

*С.В. Лукьянов, А.С. Духанин, С.И. Огурцов, Ю.Б. Белоусов,
Е.В. Середа, О.Ф. Лукина, И.К. Волков*

М-ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ИПРАТРОПИУМА БРОМИДА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

РГМУ, НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, Москва

**M-CHOLINOLYTIC ACTION OF IPRATROPIUM BROMIDE IN CHILDREN SUFFERING
FROM BRONCHIAL ASTHMA OR CHRONIC PNEUMONIA**

S.V. Lukianov, A.S. Dukhanin, S.I. Ogurtsov, Yu.B. Belousov, E.V. Sereda, O.F. Lukina, I.K. Volkov

Summary

Forty two children aged from 6 to 15 years (15 children with bronchial asthma and 27 ones with chronic pneumonia) were examined. All the children underwent a clinical inspection, lung function testing and a pharmacological test with ipratropium bromide. The IC₅₀ for M acetylcholine receptors of peripheral blood polymorphonuclear leucocytes and a simultaneous effect of ipratropium bromide on a stimulated Ca⁺² ion level in bronchoalveolar lavage fluid cells were studied in 14 children with bronchial asthma and 25 ones with chronic pneumonia.

M-cholinolytic effect of ipratropium bromide on the blood cells was found to appear in bronchial asthma children in less concentration compared with the chronic pneumonia ones. Ipratropium bromide reduced the stimulated calcium ion response of bronchoalveolar lavage fluid cells and improved the lung function parameters in both the groups. The increase in the lung function values was more in the bronchial asthma children than in chronic pneumonia ones and under the normal lung maturity than in chronic inflammation under a lung maturity defect. A correlation was noted between the increase in the lung function parameters and the decline of the Ca⁺² ion level in bronchoalveolar lavage fluid cells stimulated by ipratropium bromide.

Резюме

Обследованы 42 ребенка от 6 до 15 лет, в том числе 15 детей с бронхиальной астмой и 27 детей с хронической пневмонией. Всем детям проводились клиническое обследование, исследование ФВД и фармакологическая проба с ипратропиумом бромидом. У 14 детей с бронхиальной астмой и 25 детей с хронической пневмонией проводились определение IC₅₀ для М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови, исследование стимулированной концентрации ионов кальция в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости в отсутствии и присутствии ипратропиума бромидом.

Обнаружено, что у детей с бронхиальной астмой М-холинолитическое действие ипратропиума бромидом на клетки крови проявляется в меньшей концентрации, чем у детей с хронической пневмонией. У детей с бронхиальной астмой и с хронической пневмонией ипратропиума бромид вызывает снижение стимулированного кальциевого ответа в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости и увеличение показателей ФВД. При этом прирост ОФВ₁ больше при бронхиальной астме, чем при хронической пневмонии, а также больше у детей без дефекта развития легких, чем у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких. Между приростом ОФВ₁ и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромидом отмечается корреляционная зависимость.

Холинергические механизмы, участвующие в развитии обструктивных заболеваний легких, связаны главным образом с блуждающим нервом, являющимся важным регулятором тонуса гладкой мускулатуры бронхов и продукции бронхиального секрета [3,4,11]. F.Caufield и соавт. в 1993 г. идентифицировали 5 типов М-холинорецепторов: М₁ — М₅. М₁-холинорецепторы находятся в коре головного мозга и парасимпати-

ческих ганглиях и участвуют в усилении ганглионарной передачи, М₂-холинорецепторы — в окончаниях холинергических нервов (постганглионарных волокон), а М₃-холинорецепторы локализованы на эффекторных клетках, т.е. первые 2 подтипа М-холинорецепторов участвуют главным образом в проведении импульсов в парасимпатических нервных структурах, тогда как рецепторы третьего подтипа участвуют в

