

А.Ф.Колтакова

Коррекция некоторых метаболических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких при лечении тровентолом

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН

А.Ф.Колпакова

Correction of metabolic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with Troventol

Summary

The study was aimed to investigate efficacy, safety, and ability of correction some metabolic disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) at the North during therapy with Russian anticholinergic drug Troventol. Thirty-nine moderate COPD patients and 11 mild non-atopic asthma patients were observed. Good clinical efficiency was noted in 72.3 % and satisfactory effect was in 20.8 % of the patients after the Troventol alone therapy. The treatment resulted in normalization of reduced blood antioxidant potential due to increase in intercellular superoxidismutase erythrocyte level, ceruloplasmin and transferrin plasma levels. Troventol provided normalization of increased fluidity of the erythrocyte membrane lipid bilayer. Therapeutic doses of Troventol were well-tolerated and did not cause severe adverse effects.

Резюме

Целью работы было изучение эффективности, безопасности и возможности коррекции некоторых метаболических нарушений у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких на Севере при лечении отечественным антихолинергическим препаратом тровентолом. Под наблюдением находились 39 больных хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести и 11 больных легкой неатопической бронхиальной астмой. В результате курсовой монотерапии тровентолом хороший эффект получен у 79,2 % больных, удовлетворительный — у 20,8 %. Лечение тровентолом привело к нормализации сниженного антиоксидантного потенциала крови за счет повышения содержания внутриклеточного антиоксиданта супероксиддисмутазы в эритроцитах, уровня трансферрина и церулоплазмينا — в плазме крови. Тровентол способствовал возвращению к норме повышенной текучести липидного би-слоя мембран эритроцитов больных. Терапевтические дозы тровентола хорошо переносятся больными и не вызывают у них серьезных побочных эффектов.

Высокая распространенность, более тяжелое течение, недостаточная эффективность лечения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) среди населения Крайнего Севера представляет значительную медико-социальную проблему [1–3]. Ранее нами выявлен дисбаланс металлов-микроэлементов у жителей Таймырского автономного округа, что приводит к нарушениям метаболических процессов, в частности, в системе оксидант-антиоксидант, которые являются одними из важных патогенетических звеньев хронических заболеваний легких [2, 4, 5]. Так как бронхиальная обструкция является ведущим клинико-патофизиологическим звеном ХОЗЛ, то применение бронхорасширяющих препаратов обязательно при лечении этой категории заболеваний, предпочтительно в ингаляционной форме [6]. В многоцентровых исследованиях доказана клиническая эффективность тровентола при лечении ХОЗЛ [7–9].

Нами проведено открытое рандомизированное изучение клинической эффективности, безопасности и возможности коррекции некоторых метаболических нарушений при лечении отечественным антихолинергическим препаратом тровентолом больных хроническими обструктивными заболеваниями легких в условиях Крайнего севера. Основная группа

больных состояла из 50 больных (36 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 39 до 68 лет (средний возраст — $47,2 \pm 2,7$ года). Из них 39 больных страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) средней степени тяжести и 11 неатопической бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести в фазе ремиссии. Диагноз ХОЗЛ и степень тяжести выставлены в соответствии с рекомендациями Федеральной программы "Хронические обструктивные болезни легких" [6] и Руководства для врачей России "Бронхиальная астма. Формулярная система" [10]. Все пациенты, включенные в исследование, дали согласие на участие в исследовании, были обучены пользованию ингалятором. Контрольной группой служили 10 практически здоровых жителей Дудинки. Все обследуемые жили в ТАО 5 и более лет. Отбор, общеклиническое лабораторное и инструментальное обследования проводились в соответствии с расширенной Программой клинического изучения новых отечественных препаратов. В течение первых 2 нед. пациенты получали только β_2 -адреномиметики короткого действия в режиме "по требованию". Затем проводилась монотерапия ингаляциями тровентола в дозе по 80 мкг 4 раза в сутки в течение 28 дней в амбулаторных условиях в поликлинике

Таймырского медицинского объединения г. Дудинки. Пациенты, включенные в исследование, ежедневно вели дневник наблюдения, где отражалась динамика дневных и ночных приступов затрудненного дыхания, нежелательных явлений, связанных с лечением, если они были. Еженедельно проводилась оценка эффективности лечения по динамике клинических симптомов и функции внешнего дыхания (ФВД) по программе поток—объем; безопасности — по субъективным и объективным критериям, мониторингованию АД, ЧСС, ЭКГ. Кроме того, по динамике показателей оценивали:

- систему оксидант-антиоксидант методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) совместно с *И.Г.Максимовым* в Институте химии природного и органического сырья СО РАН;
- физико-химические свойства мембран эритроцитов совместно с *В.П.Терещенко* и *Т.А.Колодяжной* в лаборатории физиологии и патологии обмена веществ Института медицинских проблем Севера СО РАН с использованием флуоресцентных зондов АПС (1-анилинонафталин-8-сульфонат), ДМХ (4-диметиламинохалькон), пирена [11].

