

З.Р.Айсанов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИОТРОПИУМА БРОМИДА ПО ВЛИЯНИЮ НА ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

Среди новых возможностей в лечении больных ХОБЛ как терапевтических, так и хирургических наиболее важной остается бронходилатационная терапия, которая последние годы непрерывно совершенствуется. Появляются новые более удобные медленно высвобождающиеся лекарственные формы, средства доставки ингаляционных продуктов, комбинированные препараты. Тем не менее на сегодня нет убедительных доказательств, что какое-либо терапевтическое вмешательство, способно повлиять на кардинальный признак ХОБЛ, определяющий фатальность заболевания, — повышенную скорость снижения легочной функции [13].

Руководства по бронходилатационной терапии в основном рекомендуют антихолинергические препараты как поддерживающую терапию первой линии для пациентов с постоянными симптомами ХОБЛ [12,13,16]. Положительные эффекты антихолинергиков, наиболее применяемым и изученным из которых является ипратропиума бромид, объясняются их влиянием на повышенный холинергический тонус дыхательных путей у пациентов ХОБЛ.

В человеческом легком идентифицировано 3 субтипа мускариновых рецепторов (M_1 , M_2 и M_3), которые играют разную функциональную роль [3]. M_1 -рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и ответственны за холинергическую нейротрансмиссию. Они найдены также в разных экзокринных железах [19]. M_2 -рецепторы присутствуют в миокарде и гладкой мускулатуре [19] и осуществляют обратную связь, уменьшая тем самым выработку ацетилхолина [15]. Блокада M_2 -рецепторов приводит к повышенному высвобождению ацетилхолина [3,10,16]. M_3 -рецепторы, локализованные в дыхательных путях, отвечают за бронхоконстрикцию и секрецию слизи [16,22]. Хотя M_4 -рецепторы и были идентифицированы, их роль в дыхательных путях человека окончательно не установлена. Таким образом, идеальный антихолинергический препарат для ХОБЛ должен быть преимущественно антагонистом M_1 - и M_3 -рецепторов

или только M_3 -рецепторов, обладая при этом незначительной аффинностью к M_2 -рецепторам [3,22].

В наибольшей степени на сегодня представлениям об идеальном ингаляционном антихолинергическом препарате для лечения ХОБЛ соответствует тиотропиума бромид (ТБ) — новый препарат [14], создающий устойчивый бронходилатационный эффект вследствие длительного взаимодействия с M_3 -рецепторами [2,4]. Исследования с назначением как однократных, так и множественных доз с использованием 18 мкг тиотропиума в сутки продемонстрировали по меньшей мере 24-часовую продолжительность действия, подтвержденную спирометрическими данными [20,21].

В последние годы проводятся интенсивные исследования различных аспектов действия тиотропиума. Однако особый интерес представляют данные о его влиянии на респираторную функцию, повышенная скорость падения которой является основным признаком ХОБЛ, отличающим его от других легочных заболеваний и определяющим его неуклонно прогрессирующий характер.

Все исследования, в которых изучалось влияние тиотропиума на легочную функцию, можно разделить на 4 основные группы:

- исследования влияния различных доз тиотропиума на спирометрические данные и гипервосприимчивость,
- контролируемые клинические исследования,
- сравнительные клинические исследования,
- исследования влияния на легочные объемы и физическую нагрузку.

Влияние различных доз тиотропиума на спирометрические данные и гипервосприимчивость

Спирометрический ответ на назначение препарата обычно всегда использовался как важный стандарт для предварительной оценки применения различных доз бронходилататоров. В двойном слепом 4-этапном

