

Клиническая эффективность и переносимость новой бесфреоновой лекарственной формы тровентола при бронхиальной астме

ГУ НИИ пульмонологии Росздрава РФ, Москва

T.L. Pashkova, S.Yu. Chikina, A.V. Chernyak, Zh.K. Naumenko, G.V. Nekludova, G.Ya. Shvarts, A.G. Chuchalin

Clinical efficacy and tolerability of new non-freon aerosol of troventol in asthma

Summary

The study was designed to assess clinical efficacy and tolerability of new non-freon aerosol of troventol. The study involved 20 patients (4 males and 16 females) with intermittent or mild persistent stable asthma aged 22 to 67 yrs, the average age, 44.3 ± 11.1 ($M \pm SD$). Anticholinergic effect of troventol was assessed under a single inhalation of the drug (the acute test) which was the 1-st stage of the study, and after long-term (4 wks) treatment which was the 2-nd stage. Clinical efficacy was evaluated by Borg's scoring of cough and dyspnoea, lung and heart auscultation, need in short-acting beta-2-agonists. The acute test included the metacholine challenge test before and 3 hrs after inhalation of 80 mcg of troventol or placebo. The long-term treatment stage included the metacholine challenge test before and in 4 weeks of daily inhalations of 160 mcg of troventol. As a result, the new non-freon aerosol of troventol demonstrated distinct bronchodilating and anticholinergic effects which significantly differed from placebo in patients with intermittent or mild persistent stable asthma. Being administered for a long period (4 wks) the drug improved cough and dyspnoea and reduced the need in short-acting beta-agonists while bronchial airflow parameters did not change considerably. There were no adverse events of the therapy during the study.

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости бесфреоновой аэрозольной лекарственной формы тровентола. В исследование были включены 20 больных интермиттирующей и легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в стадии ремиссии (4 мужчины и 16 женщин) в возрасте от 22 до 67 лет, в среднем — $44,3 \pm 11,1$ ($M \pm SD$). Антихолинергический эффект тровентола оценивали в остром тесте (на фоне однократной ингаляции препарата) — 1-й этап, и при длительном лечении (4 нед.) — 2-й этап. Клиническая оценка включала в себя выраженность кашля и одышки по шкале Борга, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, физикальные данные. На 1-м этапе всем пациентам исходно проводили бронхоконстрикторный тест с метахолином, затем через 3 ч пациент получал ингаляцию 80 мкг тровентола либо плацебо, и еще через 1 ч проводился повторный тест с метахолином. Схема 2-го этапа заключалась в проведении бронхоконстрикторного теста с метахолином исходно и через 4 нед. ежедневных ингаляций тровентола в суточной дозе 160 мкг. Результаты показали, что тровентол в виде новой бесфреоновой аэрозольной лекарственной формы (Трувент®) оказывает отчетливое бронхорасширяющее и антихолинергическое действие у пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии, достоверно отличающееся от действия плацебо. Длительное применение тровентола (4 нед.) в суточной дозе 160 мкг улучшало самочувствие пациентов, снижало выраженность одышки и кашля и потребность в β_2 -агонистах короткого действия при отсутствии значимой динамики показателей бронхиальной проходимости. В рамках исследования не зарегистрировано побочных эффектов препарата.

Антихолинергические лекарственные средства занимают важное место в лечении обструктивных заболеваний органов дыхания [1–3]. По данным метаанализа, использование препаратов этой группы приводит к статистически значимому улучшению функции внешнего дыхания (ФВД) у больных бронхиальной астмой БА и достоверно снижает риск госпитализации [4]. Комбинированное применение β_2 -агонистов короткого действия и антихолинергических препаратов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) приводит к более выраженному и продолжительному увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), чем при их раздельном использовании, и не вызывает признаков тахифилаксии [5]. Кроме того, в связи с хорошей переносимостью антихолинергические средства являются препаратами выбора у пожилых пациентов с ХОБЛ и сопутствующей сердеч-

но-сосудистой патологией, ограничивающей использование β_2 -агонистов. В связи с этим антихолинергические средства включены в международные и национальные стандарты лечения БА и ХОБЛ [3, 6].

Современные антихолинергические препараты, специально разработанные для применения в пульмонологии, выгодно отличаются от применяемого в медицине более 150 лет атропина сульфата значительной активностью, избирательностью действия и хорошей переносимостью. К их числу относятся ипратропиум бромид, используемый около 30 лет, а также более современные препараты тровентол и тиатропия бромид.

