

2. *Фещенко Ю.И.* /Глюкокортикостероиды: преимущество на клеточном уровне/ Украинський медичний часопис. — 1999. — № 6. (14). — С. 21–24.
3. *6 minutes walking test is more than just distance* / H. van Stel et al. // The Eur. Respir. J.: Abstracts.-ERS Annual Congress.- Geneva, Switzerland, September 19–23. — 1998. — P1784.
4. *Baveystock C. M., Jones P. W.* Relationship between 6-minute walking distance and directly measured daily activity counts over 6 months in COPD patients. The Eur. Respir. J.: Abstracts. — ERS Annual Congress. — Florence, Italy, August 30 — September 3. — 2000. — [462].
5. *Borg G.A.* Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sports. Exerc. — 1982. — № 14. — P. 377–381.
6. *Calverley P.M.A., Georgopoulos D.* Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. In: Management of chronic obstructive pulmonary disease /Edit by D.S. Postma, N.M. Siafacas // Eur. Respir. Mon. — 1998. — Mon. 7. — P. 215–234.
7. *Cote C.G., Celli B.R.* In patients with COPD, the 6 minutes walking distance (6MWD) is a better predictor of health care resources utilization (HCUR) than FEV1, blood gases, and dyspnea // The Eur. Respir. J.: Abstracts.— ERS Annual Congress. — Geneva, Switzerland, September 19–23. — 1998. — P 2537.
8. *Enright P., Sherrill D.* Six minute walk reference equations from healthy adults // Eur. Respir. J. — ERS Annual Congress: Abstracts. — Geneva, Switzerland, September 19–23, 1998. — P 1293. — P. 190s.
9. *Mac V.H.F., Bugler J.R., Roberts C.M., Spiro S.G.* Effect of arterial desaturation on six minute walk distance, perceived effort and perceived breathlessness in patients with airflow limitation // Thorax. — 1993. — Vol. 49. — P. 468–472.
10. *Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. // The Lancet. — 1998. — Vol. 351. — № 9105. — P. 773–780.

СТАН ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ ТА ІНВАЛІДІВ ВНАСЛІДОК ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

В.М. Концур

Резюме

Вивчено толерантність до фізичного навантаження за результатами шестихвилинного прогулянкового тесту у 55 хворих та інвалідів на хронічний обструктивний бронхіт. Контрольну групу склали 20 здорових пацієнтів. Результати дослідження показали, що 6MWD залежить від ступеня вираженості обструкції, тяжкості симптомів бронхіту, інтенсивності паління, вираженості задишки у спокої та при фізичному навантаженні. Враховуючи простоту виконання та доступність цього тесту можна рекомендувати його використання при оцінці тяжкості захворювання.

STATE OF PHYSICAL ACTIVITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS PATIENTS WITH AND WITHOUT DISABILITY

V.N. Kontzur

Summary

The exercise tolerance in 6-minute walking test was studied in 55 chronic obstructive bronchitis patients with and without disability. Control group consisted of 20 healthy persons. The results of the study have shown that 6-minute walking test distance depended on severity of bronchitis symptoms, intensity of smoking, severity of dyspnea in rest and after physical exercise. Taking into account a simplicity and the availability of this test it is possible to recommend its application for the assessment of severity of disease.

УДК 615.012/.014.015.26

Ю.І. Фещенко, В.В. Смірнов, О.П. Вікторов, Л.О. Громов ЕУФІЛІН: НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ — БІЛЬША БЕЗПЕЧНІСТЬ

Державний фармакологічний центр МОЗ України

В наш час існує досить велика кількість фармакологічних груп лікарських засобів (ЛЗ) для купування приступів бронхіальної астми та виведення хворих із астматичного статусу. Одне із провідних місць серед цих ЛЗ, які застосовуються для бронходилатції, займають метилксантини — теофіліни короткої дії [1]. Крім того, вони знаходять широке застосування в комплексному лікуванні бронхоспастичного синдрому, легеневої гіпертензії, серцевої астми, хронічної недостатності мозкового кровообігу, набряку мозку, порушень ниркового кровообігу, тощо.