исследовании [22], включавшем 12 пациентов с легкой астмой, исследовалась эффективность тиотропиума в порошковом ингаляторе в дозах 10, 40, 80 мкг по сравнению с плацебо. Каждый лечебный период был отделен от другого периодом вымывания длительностью от 8 до 24 сут. После назначения препарата пациентам проводили повторные бронхоконстрикторные тесты с метахолином через 2, 12, 24, 36 и 48 ч. Степень бронхопротекции считалась клинически значимой, если 20% снижение $ОФВ_1$ в группе с тиотропиумом достигалось при концентрациях вдвое больших, чем таковые у пациентов, получавших плацебо. В данном исследовании $ОФВ_1$ повышался в группе, получавшей 10 мкг тиотропиума, через 2 ч на $6,7 \pm 3,4\%$ и через 24 часа на $7,3 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$). Клинически значимая протекция при проведении метахолинового теста поддерживалась у 9 пациентов, получавших 10 мкг тиотропиума в течение 48 ч. Результаты этого исследования показывают, что тиотропиум обладает бронходилатационными свойствами и бронхопротективным эффектом против метахолина, который наступает через 2 ч и продолжается по меньшей мере в течение 24 ч [22].

В другом двойном слепом, плацебо-контролируемом перекрестном исследовании [21] изучали дозозависимую бронходилатационную эффективность и продолжительность действия тиотропиума. У 35 пациентов имела место бронхиальная обструкция средней степени ($ОФВ_1 < 65\%$ от должных величин, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$); у 33 пациентов, завершивших исследование, средняя исходная $ОФВ_1$ составляла 1,34 л, или 44% от должных величин. В течение 5 дней каждого из этапов исследования пациенты получали либо тиотропиум в дозах 10, 20, 40 или 80 мкг в форме порошковых капсул для ингаляции, либо лактозу. Период вымывания между различными лечебными этапами составлял 72 ч. На следующий день $ОФВ_1$ был достоверно выше, чем средний предозовый $ОФВ_1$ в первый тестовый день (1,41 л), и в тех случаях, если был назначен тиотропиум в дозе 10 мкг, он составлял 1,51 л, 20 мкг — 1,48 л или 80 мкг — 1,58 л ($p < 0,05$). Прирост $ОФВ_1$ не был достоверным для дозы 40 мкг — 1,45 л ($p > 0,05$). Пиковый ответ отмечался приблизительно через 4 ч после назначения препарата. Средний пиковый подъем $ОФВ_1$ был достоверно выше для групп, получавших 20, 40 и 80 мкг (0,33, 0,35, 0,38 л соответственно; $p < 0,05$), чем для группы плацебо (0,24 л). Временная динамика $ОФВ_1$ продемонстрировала суточное снижение легочной функции через 15–23 ч после назначения тиотропиума вследствие физиологических изменений холинергической активности и влияния других механизмов в ночное время. В утренние часы $ОФВ_1$ вновь возрастал по сравнению с исходным уровнем до истечения 32 ч после назначения последней дозы 20, 40 или 80 мкг. Подводя итоги данного исследования, можно сказать, что пиковый ответ тиотропиума является дозозависимым и наступает приблизительно через 4 ч после назначения.

Отсроченный эффект тиотропиума отмечался в течение 72 ч, но уровень $ОФВ_1$ на этом временном промежутке не был достоверно выше исходного [21]. На основании того, что бронходилатационная активность в дозах от 9 до 36 мкг была сопоставимой и соотношение терапевтического и побочных эффектов в дозировках ниже 36 мкг было благоприятным, доза 18 мкг была выбрана как оптимальная для использования в дальнейших научных и клинических исследованиях [20].

Контролируемые клинические исследования

Оптимальная дозировка препарата в ходе пилотных исследований нуждалась в дальнейших исследованиях с целью установления ее эффективности в контролируемом режиме.