активизации клеток-мишеней, которым адресованы эти импульсы, в частности гладкомышечных клеток бронхов, клеток подслизистых желез, эндотелиальных клеток легочных микрососудов. М₄- и М₅-холинорецепторы в бронхолегочной системе человека не обнаружены [3]. М-холинорецепторы находятся не только в ЦНС и периферических тканях, иннервируемых парасимпатическими нервами, но и в ряде неиннервируемых клеток. Так, по связыванию ³H-квинуклидинилбензилата М-холинорецепторы идентифицированы на мембранах эритроцитов, в нейтрофилах, лимфоцитах и тучных клетках. Данные М-холинорецепторы могут принимать участие в регуляции (активации) некоторых важнейших функций этих клеток, например хемотаксиса нейтрофилов и лимфоцитов, усилении цитотоксичности Т-лимфоцитов и выхода из лейкоцитов лизосомальных ферментов, высвобождении гистамина из тучных клеток, повышении синтеза ДНК и белка. Количество М-холинорецепторов клеток крови сопоставимо с таковым для рецепторов к другим медиаторам и составляет 3–8 · 10⁴ на 1 клетку. Стимуляция М-холинорецепторов сопровождается мобилизацией внутриклеточного кальция и образованием цГМФ из ГТФ [1,6].

Об участии холинергических механизмов в регуляции тонуса бронхов свидетельствуют результаты многочисленных экспериментов, в которых стимуляция блуждающего нерва или введение М-холиномиметических веществ (ацетилхолин, метахолин, карбахолин) вызывали бронхоконстрикцию, а блокада *n. vagus* — умеренную бронходилатацию и снижение или устранение спазма бронхов. Бронхоспазм, наблюдаемый в обоих легких при унилатеральной стимуляции М-холинорецепторов или ветвей блуждающего нерва, является одним из доказательств рефлекторной регуляции тонуса бронхиальной мускулатуры. Повышение чувствительности дыхательных путей (развитие гиперреактивности бронхов) на фоне инфекционных заболеваний легких — известный клинический факт. Ацетилхолин и другие М-холиномиметики являются сильными стимуляторами секреции экзокринных желез, в том числе продуцирующих бронхиальную слизь. Аналогичное действие оказывает и стимуляция блуждающего нерва. Эти эффекты в значительной степени или полностью блокируются антихолинергическими препаратами [11,12].

В настоящее время при бронхообструктивном синдроме М-холинолитики системного действия практически не используются из-за серьезных побочных эффектов. Напротив, ингаляционные М-холинолитики, синтезированные в середине 70-х годов, находят все более широкое применение при бронхиальной астме и других бронхолегочных заболеваниях, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом. К ним относятся ипратропиума бромид, тровентол, окситропиума бромид и тиотропиума бромид.

Ингаляционные М-холинолитики блокируют как пре-, так и постсинаптические М-холинорецепторы, являясь селективными конкурентными и обратимыми

антагонистами ацетилхолина. Вследствие чрезвычайно низкой абсорбции со слизистой оболочки они влияют почти исключительно на М-холинорецепторы дыхательных путей. Препараты этой группы предотвращают опосредованную ацетилхолином стимуляцию чувствительных волокон блуждающего нерва при действии различных факторов и подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию. Они обладают бронхорасширяющим действием при бронхоспазме, вызванном ацетилхолином, карбахолином, аллергеном, уменьшают секрецию бронхиальных желез [3,5,10].

Ингаляционные М-холинолитики оказывают лечебный и профилактический эффект у больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести [4,9,10], уменьшают бронхообструктивный синдром у пациентов с поллинозами, острой и хронической пневмониями, хроническим обструктивным бронхитом и эмфиземой легких [2,11].

Эффективность антихолинергических препаратов у взрослых при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выше, чем при бронхиальной астме [11]. При обострениях ХОБЛ ингаляционные М-холинолитики равны или превосходят по эффективности β₂-адреномиметики. Механизм действия М-холинолитиков при ХОБЛ и хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях не исчерпывается влиянием на тонус гладкой мускулатуры. Существенную роль играет их влияние на секрецию бронхиальной слизи. Известно, что прямая или опосредованная холинергическая стимуляция вызывает отчетливую активацию подслизистых желез и секреторной функции бокаловидных эпителиальных клеток, что усиливает бронхиальную обструкцию. В этих условиях ингаляция М-холинолитиков, ограничивающая секрецию мокроты, может способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы [11].