Найбільше розповсюдження в Україні отримав серед представників даної групи препаратів еуфілін (амінофілін). Препарат розслаблює мускулатуру бронхів, розширює коронарні судини, зменшує опір периферичних кровоносних судин. Також забезпечує зниження тиску в системі легеневої артерії, збільшує нирковий кровотік, викликає діуретичну дію, зумовлену зниженням канальцевої реабсорбції, збільшує виведення води, іонів хлору, натрію та ін., гальмує агрегацію тромбоцитів.

Механізм дії препарату обумовлений активною діючою речовиною — теофіліном, який викликає спазмолітичні ефекти, зумовлені пригніченням фосфодіестерази і накопиченням цАМФ. Поряд з цим він

блокує аденозинові рецептори, пригнічує транспорт іонів кальцію в середину клітин [2].

Еуфілін застосовують в комплексному лікуванні бронхіальної астми, хронічних обструктивних бронхітів [3], при емфіземі легень, бронхоспазмах різної етіології. Так, препарати цієї групи зменшують симптоми хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ); сприяють покращанню функції легень — збільшують життєву ємність легень (ЖЄЛ), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), вентиляцію легень за 1 хвилину, газообмін, зменшують залишковий об'єм, уповільнюють втомлення дихальної мускулатури (діафрагми, міжреберних м'язів) в умовах постійно підвищеної роботи її при ХОЗЛ; мають деякий протизапальний вплив, зменшуючи нейтрофільне запалення, яке характерне для ХОЗЛ, в деякій мірі блокують неспецифічну бронхіальну гіперреактивність, яка обумовлена впливом метахоліну, гістаміну та антигенів; стимулюють клітини вільного епітелію, покращують бронхіальний мукоциліарний кліренс [4]; покращують функцію серця, нирок, зменшують тиск в легеневій артерії, що підвищує фізичну працездатність і функціональні можливості у важких хворих, покращують якість життя [5, 6].

Разом з тим, для еуфіліну відомі певні прояви побічної дії (ПД) [7, 8]:

1. Загальні та токсичні реакції: дратівливість, гіпервентиляція, запаморочення, серцебиття та судинний колапс (після внутрішньовенного введення).

2. Реакції підвищеної чутливості: кропивниця та зудіння (після внутрішньовенного введення) і тромбоцитопенія, яка супроводжується геморагічним діатезом; контактний дерматит. Етілендіамід може бути алергеном.

3. Серцево-судинна система: у хворих із серцево-судинними захворюваннями ПД теофіліну зустрічається в 10,8 % випадках, а саме: тахікардія — індикатор токсичності при надлишковій концентрації теофіліна в крові; ризик фібриляції шлуночків — у хворих з порушенням дихання; при рівні теофіліна в плазмі вище 10–20 мкг/мл — небезпека судом і, навіть, смерті.

4. Речовини, які містять теофілін, з обережністю застосовують у осіб із хронічними обструктивними захворюваннями легень, передсердними та шлуночковими аритміями, у недоношених дітей при лікуванні теофіліном може виникати пароксизмальна тахікардія.

5. Нервова система: від однократних доз амінофіліну можуть виникати нервозність, нудота, блювота, запаморочення та серцебиття, приступи судом у хворих з бронхообструктивним синдромом (наприклад, з бронхіальною астмою) при застосуванні в звичайних дозах внаслідок порушеної деградації теофіліна.

6. Шлунково-кишковий тракт: найбільш поширеними побічними реакціями є нудота та подразнення шлунково-кишкового тракту після внутрішньовенного або ректального застосування амінофіліну (7,8 %).

7. Ситуації ризику: хворі на обструктивні захворювання легень та із порушеннями ритму; діти раннього віку (можливі реакції збудження та розвиток деградації); при захворюванні печінки підвищується рівень теофіліну в плазмі крові.

8. Вплив на плід: проникає через плацентарний бар'єр.