Для проведения 92-дневного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования было включено 470 больных ХОБЛ в клинически стабильном состоянии [6]. Пациенты были старше 40 лет, курильщиками с анамнезом курения более 10 пачек/лет и показателями $ОФВ_1$ менее 65% от должных величин. Больные с астмой и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также пациенты, находящиеся на кислородотерапии и принимавшие преднизолон в дозе более 10 мг в день, исключались из исследования. Пациенты были рандомизированы в соотношении 3:2 для назначения тиотропиума в порошковом ингаляторе, использующем капсулы в дозе 18 мкг (279 пациентов) или плацебо (191 пациент) 1 раз в сутки в течение 13 нед. Исходные демографические показатели в группах достоверно не отличались. Средние показатели анамнеза курения исходно составляли 63 пачки/лет, а средний $ОФВ_1$ — 1,02 л (39% от должного), соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ — 46,2%. В качестве первичной конечной точки был выбран показатель $ОФВ_1$ перед приемом бронхолитика, *trough* $ОФВ_1$, в последний день исследования. Вторичными конечными точками были: изменение $ОФВ_1$ через 3 ч после назначения дозы; показатели шкалы симптомов для оценки свистящих хрипов, одышки, кашля, чувства заложенности в груди; общая оценка здоровья специалистом, осуществляющим наблюдение. Показатели шкалы общей оценки здоровья варьировали от 1 балла (плохое) до 8 баллов (отличное) и базировались на результатах оценки исследователем. 432 пациента прошли исследование до конца, включая его завершающий визит 5. Показатели минимальной утренней $ОФВ_1$ через 13 нед лечения тиотропиумом возросли на 0,11 л по сравнению с исходными, в то время как при использовании плацебо отмечалось снижение средних показателей на 0,04 л ($p < 0,001$). $ОФВ_1$ через 3 ч после назначения препарата увеличивался по сравнению с исходными показателями (1,04 л) на 0,20–0,21 л с 1-й недели лечения и продолжалось в течение 13 нед исследования ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо). При этом средненедельная

суточная потребность в экстренных ингаляциях сальбутамола составляла 3,7 ингаляции в сутки для группы плацебо и 2,6 ингаляции в сутки для тиаотропиума ($p < 0,001$). Достоверной разницы по количеству обострений в исследуемых группах найдено не было. Общая врачебная оценка здоровья была достоверно выше в группе тиаотропиума в течение всех дней, когда осуществлялись визиты ($p < 0,001$). Оценка симптомов (в баллах) продемонстрировала эффективность тиаотропиума в отношении свистящих хрипов и затруднения дыхания ($p < 0,01$), но не ощущения заложенности в груди или кашля. Сухость во рту более часто возникала при лечении тиаотропиумом (9,3% против 1,6%, $p < 0,05$) [6].

Тот же коллектив авторов провел исследование 921 пациента со среднетяжелой ХОБЛ при стабильном течении заболевания, в котором пациенты рандомизировались и двойным слепым методом были распределены на 2 близкие группы исследования [7]. Критерии включения и исключения были идентичны описанным выше. Пациентам назначался либо тиаотропиум 18 мкг 1 раз в сутки с использованием порошкового ингалятора (550 человек), либо плацебо (371 человек) в течение 1 года. Достоверной разницы в исходных показателях между группами не отмечено. Исходный ОФВ₁ составлял 1,04 л (39,1% от должного) в группе тиаотропиума и 1,00 л (38,1% от

должного) в группе плацебо. 24% обследуемых прекратили участие в протоколе через 9 мес, из-за истечения срока использования препарата (просроченные препараты не заменялись новыми). Исследователи полагали, что поскольку запланированный объем выборки был превзойден вследствие низкого выбывания, дополнительные партии препарата не были заказаны. Эти пациенты были включены в конце исследования в анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (*ITA — intention to treat analysis*) и рассматривались как пациенты, завершившие исследование.

Минимальный уровень ОФВ₁ в группе, получавшей тиаотропиум, возрос в среднем (\pm стандартная ошибка средней) на $0,11-0,13 \pm 0,01$ л по сравнению с исходным и статистически достоверно отличался от аналогичного показателя в группе плацебо ($p < 0,01$). В группе тиаотропиума по сравнению с группой плацебо было отмечено достоверно меньшее количество обострений ХОБЛ (0,76 против 0,95 эпизода на одного пациента в год, $p = 0,045$) и связанных с ними госпитализаций ($p = 0,019$).