При ХОБЛ у взрослых, основными составляющими которой являются хронический обструктивный бронхит и эмфизема легких, бронхиальная обструкция обратима лишь частично. При хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях у детей преобладают иные механизмы бронхообструкции. Кроме стойких морфологических изменений (врожденно-наследственные дефекты развития бронхолегочной системы, пневмосклероз, бронхоэктазы, деформация бронхов, эмфизема), нарушение бронхиальной проходимости при хронических бронхолегочных заболеваниях в детском возрасте связано с воспалительным процессом, гиперсекрецией мокроты, снижением мукоцилиарного клиренса. Большое значение имеет бронхоспастический компонент, обусловленный рефлекторными и аллергическими механизмами [7,8]. В связи с этим, является актуальным сравнительное изучение эффективности антихолинергических препаратов при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях и бронхиальной астме у детей. Хотя антихолинергические препараты

оказывают меньший эффект по сравнению с β_2 -агонистами при патологических процессах, затрагивающих преимущественно мелкие бронхи, их место в лечении бронхиальной астмы и бронхоспастического синдрома окончательно не определено [2,5]. Поэтому для выработки научно обоснованных показаний к назначению ингаляционных М-холинолитиков при бронхообструктивных заболеваниях у детей и совершенствования терапевтической тактики необходимы дальнейшие исследования.

Обследованы 42 ребенка от 6 до 15 лет, в том числе 15 детей с atopической бронхиальной астмой (БА) средней тяжести и 27 детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями (ХНВБЛЗ) — хронической пневмонией. Из числа пациентов с ХНВБЛЗ у 15 детей хроническая пневмония (ХП) сформировалась в результате неблагоприятного исхода острых пневмоний, у 12 детей хронический бронхолегочный воспалительный процесс развился на фоне врожденно-наследственного дефекта развития легких (ХП+ДРЛ).

Всем детям проводилось клиническое обследование, ФВД и выполнялась фармакологическая проба с ингаляционным М-холинолитиком ипратропиума бромидом (Атровент® фирмы "Берингер Ингельхайм фарма", Австрия). У 14 детей с БА и 25 детей с ХНВБЛЗ проводилось исследование IC_{50} (концентрация антагониста, в которой он на 50% уменьшает связывание агониста с рецепторами) для М-холинергических рецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов (M_3 -холинорецепторов), исследование стимулированной концентрации ионов кальция в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости в отсутствии и присутствии ипратропиума бромида.

Исследование функции внешнего дыхания

Показатели функции внешнего дыхания (ФВД)числяли по кривой поток-объем форсированного выдоха на приборе "Мастер-Скрин" (фирма "Егер", Германия). Определяли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекс Тиффно (ИТ), пиковую скорость форсированного выдоха (ПСВ), мгновенную объемную скорость в точках прохождения кривой через ординаты, соответствующие 25%, 50% и 75% жизненной емкости легких (МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅). Полученные данные выражали в % от должных величин. Выполняли фармакологическую пробу с ипратропиума бромидом. Она считалась положительной, если прирост ОФВ₁ составлял более 15%.

Исследование М-холинергических рецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови

Утром натощак из локтевой вены собирали 10 мл крови в пробирку с 1 мл 2,7% раствора Na_2EDTA ,

предотвращающего свертывание. После тщательного перемешивания кровь центрифугировали при 200 g в течение 5 мин. Клеточную взвесь получали с помощью гемолитической жидкости — 0,083% раствор аммония хлорида с добавлением 0,04 г/л ЭДТА (pH 7,2–7,4). Гемолиз проводили следующим образом: к оставшемуся после удаления плазмы осадку клеток добавляли 5 мл гемолитической жидкости на 30 с, постоянно перемешивая содержимое пробирки. Затем добавляли 5–6 мл среды 199, центрифугировали при 200 g в течение 10 мин, надосадочную жидкость сливали, осадок тщательно взбалтывали. С целью удаления оставшихся эритроцитов к осадку клеток добавляли 1 мл гемолитической жидкости на 3–5 с. Гемолиз прекращали, добавляя 10 мл среды 199 и центрифугируя в течение 10 мин. После удаления надосадочной жидкости к осадку клеток добавляли 0,3–0,4 мл среды 199. Полученную таким образом клеточную суспензию использовали в дальнейших исследованиях.

Жизнеспособность выделенных полиморфно-ядерных лейкоцитов определяли методом витального окрашивания клеток трипановым синим, который обладает способностью прокрашивать только погибшие лейкоциты. В соотношении 1:1 суспензию клеток смешивали с 0,2% раствором трипанового синего, приготовленного в HEPES-буфере и через 40 с под микроскопом подсчитывали число окрашенных и неокрашенных клеток. Жизнеспособность оценивали в % по формуле: (число неокрашенных клеток/общее число клеток) · 100%. Количество жизнеспособных клеток составляло не менее 95–96%.