Хороший терапевтический эффект: исчезновение приступов затрудненного дыхания и хрипов в легких, существенное улучшение бронхиальной проходимости по данным спирографии — получен у 79,2 % (33 больных ХОБЛ и 5 больных БА), удовлетворительный у остальных 20,8 % — урежение приступов, уменьшение количества сухих хрипов в легких, умеренное улучшение функции внешнего дыхания.

На 14-й день лечения тровентолом достоверных различий всех изучаемых параметров ФВД, по сравнению с исходными, не выявлено. На 28-й день лечения тровентолом увеличились все изучаемые показатели ФВД, но достоверно ($p < 0,05$) увеличились лишь FEV_1 / VC (%) и MEF_{75} (табл. 1).

При этом получен высокий коэффициент бронходилатации на 28-й день лечения тровентолом. На рисунке показано, что до лечения тровентолом у всех больных выявлено повышенное содержание метгемоглобина, косвенно характеризующее интенсивность перекисного окисления липидов, снижение трансферрина и супероксиддисмутазы (СОД). В кон-

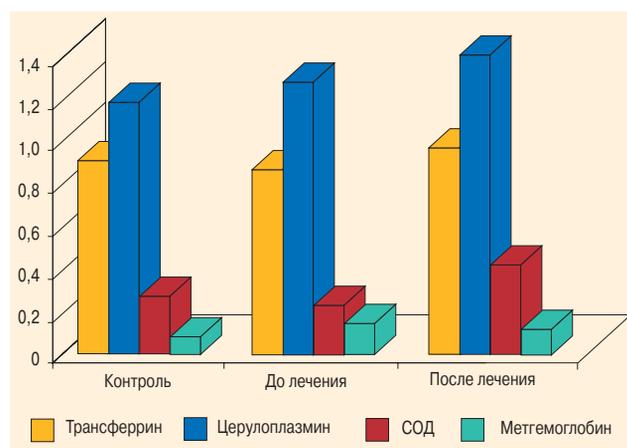


Рис. Динамика ЭПР характеристик фракций крови при лечении тровентолом (в условных единицах)

це курса лечения отмечалось повышение трансферрина и церулоплазмينا, но не достоверное по сравнению с исходным. Содержание СОД и негемового железа в эритроцитах больных в конце лечения достоверно повысилось ($p < 0,001$) по сравнению с исходным и превышало показатели лиц контрольной группы. Уровень трансферрина и церулоплазмينا в плазме крови больных на 28-й день лечения повысился, но достоверно не отличался от исходного.

Динамика физико-химических изменений мембран эритроцитов при лечении тровентолом отражена в табл. 2.

Из этой таблицы видно, что сниженная белковая (триптофановая) флуоресценция мембран эритроцитов больных после лечения тровентолом практически не изменилась. Лечение тровентолом еще более понизило флуоресценцию зонда АНС, не оказало существенного влияния на число мест связывания зонда АНС с мембраной эритроцитов и показатель мембраносвязанной воды у всех больных ХОЗЛ. Константа связывания мембраны с зондом АНС, повышенная у больных по сравнению с контролем, продолжала увеличиваться. Сниженное соотношение мест связывания зонда АНС и белковой флуоресценции на 28-й день лечения тровентолом нормализовалось. Тровентол способствовал возвращению к норме повышенной текучести липидного би-слоя

Таблица 1
Динамика показателей ФВД больных ХОЗЛ при лечении тровентолом

Показатели, ед. изм.	До лечения	На 14-й день лечения	На 28-й день лечения	КБД на 28-й день лечения, %
Абсолютные значения				
VC, л	3,04 ± 0,26	3,45 ± 0,32	3,35 ± 0,23	10,2
FVC, л	2,64 ± 0,20	2,91 ± 0,24	3,05 ± 0,23	15,5
FEV ₁ , л	2,08 ± 0,18	2,41 ± 0,21	2,58 ± 0,19	24,0
FEV ₁ / VC, %	67,47 ± 2,93	69,54 ± 4,02	77,43 ± 2,59*	14,8
PEF, л / с	3,94 ± 0,39	4,73 ± 0,46	5,06 ± 0,49	28,4
MEF ₇₅ , л / с	3,32 ± 0,36	3,87 ± 0,48	4,42 ± 0,38*	33,1
MEF ₅₀ , л / с	2,35 ± 0,28	2,60 ± 0,36	3,01 ± 0,47	28,1
MEF ₂₅ , л / с	1,20 ± 0,15	1,29 ± 0,21	1,37 ± 0,16	14,2

Примечание: здесь и в табл. 2: достоверность различия показателей до и на 28-й день лечения тровентолом: * — $p < 0,05$.