Тровентол является оригинальным отечественным антихолинергическим препаратом, разработанным под руководством акад. РАМН М.Д. Машковского во ВНИХФИ (Москва) [1, 7]. Он относится к четвертичным аммониевым соединениям и представляет

собой йодметилат тропинового эфира α -оксиметил- α -фенилмасляной кислоты. В фармакологических экспериментах были установлены способности тровентола избирательно блокировать холинергические рецепторы бронхиальной мускулатуры, уменьшать или полностью предупреждать бронхоконстрикторные реакции, связанные с холинергической стимуляцией. По силе и избирательности действия тровентол существенно превосходит атропина сульфат, а также ипратропиум бромид. Кроме того, в отличие от указанных антихолинергических средств, тровентол обладает антиоксидантной активностью [8, 9].

На основе тровентола была разработана и зарегистрирована лекарственная форма Трувент® ("Цип-ла", Индия), представляющая собой дозированный аэрозоль для ингаляций в баллонах, содержащих 200 доз по 40 мкг. Как и в других аэрозольных лекарственных формах бронхорасширяющих препаратов, в качестве пропеллента в ней применялись химические вещества класса хлорфторуглеродов (ХФУ) — фреоны. После обнаружения взаимосвязи между повышением техногенных выбросов в атмосферу ХФУ и разрушением озонового слоя Земли был принят Международный Монреальский протокол, в соответствии с которым его участники приняли обязательство уменьшить указанные выбросы и произвести замену ХФУ в соответствующем оборудовании и устройствах (в т. ч. и медицинского назначения) на бесфреоновые пропелленты [10]. В связи с этим была разработана новая бесфреоновая аэрозольная лекарственная форма тровентола Трувент®. Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости бесфреонового аэрозоля тровентола.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе НИИ пульмонологии Росздрава.

Пациенты

В исследование были включены 20 больных интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии. Возраст пациентов составил от 22 до 67 лет, в среднем — $44,3 \pm 11,1$ ($M \pm SD$), в группу вошли 4 мужчины и 16 женщин.

Диагноз астм был впервые установлен в течение месяца до настоящего исследования и подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами в соответствии с критериями GINA [4]. Никто из пациентов не использовал ингаляционных кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения астмы, по меньшей мере, в течение 4 нед. до исследования.

Критериями включения пациентов были:

- БА интермиттирующего либо легкого персистирующего течения в стабильном состоянии в течение, как минимум, последнего месяца;

- отсутствие в течение последнего месяца базисной противоастматической терапии.
- Критериями исключения служили:
- глаукома;
 - возраст моложе 18 лет;
 - отказ больного от участия в исследовании.

От всех больных получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Протокол исследования

Исследование состояло из 2 этапов: острый тест (оценка антихолинергического эффекта однократной ингаляции препарата) и длительное лечение (в течение 4 нед.).

На 1-м этапе исследование носило характер рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого. Пациенты были разделены методом случайной выборки на 2 группы по 10 человек: группа, получившая тровентол (3 мужчины и 7 женщин: 6 человек с интермиттирующей БА, 4 — с легкой персистирующей БА), и группа плацебо (1 мужчина и 9 женщин: 4 человека с интермиттирующей БА, 6 — с легкой персистирующей БА) (табл. 1). Всем пациентам исходно проводили бронхоконстрикторный тест с метахолином, затем через 3 ч пациент получал ингаляцию 80 мкг тровентола либо плацебо, и еще через 1 ч проводился повторный тест с метахолином.

Во 2-м этапе приняли участие 10 пациентов, ранее участвовавших в 1-м этапе (2 мужчины и 8 женщин) с интермиттирующей (4 пациента) и легкой персистирующей (6 пациентов) БА в возрасте от 22 до 60 лет, средний возраст составил $42,9 \pm 10,8$ лет (табл. 1). Исследование было открытым. Схема 2-го этапа заключалась в проведении бронхоконстрикторного теста с метахолином исходно и через 4 нед. ежедневных ингаляций тровентола в суточной дозе 160 мкг (по 2 ингаляционные дозы 2 раза в сутки). Никто из пациентов не использовал ингаляционных кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения астмы в течение всего периода исследования. Разрешалось применение β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол) по потребности. За 12 ч до повторного теста с метахолином отменялись все препараты, в т. ч. и тровентол.

Таблица 1
Антропометрическая характеристика участников исследования

Показатель	Группы		
	Тровентола (n = 10)	Плацебо (n = 10)	Длительного лечения (n = 10)
Пол (м / ж)	3 / 7	1 / 9	2 / 8
БА (интермиттирующая / легкая персистирующая)	6 / 4	4 / 6	4 / 6
Возраст, лет	$39,9 \pm 11,1$	$48,6 \pm 9,8$	$42,9 \pm 10,8$
Рост, см	$170,6 \pm 9,8$	$165,1 \pm 10,5$	$170,3 \pm 9,2$
Вес, кг	$75,6 \pm 18,8$	$70,8 \pm 12,9$	$75,2 \pm 14,5$

Клиническое исследование включало в себя оценку выраженности респираторных симптомов (кашель, одышка) и потребности в β_2 -агонистах короткого действия, физикальных данных, частоты сердечных сокращений, артериального давления.