Для оценки связывающей способности М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов применялся радиолигандный метод, основанный на конкурентном связывании 3H -квинуклидинилбензилата (3H -QNB) с немечеными лигандами.

Полиморфно-ядерные лейкоциты инкубировали при 37°C в течение 15 мин с М-холиномиметиком 3H -QNB в отсутствие и в присутствии возрастающих концентраций ипратропиума бромида (5–100 мкМ). Определяли показатель IC_{50} (нмоль/л = нМ) для М-холинорецепторов. Чем ниже его значение, тем эффективнее взаимодействие ипратропиума бромида с М-холинорецепторами, т.е. тем в меньшей концентрации проявляется его М-холинолитическое действие. Для регистрации радиоактивности образец на фильтре помещали в 5 мл сцинтилляционной жидкости. Ее состав: PPO (2,5-дифенилоксазол) — 4 г, ROROP (1,4-бис-2-метил-5-фенилоксазолилбензол) — 0,4 г, толуол — до 1 л. Смесь тщательно перемешивали и радиоактивность образца регистрировали на жидкостном сцинтилляционном радиометре SL-30 "Intertechnique" (Франция).

Исследование стимулированной концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости

Для выделения клеток из смыва бронхов лаважную жидкость в объеме 10 мл помещали в HEPES-

буфер. Полученную суспензию фильтровали через капроновую сетку и отмывали в *HEPES*-буфере, центрифугируя в течение 10 мин при 800 g. Затем концентрацию клеток доводили до $10\text{--}20 \cdot 10^6$ в 1 мл, определяя их число в камере Горяева.

Внутриклеточную концентрацию ионов кальция (в нМ) исследовали с помощью флуоресцентного индикатора ФУРА-2/АМ. Определяли кальциевый ответ клеток, выделенных из лаважной жидкости, на агонист М-холинорецепторов бетанехол в концентрации 10^{-5} М в отсутствие (Ca^{2+}_o) и в присутствии М-холиноблокатора ипратропиума бромида ($\text{Ca}^{2+}_{\text{иб}}$) в конечной концентрации 10^{-4} М.

К образцу клеток объемом 3 мл добавляли раствор ФУРА-2/АМ в диметилсульфоксиде до конечной концентрации 6 мкМ и инкубировали при 25°C в течение 40 мин. Затем клетки дважды отмывали *HEPES*-буфером следующего состава: NaCl — 140 мМ, KCl — 5 мМ, MgSO_4 — 1 мМ, глюкоза — 5 мМ, Na_2HPO_4 — 1 мМ, CaCl_2 — 1 мМ, *HEPES* — 10 мМ. 2 мл суспензии клеток (3 млн/мл) помещали в ячейку спектрофлуориметра "Hitachi MPF-3", термостатируемую при 37°C. Длина оптического пути составляла 1 см, ширина щелей — 6 и 8 нм. Длины волн возбуждения — 350 и 385 нм, регистрации — 500 нм. Концентрация ионов кальция пропорциональна отношению концентраций связанной и свободной форм зонда. Ее рассчитывали на основании измерений при двух длинах волн возбуждения (F_1 и F_2), используя следующую формулу:

$$\text{Ca}^{2+} = K_d \cdot (R - R_{\text{мин}}) / (R_{\text{макс}} - R_{\text{мин}}),$$

где $R = F_1/F_2$, F_1 — интенсивность флуоресценции, регистрируемая при 500 нм, длина волны возбуждения 350 нм, F_2 — интенсивность флуоресценции, регистрируемая при 500 нм, длина волны возбуждения 385 нм, K_d — равновесная константа диссоциации комплекса зонда ФУРА-2 с кальцием при pH 7,35 (K_d 225 нМ). Для определения параметров $R_{\text{макс}}$ и $R_{\text{мин}}$ необходимо соблюсти условие, когда практически весь зонд находится в связанном и свободном состоянии соответственно. Для определения $R_{\text{макс}}$ цитоплазматическую мембрану лейкоцитов, содержащихся в среде с насыщающей для ФУРА концентрацией ионов кальция (более 1000 Кд), разрушали 40 мкМ дигитонином. $R_{\text{мин}}$ определяли, добавляя после этого 5 мМ MnCl_2 , который вытесняет ионы кальция из комплекса с красителем.

