

структурі серед амонійних солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-) N'-β-гідроксіетилпіперазинію.

Проведено експериментальне дослідження залежності діуретичної активності від хімічної структури серед амонійних солей 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксіетилпіперазинію. Найбільшу діуретичну активність виявила сполука № 11 - N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксіетилпіперазинію оротат, яка за 4 години збільшує водний діурез на 144,8% і за діуретичним ефектом перевищує гіпотіазид на 68,9%. Амонійні солі 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксіетилпіперазинію є перспективною групою органічних речовин для подальшого цілеспрямованого синтезу і проведення фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних діуретичних препаратів.

Ключові слова: амонійні солі 7-N-(3-метил-7-ацетилметилксантиніл-8-)N'-β-гідроксіетилпіперазинію, діуретична активність

Summary

Matviychuk O.P., Taras A.V., Samura B.A., Romanenko N.I., Rak T.N. *Investigation of the diuretic activity dependence by the chemical structure of ammonium salts among the 7-N-(3-methyl-7-acetylmetylxantinyl-8-)N'-β-hydroxyethylpiperaziniy.*

Experimental investigation of the diuretic activity dependence of ammonia salts 7-n-(3-methyl-7-acetylmetylxantinyl-8)N'-β-hydroxyethylpiperaziniy has been conducted. The most diuretic action was manifested by compound №11 - N-(3-methyl-7-acetylmetylxantinyl-8) N'-β-hydroxyethylpiperaziniy orotat, which increases of diuresis for 4 hours by 144.8% and by the diuretic effect excelled reference hypothiazide by 68, 9%. Ammonia salts 7-N-(3-methyl-7-acetylmetylxantinyl-8)N'-β-hydroxyethylpiperaziniy are the perspective group of organic substances for further realization of synthesis and pharmacological screening for based effective diuretic drugs building.

Key words: ammonia salts 7-N-(3-methyl-7-acetylmetylxantinyl-8) N'-β-hydroxyethylpiperaziniy, diuretic activity.

Рецензент: д. мед. н., проф. Л. В. Савченкова

УДК 616.248-036.11

ПРОСПЕКТИВНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НЕБУЛАЙЗЕРНОГО ПУЛЬМІКОРТА ПРИ ЗАГОСТРЕННЯХ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

І.А. Сигаєва

ДНУ "НПЦ профілактичної та клінічної медицини" ДУС

Вступ

Традиційна програма невідкладної допомоги при БА передбачає призначення високих доз бронхолітиків, системних глюкокортикоїдів та кисневу терапію. Призначення системних ГКС характеризується повільним лікувальним ефектом та може супроводжуватися розвитком небажених симптомів, особливо при проведенні повторних курсів лікування при загостренні процесу. Проте по теперішній час ефективність такого підходу не визначена. Важкість стану хворого не дозволяє використовувати в якості базисної терапії інгаляційні КС, оскільки виражена бронхіальна обструкція та дихальна недостатність приводить до того, що хворий неспроможний створити інспіраторний потік, достатній для правильного використання інгаляторів і не дозволяє забезпечити доставку таких медикаментозних препаратів у глибокі відділи бронхіального дерева [1]. Ефективним рішенням проблеми доставки ІГКС у респіраторний тракт при загостренні БА явилося створення лікарських форм препаратів у вигляді сусpenзій для інгаляції через небулайзер. В Україні для небулизації доступний лише один ІГКС - будесонід (сусpenзія пульмікорта). Інгаляція пульмікорту через небулайзер забезпечує більш глибоку його доставку в умовах тяжкої бронхообструкції, а фармакологічні властивості препарату визначають швидкий наступальний протизапальний ефект, причому вже після першої інгаляції [3].

В останні роки в небулазерній терапії сусpenзія пульмікорту знайшла широке використання у лікарській практиці, що пов'язано з високою ступеню безпеки препарату тоді, коли призначаються високі дози [4, 6]. Показано, що ця терапія може бути альтернативою призначення ГКС та володіє рядом позитивних якостей;

раніший розвиток лікувального ефекту та більш його вираженість. Добавка до традиційної терапії (1 мг/кг на добу преднізолону в поєднанні з інгаляціями сальбутамолу) інгаляцій будасеніда при важкому загостренні дозволяє пришвидшити стабілізацію стану здоров'я хворих. На сьогодні ще не має достатньої кількості обстежень, присвячених використанню цього препарату під час загострення БА у дорослого населення [2]. У деяких роботах відсутнє порівняння ефективності інгаляційного та системного введення ГКС.