Сравнительные клинические исследования

Так как разные клинические исследования могут несколько различаться по дизайну, тестовым проце-

Таблица

Сравнительные клинические исследования влияния тиаотропиума (порошковый ингалятор, 18 мкг/сут) на легочную функцию

Количество пациентов	Сравниваемый препарат и доза	Длительность	Исходная утренняя минимальная ОФВ ₁ , л	Изменение утреннего добронходилатационного исследования ОФВ ₁ в конце исследования, л	Изменения потребности в ингаляторах в конце исследования, инг.доз/сут	Частота обострений, %
470 [6]	Плацебо 1 раз в день, в порошковом ингаляторе	13 нед	Тиаотропиум 1,04, плацебо 1,00	Тиаотропиум +0,11, плацебо -0,04 ($p < 0,001$)	Тиаотропиум -0,8, плацебо +0,1 ($p < 0,001$)	Тиаотропиум 16, плацебо 21,5 (NS)
921 [7]	То же	12 мес	То же	Тиаотропиум +0,11-0,13, в сравнении с плацебо +0,12-0,15 ($p < 0,01$)	Тиаотропиум -0,2, плацебо +0,7 ($p < 0,01$)	Тиаотропиум 36, плацебо 44 ($p < 0,05$)
288 [25]	Ипратропиум 40 мкг 4 раза в день в дозируемом ингаляторе	13 нед	Тиаотропиум 1,24, ипратропиум 1,19	Тиаотропиум +0,16, ипратропиум +0,03	Тиаотропиум -1,5, ипратропиум -1,0 ($p < 0,05$)	Тиаотропиум 11,0, ипратропиум 12,4 (NS)
535 [26]	То же	12 мес	Тиаотропиум 1,25, ипратропиум 1,18	Тиаотропиум +0,120, ипратропиум -0,030	Тиаотропиум -4 в сравнении с ипратропиумом ($p = 0,05$)	Тиаотропиум 35, ипратропиум 46 ($p = 0,014$)
623 [11]	Сальметерол 50 мкг 2 раза в день или плацебо 2 раза в день, оба в дозируемом ингаляторе	6 мес	Тиаотропиум 1,11, сальметерол 1,07, плацебо 1,06	Тиаотропиум в сравнении с плацебо +0,137, тиаотропиум в сравнении с сальметеролом +0,052, сальметерол в сравнении с плацебо +0,085	Тиаотропиум -1,45 в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$), сальметерол -1,44 в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$)	Тиаотропиум 36,8, сальметерол 38,5, плацебо 45,8 (NS)

Примечание. NS — не достоверно; NR — нет данных.

дурам или исследуемой популяции, прямые сравнения внутри одного исследования предоставляют важную информацию для рационального применения препаратов в клинике. Краткая обобщенная информация по проведению прямых сравнительных исследований тиотропиума с другими бронходилататорами приведена в таблице.

Ипратропиум до последнего времени рассматривался как препарат первой линии у пациентов с выраженной симптоматикой ХОБЛ [17,18]. С целью оценки эффективности и безопасности тиотропиума в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в форме порошкового ингалятора (191 пациент) было проведено его сравнительное исследование с ипратропиумом в дозе 40 мкг 4 раза в сутки в форме дозированного ингалятора (97 пациентов). Исследование продолжалось в течение 13 нед и было рандомизированным, двойным слепым, двойным маскированным [27]. Критерии включения и исключения были идентичными таковым в описанных выше исследованиях. Исходные характеристики, включая получаемую терапию, были статистически близки между двумя группами. Исключения из исследования преимущественно были связаны с побочными действиями, частота которых была сопоставима в обеих группах (тиотропиум — 9,9%, ипратропиум 11,3%). Исходная средняя ОФВ₁ в группе тиотропиума составляла 1,24 л (42% от должных величин) и 1,19 л (40% от должного) в группе ипратропиума. Спирометрическое исследование проводилось за 1 ч и непосредственно перед приемом, а также через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч после приема препарата. В 1-й день действие ипратропиума наступало несколько быстрее со средним подъемом ОФВ₁ на 18% через 30 мин по сравнению с тиотропиумом, после назначения которого 30-минутный прирост ОФВ₁ составлял 15% ($p < 0,05$). Этот эффект исчезал на 8-й день, когда большая продолжительность действия тиотропиума приводила к существенному повышению утреннего (минимального) ОФВ₁ по сравнению с показателями в группе ипратропиума. В 1-й день через 6 ч после назначения тиотропиума отмечалось 21% повышение среднего ОФВ₁ по сравнению с исходным показателем, в то время как для ипратропиума этот показатель составлял лишь 9% ($p < 0,05$). Достоверно более высокие показатели ОФВ₁ поддерживались в группе тиотропиума в промежутке между 2-мя и 6-ю часами после назначения в дни 8, 50, 92-й ($p < 0,05$).