При исследовании М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов обнаружено (табл.1), что у детей с БА имеется статистически достоверное снижение IC_{50} по сравнению с тем же показателем у детей с ХНВБЛЗ, т.е. у детей с БА требовалась меньшая концентрация М-холиноблокатора ипратропиума бромида для уменьшения на 50% связывания М-холиномиметика $^3\text{H-QNB}$ с полиморфно-ядерными лейкоцитами периферической крови. Другими словами, у детей с БА М-холинолитическое действие

Таблица 1

Функциональное состояние М-холинорецепторов полиморфно-ядерных лейкоцитов крови и клеток лаважной жидкости у детей с бронхообструктивными заболеваниями и влияние на него ипратропиума бромида

Заболевание	IC_{50} для М-холинорецепторов, нМ	Ca^{2+}_o , нМ	$\text{Ca}^{2+}_{\text{иб}}$, нМ	p_2
БА (n=14):				
M	23,4	230,8	178,3	0,007
SD	11,0	20,5	16,7	
mt	6,2	20,1	16,3	
ХНВБЛЗ (n=25):				
M	33,04	230,6	182,9	0,002
SD	11,4	36,1	27,3	
mt	4,5	21,4	16,2	
p_1	0,0496	0,382	0,193	p

Примечание. Здесь и в табл.2–4: M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, mt — доверительный интервал, p — уровень значимости отличий исходных показателей в группах детей с БА и ХНВБЛЗ (p_1) и концентрации Ca^{2+} до и после ингаляции ипратропиума бромида (p_2).

ипратропиума бромида проявлялось в меньшей концентрации, т.е. его способность блокировать М-холинорецепторы у детей с БА выше.

Стимулированный М-холиномиметиком бетанехолом уровень концентрации ионов кальция в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости в присутствии ипратропиума бромида достоверно снижался как у детей с БА, так и у детей с ХНВБЛЗ (см. табл.1). Это является проявлением М-холинолитического действия ипратропиума бромида и биохимическим маркером его эффективности. Существенных отличий между двумя группами детей здесь не обнаружено.

По исходным показателям ФВД между группами детей с БА и ХНВБЛЗ значимых отличий не было (табл.2). Однако внутри группы пациентов с ХНВБЛЗ у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких показатели МОС, особенно в мелких бронхах, были достоверно ниже, чем у остальных детей.

После фармакологической пробы (ингаляции ипратропиума бромида) у детей с БА и с ХНВБЛЗ отмечалось статистически значимое увеличение $\text{ОФВ}_{1\text{т}}$, ИТ, ПСВ, МОС_{25} , МОС_{50} и МОС_{75} (табл.3). Из них у детей с ХП без дефекта развития легких достоверно увеличивались $\text{ОФВ}_{1\text{т}}$, ИТ, МОС_{50} и МОС_{75} , а у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких отмечалось значимое улучшение показателей ИТ, ПСВ, МОС_{25} и МОС_{50} .

При этом прирост $\text{ОФВ}_{1\text{т}}$ был достоверно более выраженным у детей с БА, чем у детей с ХНВБЛЗ. В группе детей с ХНВБЛЗ прирост $\text{ОФВ}_{1\text{т}}$ был достоверно больше у детей с хронической пневмонией без

Таблица 2

Сравнение исходных показателей ФВД

Заболевание	Показатели ФВД, % к должному						
	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
БА (n=15):							
M	97,5	94,9	97,2	89,4	76,7	66,7	61,2
SD	18,6	21,0	12,3	19,9	24,9	23,4	25,9
mt	9,4	10,6	6,2	10,1	12,6	11,8	13,1
ХНВБЛЗ (n=27):							
M	82,5	81,5	98,0	81,3	72,6	64,6	59,5
SD	20,3	25,5	13,4	23,8	28,5	28,4	35,0
mt	7,6	9,6	5,1	9,0	10,7	10,7	13,2
p	0,584	0,099	0,857	0,284	0,647	0,818	0,870
ХП (n=15):							
M	85,7	87,8	102,3	88,2	82,1	75,9	73,7
SD	23,0	27,2	11,6	20,9	26,7	27,9	38,1
mt	11,6	13,8	5,8	10,6	13,5	14,1	19,3
ХП+ДРЛ (n=12):							
M	78,6	73,7	92,6	72,8	60,7	50,6	41,7
SD	15,4	20,5	13,7	24,5	26,0	22,0	19,6
mt	8,7	11,6	7,7	13,9	14,7	12,5	11,1
p	0,384	0,163	0,065	0,101	0,055	0,021	0,018

дефекта развития легких, чем у детей с хроническим бронхолегочным воспалительным процессом на фоне дефекта развития легких (табл.4).