Одышка и кашель оценивались пациентами по шкале Борга исходно и через 4 нед. лечения тровентолом.

Исследование ФВД проводилось путем анализа кривой поток–объем, показателей спирометрии с использованием кардиореспираторной системы *Auto-box O₂ 6200* и программного обеспечения фирмы "SensorMedics", США. Полученные результаты сопоставляли с должными величинами, рассчитанными по формулам Европейского сообщества стали и угля [11]. Анализ спирометрии проводили по следующим показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). После исходного исследования ФВД определяли степень гиперреактивности дыхательных путей в бронхопровокационном тесте с метахолином и рассчитывали базовую провокационную концентрацию метахолина, вызывающую падение ОФВ₁ на 20 % (ПК₂₀). Кроме того, вычисляли площадь под кривой доза–эффект (*area under curve* — *AUC*) (рисунок).

Бронхоконстрикторный тест с метахолином проводили по стандартной методике методом непрерывного нормального дыхания [11]. Использовали стандартный ряд концентраций метахолина от 0,03 мг / мл с последующим увеличением до 8,0 мг / мл. В качестве растворителя использовали физиологический раствор.

Антихолинергическое действие препарата оценивали по результатам ингаляционного бронхопровокационного теста с метахолином.

Статистика

Статистический анализ результатов проводился с помощью компьютерной статистической программы *Statistica 6.0*. Рассчитывали среднюю величину (*M*) и стандартное отклонение (*SD*), медиану и интерквартильный разброс. При сравнении групп больных использовали *t*-критерий Стьюдента для парных и непарных выборок и критерий Вилкоксона. Статистически достоверным считали $p < 0,05$.

Результаты

1-й этап

Исходно у 10 пациентов регистрировалась бронхиальная обструкция легкой и средней тяжести (ОФВ₁ / ФЖЕЛ — от 57 до 73 %), у остальных 10 человек бронхиальная проходимость не была нарушена (ОФВ₁ / ФЖЕЛ > 75 %). Группа, получившая в остром тесте тровентол, и группа плацебо не имели существенных различий по возрасту, росту, весу и показателям бронхиальной проходимости (табл. 2).

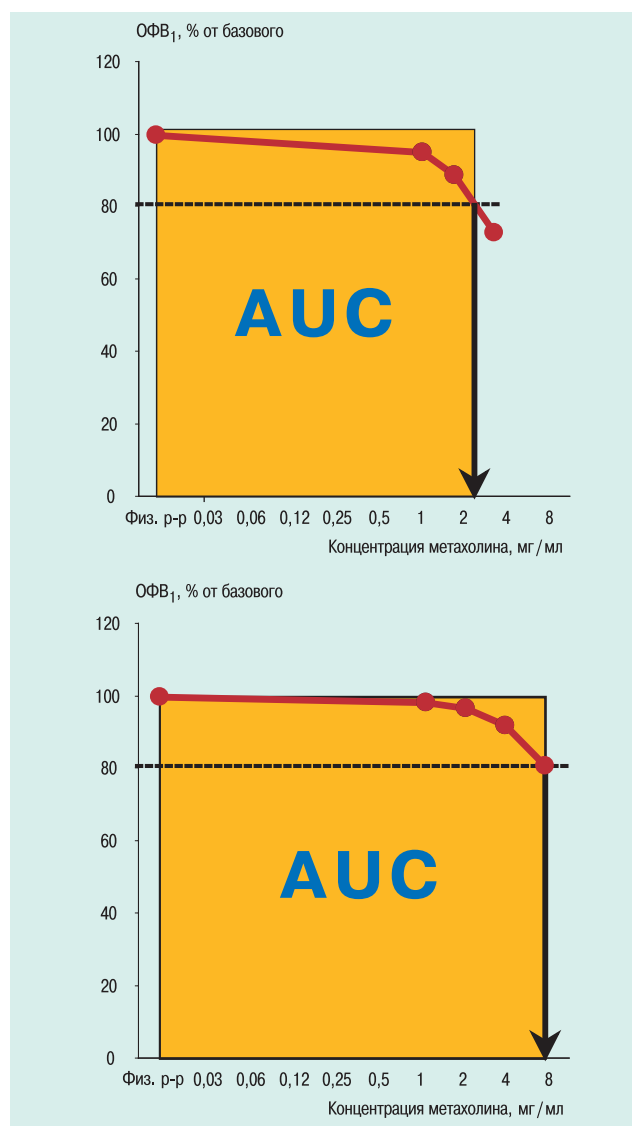


Рис. Площадь под кривой доза–эффект: а) исходно; б) через 1 ч после однократной ингаляции 80 мкг тровентола

У всех пациентов исходно выявлена положительная реакция на метахолин (ПК₂₀ — от 0,5 до 8 мг / мл).