Мета обстеження - оцінити клінічну ефективність інгаляційного застосування через небулайзер будесоніда (суспензія пульмікорту фірми "Astra-Zeneca") при загостренні БА та визначити можливість його використання альтернативно з ГКС.

Матеріали та методи обстеження

Було обстежено 72 хворих на БА (41 жінка та 31 чоловік) на базі денного стаціонару. Середній вік коливався $40 \pm 8,5$ років, з різною ступеню важкості. Захворюваність характеризувалась повільним темпом розвитку - від 24 до 120 годин, що супроводжувалось передозуванням β_2 -агоністов на догоспітальному етапі. На основі клініко-функціональних показників та їхнього відгуку на первину терапію β_2 -агоністами у обстежених було діагностовано важке загострення БА. У всіх обстежених пацієнтів були зареєстровані виражені обструктивні порушення: об'єм форсованого видиху на секунду (ОФВ₁) менш 40% до належного та значення пікової швидкості форсованого видиху (ЛСВ) менш 150 л на хв.

Були сформовані дві групи хворих, враховуючи відгук клініко-функціональних показників на первинну бронхолегеневу терапію. Пацієнтів з доброю відповіддю ми вважали перспективними для призначення пульмікорту. Перша група пацієнтів отримувала інгаляції сальбутамолу через небулайзер від 2,5 мг до 5 мг, враховуючи важкість стану, в подальшому при відсутності ефекту по 2,5 мг через 20-40 хвилин до максимальної кумулятивної дози - 10 мг на протязі 1,5 - 2 годин, а також в/в ведення ГКС (16 мг дексаметазону). Іншим пацієнтам ми призначали доповнення у вигляді системної ГКС-терапії (друга група).

Отримані результати та їх обговорення

В результаті курсу лікування у всіх групах хворих БА спостерігалася значуща позитивна динаміка клінічних та функціо-

нальних показників. Проте регрес клінічних симптомів БА випереджував поліпшення показників бронхіальної проходимості.

У пацієнтів з доброю відповіддю на первинну бронхолітичну терапію вже на протязі перших годин лікування спостерігались зникнення задишки у покой та встановлення розговорної мови, зниження кількості приступів ядухи, більш швидке їх купування та зниження потреби в інгаляціях сальбутамолу.

У хворих на БА, з недостатньою відповіддю на початкову терапію астматичний стан у більш випадках ($n=30$) було купіровано до кінця першої доби, а у 7 хворих - на другу добу.

К шостій добі терапії досягнута редукція денних та нічних симптомів БА, значно зменшилась або пройшла задуха, хрипи в легенях, що супроводжувалось збільшенням фізичної активності хворих. При цьому в першій та другій групах динаміка клінічних показників була порівняною.

В жодного пацієнта групи Буд (пульмікорт) не було ранкових симптомів БА та прокидання від них, в той час як у порівнянні з групи - були епізоди ранкового диспноє, а у 6 осіб за рахунок цього - ранкове пробудження. У хворих з більш важким ступенем процесу та загостренням БА в досліджуваній (ПР+Буд) спостерігалася значно виражену позитивну динаміку клінічних показників, в порівнянні з групою Пр+Пл ($p<0,05$). Включення до схеми лікування системної ГКС-терапії пульмікорту дозволило добитися значної редукції денних та нічних симптомів БА, зменшення задухи та поліпшення аускультивної картини в легенях. Після купування бронхоспазму було можливо зробити початок терапії суспензією будесоніду через небулайзер без послідуочого введення сГКС.

Порівняння динаміки клінічних та функціональних показників у групах хворих на БА, які отримували різні стероїдні терапії, свідчить про те, що інгаляційне введення через небулайзер суспензії будесоніду за ефективністю не поступається системному введенню ГКС. При цьому клінічно ефективною є доза препарату 5 мг/добу, що відповідає даним дослідження. Це свідчить про зниження гіперреактивності бронхів, що пов'язано зі швидшим розвитком протизапального ефекту саме при інгаляційному введенні ГКС [3].

Цим можна пояснити і частішу нормалізацію постбронходілятаційних показників бронхіальної прохідності у кондрольної гру-

ли (Буд) вже на шосту добу терапії. Значний приріст ОФВ₁ в результаті курсу лікування та його наближення до нормальних значень є непрямим свідченням відсутності вираженого рандомо-делювання дихальних шляхів у хворих БА. Для них є перспективним використування небулизованого будесоніду замість ІГКС. Стабілізація стану пацієнтів до 5-6 доби цього лікування дозволяє перевести їх на прийом традиційних ліків базисної терапії БА.