Таблица 4

Сравнение прироста ОФВ₁ при различных заболеваниях после ингаляции ипратропиума бромида

Заболевание	ΔОФВ ₁ , мл	ΔОФВ ₁ , %
БА (n=15):		
M	142,0	8,0
SD	201,5	11,2
mt	102,0	5,7
ХНВБЛЗ всего (n=27):		
M	98,1	3,1
SD	139,3	4,3
mt	52,5	1,6
p	0,423	0,028
ХП (n=15):		
M	154,0	4,5
SD	152,0	4,6
mt	76,9	2,3
ХП+ДРЛ (n=12):		
M	28,3	1,4
SD	77,4	3,2
mt	43,8	1,8
p	0,0095	0,037

При индивидуальной оценке прироста ОФВ₁ констатируется, что положительные пробы на ингаляцию ипратропиума бромида наблюдались у 6 детей с БА и 6 детей с ХНВБЛЗ (ХП без дефекта развития легких), у которых клинически отмечался выраженный бронхообструктивный синдром.

Выявлена корреляционная зависимость между приростом ОФВ₁ и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромида ($r=-0,44$).

Выводы

1. У детей с бронхиальной астмой М-холинолитическое действие ипратропиума бромида на клетки крови проявляется в меньшей концентрации, чем у детей с хронической пневмонией. У детей с бронхиальной астмой и у детей с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями ипратропиума бромид вызывает снижение стимулированного кальциевого ответа в клетках бронхоальвеолярной лаважной жидкости и увеличение показателей ФВД. При этом прирост ОФВ₁ больше при бронхиальной астме, чем при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях. В группе пациентов с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями прирост ОФВ₁ менее выражен у детей с дефектом развития

Влияние ингаляции ипратропиума бромида на показатели ФВД

Статистический показатель	Показатели ФВД, % к должному						
	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	ИТ	ПСВ	МОС ₂₅	МОС ₅₀	МОС ₇₅
БА — исходные показатели (n=15)							
M	97,5	94,9	97,2	89,4	76,7	66,7	61,2
SD	18,6	21,0	12,3	19,9	24,9	23,4	25,9
mt	9,4	10,6	6,2	10,1	12,6	11,8	13,1
БА — после ингаляции ипратропиума бромида (n=15)							
M	100,2	102,9	102,0	97,2	92,8	81,5	76,2
SD	17,9	23,6	10,8	21,4	25,9	28,2	32,2
mt	9,1	12,0	5,5	10,8	13,1	14,3	16,3
p	0,36	0,02	0,00005	0,02	0,003	0,0048	0,006
ХП — исходные показатели (n=15)							
M	85,7	87,8	102,3	88,2	82,1	75,9	73,7
SD	23,0	27,2	11,6	20,9	26,7	27,9	38,1
mt	11,6	13,8	5,8	10,6	13,5	14,1	19,3
ХП — после ингаляции ипратропиума бромида (n=15)							
M	87,3	92,3	105,8	93,0	87,9	88,4	89,5
SD	20,8	25,6	12,3	19,5	23,6	31,8	44,8
mt	10,5	12,9	6,2	9,9	11,9	16,1	22,7
p	0,46	0,003	0,000	0,155	0,095	0,003	0,001
ХП+ДРЛ — исходные показатели (n=12)							
M	78,6	73,7	92,6	72,8	60,7	50,6	41,7
SD	15,4	20,5	13,7	24,5	26,0	22,0	19,6
mt	8,7	11,6	7,7	13,9	14,7	12,5	11,1
ХП+ДРЛ — после ингаляции ипратропиума бромида (n=12)							
M	77,6	75,1	95,9	78,9	67,3	57,3	48,2
SD	14,9	19,8	14,2	21,5	26,7	26,0	27,6
mt	8,4	11,2	8,1	12,1	15,1	14,7	15,6
p	0,303	0,168	0,011	0,033	0,013	0,005	0,124
ХНВБЛЗ всего — исходные показатели (n=27)							
M	82,5	81,5	98,0	81,3	72,6	64,6	59,5
SD	20,3	25,5	13,4	23,8	28,5	28,4	35,0
mt	7,6	9,6	5,1	9,0	10,7	10,7	13,2
ХНВБЛЗ всего — после ингаляции ипратропиума бромида (n=27)							
M	83,0	84,6	101,4	86,7	78,7	74,6	71,1
SD	19,1	24,7	14,1	21,6	27,0	33,2	43,3
mt	7,2	9,3	5,3	8,1	10,2	12,5	16,3
p	0,72	0,0011	0,0016	0,0146	0,0052	0,0001	0,0004