Таблица 2
Динамика физико-химических изменений мембран эритроцитов при лечении Трентолом (в относительных единицах)

Показатели	До лечения	На 28-й день лечения	Контроль
Белковая флуоресценция мембран	0,23 ± 0,05	0,24 ± 0,03	0,41 ± 0,03
Микровязкость липидного би-слоя	0,35 ± 0,02	0,45 ± 0,03*	0,47 ± 0,04
Флуоресценция зонда АНС	30,0 ± 2,0	27,0 ± 9,0	39,25 ± 0,91
Показатель константы связывания мембраны с зондом АНС	1,21 ± 0,20	1,31 ± 0,14	0,76 ± 0,08
Число мест связывания зонда АНС с мембраной	0,88 ± 0,03	0,86 ± 0,05	0,77 ± 0,06
Соотношение мест связывания зонда АНС и белковой флуоресценции	11,1 ± 1,9	16,9 ± 0,6	16,1 ± 2,1
Флуоресценция зонда ДМХ	39,8 ± 4,3	33,6 ± 2,9	51,9 ± 5,1
Показатель мембрансвязанной воды	0,55 ± 0,09	0,53 ± 0,09	0,54 ± 0,01
Связывание с мембраной кальция	10,01 ± 0,11	11,09 ± 0,80	8,23 ± 0,73
Влияние АТФ на связывание мембраны с кальцием	11,11 ± 0,12	11,80 ± 0,79	9,53 ± 0,61
Связывание с мембраной магния	3,35 ± 0,35	3,61 ± 0,43	4,39 ± 0,40
Влияние АТФ на связывание мембраны с магнием	6,1 ± 0,9	7,3 ± 0,61	8,19 ± 0,09

Примечание: * — достоверность различия показателей до и на 28-й день лечения

мембран эритроцитов больных, поддерживал компенсаторное повышение связывания мембраной свободного кальция.

Среди нежелательных явлений отмечалась сушность во рту у 6 (12 %) пациентов, которая во всех случаях была кратковременной, прошла самостоятельно и не потребовала дополнительного лечения. Такие показатели, как ЧСС и АД не претерпевали существенных изменений на фоне проводимой терапии. Проявлений кардиотоксического действия трентолола (нарушений сердечного ритма, изменений комплекса Q—Т по ЭКГ) не было зарегистрировано.

Таким образом, трентолол обладает хорошим бронхорасширяющим действием на всех уровнях бронхиального дерева и в экстремальных условиях Севера. Лечение больных ХОЗЛ трентололом способствует нормализации сниженного антиоксидантного потенциала крови за счет повышения содержания внутриклеточного антиоксиданта — СОД в эритроцитах, уровня трансферрина и церулоплазмينا — в плазме крови. Наши данные согласуются с результатами *Б.Х.Ямурова и соавт.* [12, 13], которые установили, что трентолол обладает антиоксидантными свойствами, тормозит образование активных форм кислорода альвеолярными макрофагами. Кроме того, лечение трентололом больных ХОЗЛ способствует стабилизации мембран эритроцитов за счет возвращения к норме повышенной текучести липидного би-слоя и компенсаторного повышения связывания мембраной свободного кальция. Терапевтические дозы трентолола хорошо переносятся больными и не вызывают серьезных нежелательных реакций.

Литература

1. *Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П.* Патология человека на Севере. М: Медицина; 1985.
2. *Колтакова А.Ф.* Хронические неспецифические заболевания легких и антропогенное загрязнение окружаю-

щей среды в Таймырском автономном округе: Автореф. дис... д-ра мед. наук. Барнаул; 1997.

3. Заболевания органов дыхания в экстремальных экологических условиях северо-востока СССР / Луценко М.Т., Целуйко С.С., Самсонов В.П. и др. Благовещенск; 1990.
4. *Колтакова А.Ф., Седов К.Р., Максимов Н.Г.* Содержание некоторых биоэлементов и электронные парамагнитные характеристики биосред больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких на Севере. Пульмонология 1995; 3: 70–74.
5. *Колтакова А.Ф.* О роли загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами в патогенезе хронических заболеваний органов дыхания. Сиб. мед. журн. 1999; 4: 40–42.
6. *Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др.* Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. Рус. мед. журн. 2001; 9 (1): 9–34.
7. *Максимова Л.Н.* Клиническое применение нового отечественного антихолинергического препарата трентолол в дозированном аэрозоле. В кн.: Новые лекарственные препараты: Сборник науч. трудов ВНИХФИ. М.; 1991. 25–34.
8. *Хадарцев А.А., Шварц Г.Я., Даниляк И.Г.* Возможности антихолинергического препарата трентолола в лечении и диагностике бронхиальной астмы. Тер. арх. 1991; 3: 85–87.
9. *Чучалин А.Г., Шварц Г.Я.* Трентолол в практике и лечении хронических обструктивных болезней легких. М.: РЦ "ФАМЕДИНФО"; 2003.
10. Бронхиальная астма. Руководство для врачей России (формулярная система). Пульмонология 1999; прил.: 1–40.
11. *Владимиров Ю.А., Добрецов Г.А.* Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М; 1980.
12. *Ямуров Б.Х., Острахович Е.А., Тимофеев А.А. и др.* Влияние трентолола на свободнорадикальные процессы. Пульмонология 1995; 1: 60–63.
13. *Ямуров Б.Х.* Изменение свободнорадикального статуса и степени бронхиальной обструкции при монотерапии трентололом. Пульмонология. 1996; 4: 57–59.

Поступила 13.01.04

© Колпакова А.Ф., 2005

УДК 616.24-036.12-085+616-008.9-08