9. Передозування: у зв'язку з кумулятивною дією ризик передозування при повторному введенні збільшується. У дітей раннього віку інтоксикація може виникати при ректальному введенні. Серед симптомів інток-

Таблиця 1

Випадки ПД препаратів еуфіліну у хворих в 1998–2001 рр. (за даними спонтанних повідомлень)

№	Вік	Симптоми	Доза	Результат	Лікування
Інфекції					
126	1	Ж. 0,3 €	0,3 €	15	15
133.1	2	24 %	24 %	57	57
133.2	3	24 %	24 %	39	39
133.3	4	24 %	24 %	48	48
135.1	5	2,4 %	2,4 %	26	26
135.2	6	2,4 %	2,4 %	44	44
135.3	7	2,4 %	2,4 %	88	88
135.4	8	2,4 %	2,4 %	44	44
135	9	2,4 %	2,4 %	28	28
5	10	2,4 %	2,4 %	52	52
207	11	2,4 %	2,4 %	19	19
267.1	12	2,4 %	2,4 %	69	69
267.2	13	2,4 %	2,4 %	85	85
298	14	Ж. 0,15 €	0,15 €	18	18
344	15	2,4 %	2,4 %	25	25
346	16	2,4 %	2,4 %	64	64
362	17	2,4 %	2,4 %	41	41
372.1	18	2,4 %	2,4 %	46	46
372.2	19	2,4 %	2,4 %	56	56
373	20	Ж. 0,15 €	0,15 €	46	46
404	21	2,4 %	2,4 %	46	46
444	22	2,4 %	2,4 %	43	43
446	23	2,4 %	2,4 %	68	68
459	24	2,4 %	2,4 %	43	43
497.1	25	24 %	24 %	42	42
497.2	26	24 %	24 %	49	49
527.1	27	2,4 %	2,4 %	43	43
527.2	28	2,4 %	2,4 %	20	20
Інші					
231	1	Н. 0,1 €; 0,2 €; 0,3 €	0,1 €; 0,2 €; 0,3 €	70	70

сикації домінують нудота, блювота (з кров'ю), запаморочення, головний біль, розлади зору, протейіурія, зустрічаються випадки смерті.

10. Взаємодія з іншими ЛЗ: побічні реакції на теофілін зустрічаються рідше у осіб, які палять, і частіше при одночасному застосуванні тетрацикліну.

За даними відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України (табл. 1) в 1998–2001 рр. відмічено 29 випадків ПД при застосуванні еуфіліну (26 випадків при парентеральному введенні і 3 випадки при пероральному) у хворих у віці від 15 до 88 років (чоловіків — 13, жінок — 16), серед них із хронічним обструктивним бронхітом — 9; бронхіальною астмою (важкий перебіг, ДН III ст) — 1; бронхіальною астмою (середньої важкості за перебігом, ДН II ст) — 10; вагітність (із хронічним пієлонефритом — 1, прееклампсією легкого ступеню — 1, хронічним бронхітом — 1, гестозом II ст. — 1) — 4; міокардіосклероз, дилатаційна кардіоміопатія, систолодіастолічна дисфункція — 1; гіпертонічна хвороба — 1; хронічна ниркова недостатність — 1. Всі випадки ПД слід віднести до очікуваних несерйозних: у 11 хворих вони не вимагали відміни препарату. Зменшення дози проводили лише в 6 випадках, додаткова фармакотерапія призначалась 5-ом пацієнтам. За системними проявами ПД хворі розподілялись:

алергічні реакції, в тому числі гіперемія, шкірні прояви	3*
серцево-судинні порушення, в тому числі зниження АТ, аритмії (тахіаритмії, екстрасистоля)	17*
з боку шлунково-кишкового тракту, в тому числі біль в епігастрії, нудота, блювота	9*
з боку органів дихання, в тому числі задишка, затруднення дихання, кашель	4*
з боку ЦНС, в тому числі запаморочення, відчуття тривоги, безсоння, загальне збудження	16*
порушення функції нирок	1*

Примітка: в більшості випадків у хворих були виявлені ПД одночасно з боку декількох систем організму.

Обтяжений алергологічний анамнез був виявлений у 11 хворих (причому, в 2-х випадках відома непереносимість до аспірину та інших пірозолонових нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ), в 1-му випадку — до еуфіліну).

Основною причиною розвитку даних ПД вважають токсичну дію етилендіаміну (табл. 2) — речовини, яка застосовується в пролонгованих формах для досягнення кращої розчинності та стабілізації розчину теофіліну, але, на жаль, небезпечної для організму. Це стосується також як таблетованих, так і форм для парентеральних шляхів введення, які широко застосовуються в медичній практиці в Україні. Виробляють їх 14 вітчизняних та ввозять в Україну 2 закордонні компанії.