Примечание. p — уровень значимости отличий (достоверность различий показателей ФВД до и после ингаляции ипратропиума бромида определяли с помощью непараметрического парного U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни при уровне значимости $\alpha=0,05$).

легких. Между приростом ОФВ_1 и снижением стимулированного уровня концентрации ионов кальция в клетках лаважной жидкости под действием ипратропиума бромидом отмечается корреляционная зависимость.

2. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность ипратропиума бромидом, связанную с блокированием М-холинорецепторов, как при бронхиальной астме, так и при хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваниях (хронической пневмонии) и более выраженный биохимический и функциональный М-холинолитические эффекты ипратропиума бромидом у детей с бронхиальной астмой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин Т.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.; 1984.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.; 1997.
3. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.; 1997; т.1: 432.
4. Гембицкий Е.В., Печатников Л.И. Нарушения холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой. Тер. арх. 1986; 4: 9–13.
5. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.; 1989.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы. М.; 1999.
7. Середа Е.В., Рачинский С.В., Катосова Л.К. и др. Механизм бронхиальной обструкции у детей при хронических бронхолегочных заболеваниях. В кн.: VII Российский нац. конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1997. 390.
8. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб; 1995.
9. Хадарцев А.А., Шварц Г.Я., Даниляк И.Г. Возможности антихолинергического препарата тровентола в лечении и диагностике бронхиальной астмы. Тер. арх. 1991; 3: 85–87.
10. Цой А.Н., Кулес В.Г., Беликова Т.М. и др. Фармакодинамические эффекты тровентола. В кн.: Новые лекарственные препараты. М.; 1991. 40–48.
11. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.; 1999.
12. Gross N.J. (ed.) Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London; 1993.

Поступила 05.02.02

Обзоры

© ЦОЙ А.Н., 2002

УДК 615.233.035

А.Н.Цой

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ФОРАДИЛА (ФОРМОТЕРОЛА ФУМАРАТ)

ММА им. И.М.Сеченова

Селективный β_2 -адреностимулятор (β_2 -АС) длительного действия (β_2 -АСдл) формотерол (форадил) ("Новартис", Швейцария) широко применяется для лечения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Препарат синтезирован в 1986 г. и был первоначально предназначен для перорального применения. При пероральном приеме длительность бронхолитического эффекта формотерола была непродолжительной и мало отличалась от продолжительности действия сальбутамола. Однако при назначении в виде ингаляций оказалось, что формотерол способен вызывать расширение бронхов продолжительностью до 8 ч [25].

Фармакокинетика. Исследование фармакокинетики однократной ингаляции формотерола в дозе 120 мкг у 12 добровольцев выявило, что после ингаляции примерно 65% препарата всасывается легкими, поэтому его концентрация в крови начинает быстро увеличиваться и уже через 5 мин после ингаляции

достигает максимального уровня (1-й пик) [3]. Вместе с тем при использовании аэрозольного ингалятора в дыхательные пути обычно попадает не более 15% от ингаляционной дозы, а примерно 80% проглатывается и всасывается из ЖКТ. Благодаря этому через 2 ч после ингаляции концентрация препарата в крови вновь возрастает (2-й пик), и в это же время отмечается проявление максимального бронхолитического эффекта формотерола [12,17,18]. Формотерол в плазме крови на 61–64% связывается с белками, поэтому период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 1,7 до 2,3 ч. Метаболизм этого лекарственного средства происходит в печени и включает 2 этапа. В метаболизме формотерола принимают участие несколько изоферментов системы цитохрома Р-450. Выработка этих изоферментов в организме подвержено существенным индивидуальным колебаниям [34], которые определяются генетически (полиморфизм). Поэтому метаболизм формотерола и скорость его элиминации