Пациенты, принимавшие участие в вышеупомянутом исследовании [27], были последовательно переведены для продолжения участия в другом 12-месячном рандомизированном, двойном слепом клиническом испытании с похожим дизайном [28]. Тиотропиум в дозе 18 мкг в день (356 пациентов) сравнивали с ипратропиумом, назначаемым по 40 мкг 4 раза в день (179 пациентов). Критерии включения и исключения были идентичны таковым в вышеописанных протоколах. При проведении данного комбинированного исследования 82,8% завершили протокол; 13% пациен-

тов в каждой группе прекратили прием препаратов вследствие истечения срока годности (не было проведено своевременной замены вследствие достижения размера планируемой выборки). Статистический анализ исследования осуществляли в соответствии с намерением применить вмешательство — ИТА. Исходный уровень ОФВ₁ составлял 1,25 л (41,9% от должных величин) и 1,18 л (39,4% от должного) соответственно для групп тиотропиума и ипратропиума. По окончании 1-й недели лечебного периода, а также во все последующие дни проведения исследования показатели ОФВ₁ были достоверно выше в группе, получавшей тиотропиум ($p < 0,05$). Прирост минимального утреннего ОФВ₁ был статистически достоверно выше в группе, получавшей тиотропиум, как на 8-й день лечебного периода (0,14 л против 0,02 л по сравнению с исходным, $p < 0,05$), так и через 1 год (0,12 л против 0,03 л по сравнению с исходным, $p < 0,001$).

Эффективность тиотропиума сравнивалась с сальметеролом и плацебо у 623 пациентов со среднетяжелой ХОБЛ в полугодовом исследовании [11]. Пациенты в соответствии с лечебным режимом были рандомизированно распределены по трем группам: 1-я — тиотропиум в порошковом ингаляторе в дозе 18 мкг в день (209 пациентов), 2-я — сальметерол 50 мкг 2 раза в день (213 пациентов) и 3-я — плацебо в дозированном ингаляторе (201 пациент). Достоверной разницы между исходными показателями в группах отмечено не было. Средний возраст для всей популяции составлял 65 лет; 75% были мужчины, а средний ОФВ₁ — 1,08 л (40% от должных величин). Через 6 мес разница по показателю минимального утреннего ОФВ₁ между активным препаратом и плацебо составляла 0,137 и 0,085 л соответственно для тиотропиума и сальметерола ($p = 0,0001$ для обоих препаратов по сравнению с плацебо). Минимальный утренний ОФВ₁ через 6 мес в группе тиотропиума был статистически достоверно выше, чем в группе сальметерола ($p = 0,0088$). Тиотропиум вызывал достоверное повышение только вечернего, но не утреннего пикового экспираторного потока по сравнению с сальметеролом ($p < 0,05$). Изменения респираторной функции под действием тиотропиума сопровождались изменением качества жизни у большего числа пациентов, чем под действием сальметерола (51% против 40%, $p < 0,05$).

В настоящем исследовании тиотропиум в целом демонстрировал более эффективное влияние на показатели повторных спирометрических измерений. Тем не менее необходимо отметить 2 других ценных наблюдения: первое — выраженность и скорость наступления бронходилатационного эффекта после однократного назначения в 1-й день обоих препаратов были примерно одинаковы; второе — ОФВ₁ и ФЖЕЛ, измеренные через 24 ч после применения тиотропиума, хотя и превышали 12-часовые показатели после назначения сальметерола, но это превышение было статистически недостоверным ($p > 0,05$).

Исследования влияния на легочные объемы и физическую нагрузку

Центральная и периферическая бронходилатация приводит к снижению сопротивления и возрастанию инспираторных и экспираторных потоков в покое и при нагрузке. При повышении экспираторных потоков в покое легким удается осуществлять более полный выдох, что приводит к снижению воздушной ловушки и легочной гипервоздушности в покое. Это в свою очередь приводит к повышению емкости вдоха и снижению функциональной остаточной емкости легких. Таким образом, бронходилатация позволяет поддерживать требуемую альвеолярную вентиляцию при более низкой кислородной стоимости дыхания.