Використання в технології виробництва теофіліну етилендіаміну, крім відомих, зазначених вище фармакологічних факторів ризику, притаманних для цього препарату, призводить до:

— професійних захворювань у осіб, що працюють з етилендіаміном (до 34 %) у вигляді: дерматитів, алергічних ринітів, приступів бронхіальної астми, головного болю, підвищеної втоми, ослаблення пам'яті та концентрації уваги, тремору рук, навіть фатальних випадків;

— експериментально доведене порушення антитоксичної та білковосинтетичної функції печінки, ембріотоксична та загально сенсibiliзуюча дія, тощо;

— загальнотоксична дія на людину (близька по силі дії до хлороформу).

Відомо, що удосконалення препаратів еуфіліну (теофіліну) в наш час відбувається шляхом зміни фізичних характеристик препарату, а не його хімічної структури [8]. Так, деякі фармацевтичні компанії виробляють тепер безводний теофілін в мікрокристалічній формі, яка, завдяки збільшенню жорсткості поверхні полегшує розчинність препарату та створює умови для повної та швидкої абсорбції після перорального прийому. Крім того, з'явилися препарати пролонгованої дії (Сло-Філін, Тео-Дур), які здатні підтримувати концентрацію теофіліну в крові до 12 годин. Вони дозволяють зменшити частоту прийому цього лікарського засобу, знизити коливання його концентрації в крові та в багатьох випадках більш ефективно лікувати нічний бронхоспазм.

Щодо безпеки препарату, то перспективною стала розробка технологій отримання ін'єкційних форм теофіліну без використання етилендіаміну. Вперше в Україні та СНД ВАТ "Фармак" розпочав випуск теофіліну для внутрішньовенного введення без використання етилендіаміну — препарату "Еуфілін-Н-2000".

Таблиця 2

Деякі препарати еуфіліну, що виробляються вітчизняними фармацевтичними підприємствами і дозволені до медичного застосування в Україні, в технологіях виробництва яких використовується етилендіамін

Назва ЛЗ	АНД	Склад	Виробник
Розчин Еуфілін-Дарниця для ін'єкцій 24 %	ФС 42У-1-192-97	Теофіліну 179,35 г Етилендіаміну 57,10 г Води для ін'єкцій до 1 л	ЗАТ "ФФ "Дарниця"
Розчин Еуфілін-Дарниця для ін'єкцій 2,4 %	ФС 42У-1-194-97	Теофіліну 19,2 г Етилендіаміну 4,8 г Води для ін'єкцій до 1 л	ЗАТ "ФФ "Дарниця"
Розчин Еуфілін для ін'єкцій 24 %	ФС 42У-124-267-97	Теофіліну 179,35 г Етилендіаміну 57,10 г Води для ін'єкцій до 1 л	ХДФП "Здоров'я народу"
Розчин Еуфілін для ін'єкцій 2,4 %	ТФС на стадії доопрацювання в Фармакопейному комітеті	Теофіліну 19,2 г Етилендіаміну 4,8 г Води для ін'єкцій до 1 л	ВАТ "ФФ"Здоров'я "
Таблетки "Еуфілін-ретард"	ФС 42У-7-993-98	Теофіліну-етилендіаміну 0,35 г Допоміжних речовин до 0,475 г	ВАТ "ФФ"Здоров'я "

Як показали дослідження, проведені в Національному медичному університеті ім. акад. О.О. Богомольця та Інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України еуфілін, виготовлений за новими технологіями, зберігає високу терапевтичну активність і, разом з тим, дозволяє значно знизити кількість побічних ефектів. Останнє дозволяє сподіватись, що фармацевтичний ринок України збагатиться ще одним ефективним та безпечним вітчизняним лікарським засобом, який сприятиме поліпшенню якості життя хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — Москва: Универсум Паблишинг. — 175 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства В 2-х томах. — Т. 1. — Москва: Новая волна, 2000. — 504 с.
3. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Хронический обструктивный бронхит // Лікування та діагностика. — 1998. — № 3. — С. 15–20.
4. Irvani J., Melville G.N. Theophylline and mucociliary function // Chest. — 1987. — Vol. 92. — P. 38–43.
5. Chrystyn H., Mylley B.A., Peake M.D. Dose-response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airway disease // Br. Med. J. — 1988. — Vol. 297. — P. 1506–1510.
6. Bronchodilators in chronic airflow obstruction effects on airway function, exercise capacity and quality of life /G.H. Guyatt, M. Townsend, S.O. Pugsley et al. // Am. Rev. Respir. Dis. — 1987. — Vol.135. — P. 1069–1074.
7. Дюкс М.Н.Г. Побочное действие лекарственных средств. — Москва: Медицина, 1983. — 560 с.
8. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х томах. — Москва.:СПБ Бином-Невский Диалект, 1998. — 608 с.