Інгаляційне введення будесоніду в доповнення до ІГКС дозволило досягти значного, в порівняння з плацебо ($p<0,05$), збільшення показників бронхіальної прохідності ПСВ та зменшення добової варіабельності ПСВ. Останню, поряд зі зменшенням відповіді ОФВ₁, на інгаляцію бронхолітику до кінця лікування, відбиває зменшення бронхіальної гіперреактивності. Все це пов'язано з потенціюванням і прискоренням розвитку протизапального ефекту при застосуванню стероїдної терапії [4].

Для хворих з тяжкими загостреннями, які розвинулися на фоні стабільно-важкого перебігу захворювання, продовження курсу небулайзерної терапії сусpenзією будесоніду без призначення ГКС складало від 7 до 20 діб. Введення небулізованого будесоніду в якості доповнення до комплексної терапії при загостренні БА підвищує ефективність лікування та прискорює зменшення строків стабілізації стану хворих. Це дозволяє в подальшому скоротити тривалість курсу системної ГКС-терапії.

Висновки

1. Інгаляції сусpenзії пульмікорту через небулайзер у комплексному лікуванні загострень БА показують високу клінічну ефективність ІГКС.

2. Використання сусpenзії пульмікорту, як альтернативи ІГКС при загостренні БА можливо у випадках гарного відгуку клініко-функціональних показників на першу бронхолітичну терапію (значний приріст ОФВ₁, більше 50 % від розрахункового) свідчить за ефективне купіювання гострого бронхоспазму.

3. У випадках недостатньої відповіді на терапію першої лінії при важкому перебігу БА та супутнього ХОЗЛ, раннє призначення сусpenзії пульмікорту у доповнення к ІГКС дозволяє підвищити ефективність комплексної терапії при загостренні захворювань та скоротити в подальшому продовження курсу лікування іГКС.

Література

1. Авдеев С. Н. Інгаляційний будесонід (сусpenзія пульмікорту) при бронхіальній астмі / С. Н. Авдеев // Пульмонологія та алергологія - 2008. - Т. 5, № 8. - С. 38-42.
2. Чучалін А. Г. Важка бронхіальна астма / А. Г. Чучалін // Рос. Мед. журнал. - 2009. - Т. 6, № 10. - С. 486-491.
3. Acute antiinflammatory effect of inhaled budesonide in asthma : a randomized controlled trial / P. G. Gibson [et al.] // Am. Respir. Crit. Care Med. - 2008. - Vol. 178, № 1. - P. 39-45.
4. Efficacy and safety of budesonide inhalation (Pulmocort Respules) in jocund clinical - dependent, asthma / G. Shapiro [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2008. - Vol. 102, № 7. - P. 889 - 926.
5. Jung L. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma / L. Jung, M. H. Osmund, T. P. Klassen // Acad. Emerg. Med. - 2008. - Vol. 5, № 3. - P. 312-317.
6. Wales D. Systemic bioavailability and potency of high-dose inhaled corticosteroids : a comparison of four inhaler devices and three drugs in healthy adult volunteers / D. Wales // Chest. - 2009. - Vol. 125, № 15. - P. 1278- 1284.

Резюме

Сигаєва І. А. Проспективне контролюване дослідження ефективності небулайзерного пульмікорта при загостренах бронхіальної астми.

В статті доведено ефективність використання небулайзерного пульмікорта в комплексній терапії хворих із загостреним бронхіальною астмою.

Ключові слова: бронхіальна астма, лікування, будесонід, пульмікорт.

Резюме

Сигаєва И. А. Проспективное контролируемое исследования эффективности небулайзерного пульмикорта при обострениях бронхиальной астмы.

В статье доказана эффективность использования небулайзерного пульмикорта в комплексной терапии больных с обострением бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, будесонид, пульмикорт.

Summary

Sigaeva A. A. Prospective controlled researches of efficiency of nebulae's pulmicort at intensifications of bronchial asthma.

In the article the efficiency of the use of nebulae's pulmicort in complex therapy of patients with intensification of bronchial asthma is proved.

Key words: bronchial asthma, treatment, budesonid, pulmicort.

Рецензент: д. мед. н., доц. Г.П. Победіонна