Тиотропиум приводит к устойчивому снижению эластических и резистивных нагрузок на респираторные мышцы, а также к повышению функциональной эффективности, означающей, что меньшие инспираторные усилия требуются для поддержания большего дыхательного объема при нагрузке [8,24].

Влиянию тиотропиума на легочную гипервоздушность при ХОБЛ было посвящено рандомизированное двойное слепое параллельногрупповое контролируемое исследование [23]. В протокол было включено 187 пациентов, из которых 96 получали тиотропиум, а 91 — плацебо. Исходно достоверных различий между сравниваемыми группами по демографическим показателям и легочным функциональным параметрам не отмечено (ОФВ₁ 1,24±0,03 л, или 43% от должного). Утренние бронходилатационные значения (*trough response*) таких параметров, как ОФВ₁, ФЖЕЛ, остаточный объем — ОО, общая емкость легких (ОЕЛ), объем воздушной ловушки (*trapped air volume — TAV*), были выбраны в качестве первичных исходов, которые оценивались через 3 и 6 нед терапии. Полученные результаты демонстрировали наряду с положительной спирометрической динамикой ($p < 0,0001$) достоверный минимальный утренний ответ показателей, отражающих легочную гипервоздушность (ОЕЛ, $p = 0,0116$) и воздушную ловушку ($p = 0,0098$) через 6 нед лечения тиотропиумом по сравнению с группой плацебо.

Низкая толерантность к физической нагрузке является одним из основных клинических проявлений ХОБЛ. Диспноэ при нагрузке — наиболее частая жалоба и инвалидизирующий симптом этого заболевания. В то время, как прогрессирование заболевания мониторируется и документируется врачом при регистрации ухудшения легочной функции, пациент ощущает это прогрессирование возрастанием степени выраженности диспноэ. Поэтому объективное мониторирование параметров в ответ на физический стресс и диспноэ может считаться частью общего оценочного процесса.

Динамическая гипервоздушность во время нагрузки у больных ХОБЛ проявляется снижением емкости вдоха (*inspiratory capacity — IC*) и дыхательного объема (*tidal volume — Vt*) [8]. С целью исследова-

ния возможного влияния тиотропиума на переносимость физической нагрузки 187 больным ХОБЛ в рамках вышеприведенного исследования были проведены нагрузочные велоэргометрические тесты с постоянным уровнем нагрузки на уровне 75% максимальной физической работоспособности исходно и через 135 мин после назначения препарата [24]. Исследования повторно проводились на 3-й и 6-й неделях лечебного режима. Средний показатель времени переносимости субмаксимальной нагрузки (*endurance time — ET*), исходно составлявший 491,7 с, достоверно повысился к 3-й неделе на 66,8 с ($p = 0,039$), а к 6-й неделе — на 105,2 с ($p = 0,0098$). Такая последовательно нарастающая динамика может объясняться не только дальнейшим возрастанием терапевтического эффекта после 3-й недели, но и физиологической адаптацией, вследствие возросшей повседневной активности.

Тиотропиум также продемонстрировал свою способность снижать степень гипервоздушности легких, что проявлялось повышением емкости вдоха уже на 3-й неделе исследования на 216,5% ($p < 0001$), а на 6-й неделе прирост составил 154,8% ($p = 0,0027$).

Таким образом, тиотропиум, представляющий собой ингаляционный препарат новой генерации, обладает выраженным и устойчивым влиянием на респираторную функцию, оказывая прежде всего более выраженный и устойчивый бронхорасширяющий эффект по сравнению с другими препаратами при однократном суточном назначении [5]. Мощное бронходилатирующее действие сопровождается "фармакологической редукцией" легочных объемов, что положительно сказывается на физической работоспособности и основном симптоме, лимитирующем ее, — диспноэ. Кроме того, бронходилатационная эффективность тиотропиума, как и других ингаляционных антихолинергиков, обычно сохраняется в течение продолжительного времени без признаков наступления лекарственной толерантности.

