.

15. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator. A pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text]/Maesen F.P.V. [et al.]/Eur. Respir. J.-1995.-Vol.8.-P.1506-1513.

16. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease [Text]/J.E.Repine, A.Bast, L.Lankhorst//Amer. J. Respir. Crit. Care Med.-1997.-Vol.156.-P.341-357.

17. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease [Text]/R.Rodriguez-Roisin, W.MacNee//Management of chronic obstructive pulmonary disease/eds. D.S.Postma, N.M.Siafakas.-The European Respiratory Society Monograph, 7 May, 1998.-P.107-127.

18. Mis-sense mutation of α 1-antichymotrypsin and COPD [Text]/E.L.Samelchuk, A.G.Chuchalin //Lancet.-1993.-P.342-624.

19. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease [Text]/A.J.Sandford, T.D.Weir, P.Pare//Eur. Respir. J.-1997.-Vol.10.-P.1380-1391.

20. The pathogenesis of emphysema the elastase-antielastase hypothesis 30 years later [Text]/S.D.Shapiro //Proceedings of Assoc. Amer. Phys.-1995.-Vol.107.-P.346-352.

21. The definition of emphysema Report of a national and blood institute, division of lung disease [Text]/Snider G.L. [et al.]//Amer. Rev. Respir. Dis.-1985.-Vol.132.-P.182-185.

22. Small airways disease and chronic obstructive pulmonary disease [Text]/D.Stanescu //Management of

chronic obstructive pulmonary disease/eds. D.S.Postma, N.M.Siafakas.-The European Respiratory Society Monograph, 7 May, 1998.-P.107-127.

23. Extracellular matrix and inflammation a role for fibroblast-mediated defective tissue repair in the pathogenesis of emphysema [Text]/Timens W. [et al.] //Eur. Respir. Rev.-1997.-Vol.7, №43.-P.119-123.

24. A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group [Text]/van Noord J.A. [et al.] //Thorax.-2000.-Vol.55.-P.289-294.

25. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium [Text]/Vincken W. [et al.]//Eur. Respir. J.-2002.-Vol.19.-P.209-216.



УДК 616.248-08-031.81

О.В.Заварзина

МЕТОД БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

В работе представлен обзор литературных данных по проблеме применения метода биологически обратной связи в реабилитации больных бронхиальной астмой, который является высокоэффективным способом лечения органично входящим в комплекс терапевтических мероприятий, позволяющих удлинить межприступный период.

SUMMARY

O.V.Zavarzina

BIOLOGICAL FEEDBACK METHOD IN TREATING BRONCHIAL ASTHMA

The paper reviews studies on application of biological feedback method for patients with bronchial asthma during follow up period. This method combined with other therapeutic measures is very effective in prolonging remission period.

Бронхиальная астма является проблемой мирового масштаба. От этого серьезного заболевания, которое может быть достаточно тяжелым и иногда смертельным, страдают люди всех возрастов во всех странах мира. Экономический ущерб от болезни связан не только с расходами на оказание помощи, но и с потерей работоспособности; кроме того, возникает много социальных и семейных проблем [40].

Среди всех заболеваний внутренних органов бронхиальная астма – одно из важнейших как по распространенности, так и по тяжести клинических проявлений. Болезнь поражает все возрастные группы [3, 4, 6]. Бронхиальной астмой страдают более 100 млн. человек в мире, в среднем в странах Европы более

5% населения. Распространенность заболевания составляет от 0–30% взрослого населения в различных регионах [7]. Бронхиальная астма сокращает среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 года и женщин на 13,5 лет, является причиной инвалидности у 1,5% общего числа инвалидов и 1,4% всех госпитализаций [11].

Дети страдают бронхиальной астмой в 2 раза чаще взрослых – 10%. По данным современных эпидемиологических исследований, методология которых была построена на рекомендациях Европейского респираторного общества, распространенность болезни среди детей и подростков в городах Новосибирске и Москве превысила 9%, а среди взрослого населения составила в Екатеринбурге около 5% [16, 17].

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в понимании сущности патологических процессов, лежащих в основе, как бронхиальной астмы, так и ряда заболеваний пищеварительной системы, в частности, язвенной болезни. В настоящее время, благодаря научным достижениям, наше понимание бронхиальной астмы расширилось, в результате чего стало возможным более эффективное ее лечение [24, 25, 26].

В клиническую практику внедрены высокоактивные, патогенетически значимые препараты, в значительной степени решающие задачу контролирования течения этих заболеваний и улучшения качества жизни больных [27, 28]. В то же время, наличие у больных различных вариантов сочетанной патологии, недостаточная изученность причин, приводящих к сочетанию этих заболеваний, особенности их течения в условиях взаимовлияния, сложности лечебной тактики у таких больных требуют дальнейших научных исследований [13, 14, 15]. Рост заболеваемости