

Т.Л.Пашкова, С.Ю.Чикина, А.В.Черняк, Ж.К.Науменко, Г.В.Неклюдова, Г.Я.Шварц, А.Г.Чучалин

## 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,  $44.3 \pm 11.1$  ( $M \pm SD$ ). 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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 (ОФВ<sub>1</sub>), 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  $\beta_2$ -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  $\alpha$ -оксиметил- $\alpha$ -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  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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 O<sub>2</sub> 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), ОФВ<sub>1</sub>, форсированные экспираторные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub>). После исходного исследования ФВД определяли степень гиперреактивности дыхательных путей в бронхопровокационном тесте с метахолином и рассчитывали базовую провокационную концентрацию метахолина, вызывающую падение ОФВ<sub>1</sub> на 20 % (ПК<sub>20</sub>). 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 (ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ — от 57 до 73 %), у остальных 10 человек бронхиальная проходимость не была нарушена (ОФВ<sub>1</sub> / 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).

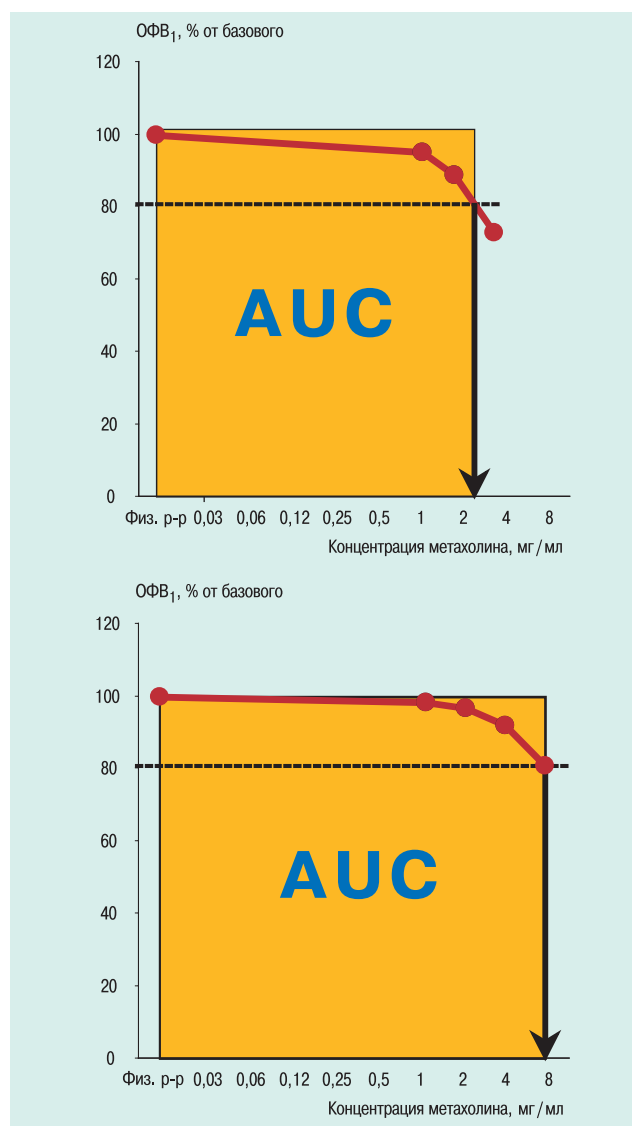


Рис. Площадь под кривой доза–эффект: а) исходно; б) через 1 ч после однократной ингаляции 80 мкг тровентола

У всех пациентов исходно выявлена положительная реакция на метахолин (ПК<sub>20</sub> — 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 ПК<sub>20</sub>, при этом у 6 пациентов, получивших тровентол, при ингаляции метахолина в максимальной концентрации 8 мг / мл снижение ОФВ<sub>1</sub> не превышало 20 %, поэтому ПК<sub>20</sub> в таких случаях не рассчитывалась, а антихолинергическое действие препарата оценивали по площади под кривой доза–эффект. В группе плацебо параметры бронхиальной проходимости и ПК<sub>20</sub> 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, % <sub>долж.</sub>	109,6 ± 15,7	111,2 ± 14,6	110,0 ± 10,4	108,1 ± 14,0
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,3 ± 0,5	3,4 ± 0,6*	2,6 ± 0,9	2,6 ± 0,9
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	101,3 ± 18,2	106,3 ± 16,6**	92,3 ± 12,9	91,0 ± 15,8
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	78,2 ± 6,1	82,5 ± 5,7**	71,4 ± 7,8	71,9 ± 8,8
МОС <sub>25-75</sub> , % <sub>долж.</sub>	79,7 ± 22,6	90,9 ± 18,4**	55,1 ± 21,0	57,2 ± 25,4
ПОС, % <sub>долж.</sub>	91,8 ± 16,0	96,6 ± 11,8	88,8 ± 12,4	86,5 ± 16,3
ПК <sub>20</sub> , 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: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; # — ПК<sub>20</sub> превысила 8 мг / мл у 6 человек; ## — ПК<sub>20</sub> 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<sub>2</sub>-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 (ОФВ<sub>1</sub> / 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 ± 63,8 до 209,8 ± 43,3;  $p < 0,05$ ). У 2 больных через 4 нед. регулярного приема препарата ПК<sub>20</sub> превысила 8 мг / мл (табл. 3), ΔAUC составила 45,9 ± 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<sub>2</sub>-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<sub>2</sub>-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, % <sub>долж.</sub>	110,3 ± 14,1	108,7 ± 7,2
ОФВ <sub>1</sub> , л	3,1 ± 0,6	3,1 ± 0,7
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	98,6 ± 17,5	97,2 ± 9,3
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	76,2 ± 6,9	76,3 ± 6,3
МОС <sub>25-75</sub> , % <sub>долж.</sub>	73,9 ± 23,0	72,0 ± 20,9
ПОС, % <sub>долж.</sub>	91,0 ± 14,8	92,7 ± 11,2
ПК <sub>20</sub> , мг / мл	2,8 ± 2,0	2,5 ± 1,4#
AUC, % мг / мл	163,9 ± 63,8	209,8 ± 43,3*

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; # — ПК<sub>20</sub> 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., Buist 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. exper. 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**