Учитывая все это, в сочетании с удобством однократного применения тиотропиум может рассматриваться как терапия первого выбора для коррекции регистрируемых нарушений респираторной функции у пациентов ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995; 152: S77–S120.
2. Barnes P.J., Belvisi M.G., Mak J.C.W. et al. Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci.* 1995; 56: 853–859.
3. Barnes P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1999; 160: S72–S79.
4. Barnes P.J. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117: S63–S66.
5. Calverley P.M. The future for tiotropium. *Ibid.* S67–S69.
6. Casaburi R., Briggs D.D.Jr., Donohue J.F. et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. *Ibid.* 118: 1294–1302.

7. Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 217–224.
8. Celli B., ZuWallack R., Wang S., Keste S. Improvements in inspiratory capacity with tiotropium in patients with COPD. *Ibid.* (suppl.): 3079.
9. Disse B., Raichl R., Speck G.A. et al. BA679BR, a novel anticholinergic bronchodilator. *Life Sci.* 1993; 52: 537–544.
10. Disse B., Speck G.A., Rominger K.L. et al. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Ibid.* 1999; 64: 457–464.
11. Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
12. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1398–1420.
13. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary). Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2001.
14. Gross N.J., Skorodin M.S. Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311: 421–425.
15. Haddad E.B., Mak J.C.W., Barnes P.J. Characterization of [³H]Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping. *Mol. Pharmacol.* 1994; 45: 899–907.
16. Joos G.F. Potential usefulness of inhibiting neural mechanisms in asthma. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 2000; 55: 411–414.
17. Karpel J.P. Bronchodilator responses to anticholinergic and-adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871–876.
18. LeDoux E.J., Morris J.F., Temple W.P. et al. Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled metaproterenol in COPD. *Ibid.* 1989; 95: 1013–1016.
19. Lefkowitz R.J., Hoffman B.B., Taylor P. Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In: Gilman A.G. et al. eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. Elmsford, NY: Pergamon Press, Inc.; 1990. 84–121.
20. Littner M.R., Ilowite J.S., Tashkin D.P. et al. Long-acting bronchodilation with once daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1136–1142.
21. Maesen F., Smeets J., Sledsens T. et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1506–1513.
22. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 876–880.
23. O'Donnel D.E., Helgo Magnussen H., Gerken F. et al. Mechanisms of improved exercise tolerance in COPD in response to tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (suppl.): 1826.
24. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. ATS statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: S77–S120.
25. Van Noord J.A., Bantje Th.A., Eland M.E. et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289–294.
26. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.

Поступила 31.07.03

© ЛОПАТИН А.С., 2003

УДК [616.211+616.216]–002.28–092

А.С.Лопатин

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Отделение оториноларингологии ЦКБ МЦ УД Президента РФ

Полипозный риносинусит (ПРС) — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся образованием и рецидивирующим ростом полипов, состоящих преимущественно из отежной ткани, инфильтрированной эозинофилами. ПРС, также как аллергический ринит, нередко сочетается с бронхиальной астмой, непереносимостью препаратов пиразолонового ряда, муковисцидозом, что свидетельствует об общности патогенеза различных заболеваний дыхательной системы.

Результаты эпидемиологических исследований, изучавших распространенность ПРС, существенно отличаются друг от друга. Выборочное исследование, основанное на обращаемости, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что распространенность

ПРС среди населения составляет примерно 0,05%: от 1,3 до 13,1 на 10 000 населения в разных поликлиниках [1]. Эта цифра свидетельствует лишь о том, что результаты изучения обращаемости явно недооценивают истинную распространенность заболевания. Исследования в популяции, в частности проведенные D.Slobova [22], показали, что распространенность ПРС среди населения Чехословакии составляет 1,1%. Наши наблюдения, основанные на диспансерном обследовании 50 000 жителей Москвы с использованием передней и задней риноскопии, дали примерно такой же результат: полипы в полости носа были обнаружены у 1,02% обследованных.

Приведенные выше результаты касаются только клинически манифестированных форм заболевания. Реальная распространенность ПРС с учетом субкли-