После однократной ингаляции 80 мкг тровентола у всех пациентов достоверно улучшились показатели бронхиальной проходимости, снизилась чувствительность дыхательных путей к метахолину, о чем свидетельствует увеличение ПК₂₀, при этом у 6 пациентов, получивших тровентол, при ингаляции метахолина в максимальной концентрации 8 мг / мл снижение ОФВ₁ не превышало 20 %, поэтому ПК₂₀ в таких случаях не рассчитывалась, а антихолинергическое действие препарата оценивали по площади под кривой доза–эффект. В группе плацебо параметры бронхиальной проходимости и ПК₂₀ практически не изменились, реакция на метахолин в максимальной концентрации 8 мг / мл не была выявлена только у 2 больных (табл. 2).

Показательно увеличение площади под кривой доза–эффект в этих группах: в группе тровентола прирост площади составил $70,5 \pm 36,4$, а в группе плацебо — только $2,3 \pm 32,5$ ($p < 0,01$).

Показатели ФВД у пациентов исходно и в остром тесте ($M \pm SD$)

Показатель	Группа тровентола (n = 10)		Группа плацебо (n = 10)	
	Исходно	После ингаляции 80 мкг тровентола	Исходно	После ингаляции плацебо
ФЖЕЛ, л	4,2 ± 0,7	4,3 ± 0,8	3,6 ± 1,2	3,6 ± 1,3
ФЖЕЛ, % _{долж.}	109,6 ± 15,7	111,2 ± 14,6	110,0 ± 10,4	108,1 ± 14,0
ОФВ ₁ , л	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,6*	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9
ОФВ ₁ , % _{долж.}	101,3 ± 18,2	106,3 ± 16,6**	92,3 ± 12,9	91,0 ± 15,8
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	78,2 ± 6,1	82,5 ± 5,7**	71,4 ± 7,8	71,9 ± 8,8
МОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	79,7 ± 22,6	90,9 ± 18,4**	55,1 ± 21,0	57,2 ± 25,4
ПОС, % _{долж.}	91,8 ± 16,0	96,6 ± 11,8	88,8 ± 12,4	86,5 ± 16,3
ПК ₂₀ , мг / мл	3,0 ± 2,2	3,5 ± 3,2#	1,8 ± 1,7	1,9 ± 2,2##
AUC, % мг / мл	173,5 ± 57,3	244,0 ± 38,2**	171,4 ± 45,0	173,8 ± 59,7
ΔAUC, % мг / мл		70,5 ± 36,4**		2,3 ± 32,5

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; # — ПК₂₀ превысила 8 мг / мл у 6 человек; ## — ПК₂₀ превысила 8 мг / мл у 2 человек; ΔAUC — изменение AUC на фоне лечения.

Таким образом, проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что тровентол в виде новой бесфреоновой аэрозольной лекарственной формы (Трувент®) оказывает отчетливое бронхорасширяющее и антихолинергическое действие у пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии, достоверно отличающееся от действия плацебо.

2-й этап

Исходно пациенты определили свою одышку в среднем в 2 балла (интерквартильный разброс — 2–3) и кашель в среднем в 2,5 балла (интерквартильный разброс — 2–3) по шкале Борга. На фоне ежедневных ингаляций тровентола в суточной дозе 160 мкг в течение 4 нед. выраженность одышки снизилась в среднем по группе до 1 балла (интерквартильный разброс — 0,5–2), $p < 0,05$, кашля — до 1 балла (интерквартильный разброс — 0–2), $p < 0,05$. У всех пациентов стала легче откашливаться мокрота, потребность в β_2 -агонистах короткого действия у 6 человек уменьшилась, у 4 — исчезла полностью.

При спирометрии исходно у 2 пациентов из группы, получавших длительное лечение Трувентом, регистрировалась бронхиальная обструкция легкой

степени (ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 66 и 69 %), у остальных пациентов бронхиальная проходимость была нормальной. Спустя 4 нед. лечения показатели бронхиальной проходимости не претерпели достоверных изменений, но площадь под кривой доза—эффект значительно возросла (с $163,9 \pm 63,8$ до $209,8 \pm 43,3$; $p < 0,05$). У 2 больных через 4 нед. регулярного приема препарата ПК₂₀ превысила 8 мг / мл (табл. 3), ΔAUC составила $45,9 \pm 47,4$ % мг / мл.