ЕУФІЛІН: НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ — БІЛЬША БЕЗПЕЧНІСТЬ

**Ю.І. Фещенко, В.В. Смірнов,
О.П. Вікторов, Л.О. Громов**

Резюме

Наведені найбільш важливі прояви побічної дії метилксантинів — теофілінів короткої дії, які обумовлені токсичною дією етилендіаміну, що використовується для досягнення кращої розчинності та стабілізації розчину теофіліну. Підтверджена ефективність вітчизняної ін'єкційної форми теофіліну без використання етилендіаміну — препарату "Еуфілін-Н-2000".

EUPHYLLINE: NOVEL TECHNOLOGIES — BETTER SAFETY

**Yu.I. Feshchenko, V.V. Smirnov
O.P. Viktorov, L.O. Gromov**

Summary

The most important adverse reactions of methylxantines (short-acting theophylline), caused by ethylenediamine (used for better stabilization and solubility of theophylline) are listed. The efficacy of domestically produced theophylline — Euphylline-N-2000 — formulated without ethylenediamine, has been confirmed.

УДК 616.248.036 - 085:355.257.6

В.В. Дяченко

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ СТРОКОВОЇ СЛУЖБИ

Головний військовий клінічний госпіталь Міністерства оборони України

Бронхіальна астма (БА) належить до найбільш поширених захворювань внутрішніх органів людини. Значна захворюваність, часті загострення, високий ступінь інвалідності та смертності, а внаслідок цього — економічні збитки змушують розглядати цей патологічний стан як один з найбільш актуальних в сучасній медицині. Епідеміологічна поширеність БА в розвинених країнах складає 5–7 %, в Україні цей показник на порядок нижчий, що, найвірогідніше, пов'язано з гіподіагностикою захворювання.

За останні роки в Україні виконана значна робота, спрямована на удосконалення допомоги хворим на БА. Дуже важливим етапом стала розробка та прийняття вітчизняного консенсусу по діагностиці, веденню та лікуванню БА. Створена база для динамічної оцінки функції дихання в процесі діагностики і лікування БА з використанням сучасної діагностичної техніки, поліклініки більшості обласних та міських лікарень обладнані сучасними спірографами з автоматичним аналізом петлі потік-об'єм форсованого видиху [5].

Проте в Збройні Сили України продовжує потрапляти значна кількість призовників, хворих на БА.

Мета роботи — вивчення особливостей клінічного перебігу БА у військовослужбовців строкової служби.

У дослідження включили 27 пацієнтів (всі — чоловіки, військовослужбовці строкової служби) у віці 18–22 роки (в середньому — $(19,1 \pm 0,7)$ року) з діагнозом БА, які знаходились на стаціонарному обстеженні та лікуванні в пульмонологічному відділенні ГВКГ на протязі 1999–2001 рр. Всі пацієнти перед призовом були визнані придатними до проходження військової служби.

Всі пацієнти по закінченні обстеження та лікування були представлені на військово-лікарську комісію з метою визначення придатності до проходження військової служби згідно вимог Наказів Міністра оборони України № 2–1994 р. та № 207–1999 р. [1, 2], визнані непридатними до військової служби в мирний час обмежено придатними у воєнний час та пройшли обов'язкове обстеження згідно вимог вищезазначених Наказів (загальноклінічні аналізи крові та сечі, рентгенографію органів грудної клітини, огляди хірургом, невропатологом, офтальмологом, ЛОР-лікарем, а також, при наявності супутніх захворювань — інші необхідні дослідження та огляди спеціалістами). Супутні захворювання виявлено у 9 пацієнтів, або в 33,3 % (у 4 пацієнтів — патологія ЛОР-органів — хронічний тонзиліт, алергічний риніт, аденоїди, в інших 5 — захворювання опорно-рухового апарату та шлунково-кишкового тракту).

У хворих вивчалися дані анамнезу (давність виникнення перших проявів захворювання, наявність ознак