Все пациенты хорошо переносили лечение, побочных эффектов не наблюдалось, лишь 1 пациент отмечал неприятный вкус препарата, что не мешало использовать его в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, длительное применение тровентола (4 нед.) в суточной дозе 160 мкг сопровождалось статистически достоверным увеличением площади под кривой доза—эффект, улучшением самочувствия пациентов, снижением выраженности одышки и кашля и потребности в β_2 -агонистах короткого действия на фоне отсутствия достоверной динамики показателей бронхиальной проходимости. В рамках исследования не зарегистрировано побочных эффектов препарата.

Выводы

1. Тровентол в новой лекарственной форме (бесфреоновый дозированный аэрозоль для ингаляций) в дозе 80 мкг в остром тесте вызывает достоверное улучшение показателей бронхиальной проходимости, снижает чувствительность дыхательных путей к метахолину у пациентов с интермиттирующей и легкой персистирующей БА в стадии ремиссии.
2. Применение тровентола в дозе 160 мкг в течение 4 нед. в виде монотерапии сопровождалось улучшением состояния пациентов, уменьшением выраженности кашля и одышки при физической нагрузке, облегчением отхождения мокроты, снижением потребности в β_2 -агонистах короткого действия.

Таблица 3
Динамика функциональных показателей внешнего дыхания на фоне 4-недельного приема Трувента

Показатель	Исходно	Через 4 нед. приема Трувента 160 мкг / сут
ФЖЕЛ, л	4,0 ± 0,8	4,1 ± 0,8
ФЖЕЛ, % _{долж.}	110,3 ± 14,1	108,7 ± 7,2
ОФВ ₁ , л	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,7
ОФВ ₁ , % _{долж.}	98,6 ± 17,5	97,2 ± 9,3
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	76,2 ± 6,9	76,3 ± 6,3
МОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	73,9 ± 23,0	72,0 ± 20,9
ПОС, % _{долж.}	91,0 ± 14,8	92,7 ± 11,2
ПК ₂₀ , мг / мл	2,8 ± 2,0	2,5 ± 1,4#
AUC, % мг / мл	163,9 ± 63,8	209,8 ± 43,3*

Примечание: * — $p < 0,05$; # — ПК₂₀ превысила 8 мг / мл у 2 человек.

3. В рамках проведенного исследования не зарегистрировано побочных эффектов, связанных с применением тровентола.

Литература

1. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я., Машковский М.Д. Использование холиноблокирующих препаратов в фармакотерапии бронхоспастического синдрома. В кн. Новые лекарственные препараты. Сборник науч. трудов ВНИХФИ. М.; 1991. 5–12.
2. Чучалин А.Г., Шварц Г.Я. Тровентол в профилактике и лечении хронических обструктивных болезней легких. М.: РЦ "Фармединфо"; 2003.
3. Barnes P.J., Builst A.S. The role of anticholinergics in COPD and chronic asthma. London: Gardner Caldwell Publication; 1997.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Национальный институты здоровья США, Национальный институт сердца, легких и крови; 2002.
5. Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких: Доклад рабочей группы Национального института сердца, легких и крови и Всемирной организации здравоохранения; 2002.
6. Chung K.F., O'Byrne P.M. Pharmacological agents used to treat asthma. Eur. Respir. Monogr. 2003; 8 (23): 339–375.
7. Шварц Г.Я., Машковский М.Д. Фармакологические свойства нового оригинального бронхорасширяющего препарата тровентол. В кн.: Новые лекарственные препараты: Сборник науч. трудов ВНИХФИ. М.; 1991. 12–22.
8. Ягмуров Б.Х. Изменение свободнорадикального статуса и степени бронхиальной обструкции больных при монотерапии тровентолом. Пульмонология 1996; 4: 57–59.
9. Ягмуров Б.Х., Тимофеев А.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. Развитие свободнорадикальных процессов при экспериментальном бронхоспазме. Влияние бронхорасширяющего препарата тровентола. Бюл. экспер. биол. 1994; 6: 619–621.
10. Montreal protocol on substances that deplete the ozone layer. (Sept. 16, 1987. ILM 1541). Montreal; 1987.
11. Стандартизация тестов исследований легочной функции. Пульмонология 1993; Прил.

Поступила 18.03.05
© Коллектив авторов, 2005
УДК 616.248-085.234