

Ю. І. Фещенко, О. П. Вікторов, Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко, Л. В. Ролик ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕУФІЛІН-ЗДОРОВ'Я В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Препарати, похідні метилксантину (еуфілін, амінофілін), мають широке використання в медичній практиці. Вони застосовуються в комплексному лікуванні бронхоспастичного синдрому, хронічних обструктивних захворювань легень, легеневої гіпертензії, хронічної недостатності мозкового кровообігу, набряку мозку, порушенні кровообігу в нирках [1, 2].

В Україні найбільшого розповсюдження набув еуфілін, який відноситься до класу теофілінів. Розчин еуфіліну містить 80 % теофіліну і 20 % етилендіаміну. Використання в технології виробництва теофіліну етилендіаміну, крім відомих фармакологічних факторів ризику, притаманних цьому препарату: вузька терапевтична широта, побічні реакції (колапс, кардіалгії, тахікардія, нудота, блювання, пронос, запаморочення, ексфолюативний дерматит, підвищена збудливість, локальне подразнення слизових оболонок), викликає:

- професійні захворювання у осіб, що працюють з етилендіаміном, у вигляді дерматитів, алергічних ринітів, нападів бронхіальної астми, головного болю, тремору рук;
- експериментально доведене порушення антитоксичної та білковосинтетичної функції печінки;
- загально токсичну дію на людину [3, 4, 5].

У зв'язку з негативним впливом етилендіаміну на організм людини, в останні роки в багатьох країнах світу здійснюються заходи щодо вдосконалення технологій виробництва еуфіліну, який би не містив етилендіаміну. Ряд вітчизняних виробників в Україні (ЗАТ "ФФ" "Дарниця", ВАТ "Фармак") вже впровадили у виробництво нові фармацевтичні форми на безетилендіамінній основі.

На етапі впровадження знаходиться Еуфілін-Здоров'я (2 % розчин для внутрішньовенного введення без етилендіаміну) виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здоров'я". Досліджуваний препарат Еуфілін-Здоров'я — бронхолітичний, спазмолітичний, судинорозширювальний засіб. Механізм його дії зумовлений, передусім, блокуванням аденозинових рецепторів, пригніченням фосфодіестераз, накопиченням внутрішньоклітинного ЦАМФ, зменшенням внутрішньоклітинної концентрації іонів калію.

Препарат підвищує тонус дихальної мускулатури, зменшує опір легених судин і поліпшує оксигенацію крові, активізує дихальний центр, підвищує його чутливість до вуглекислого газу, покращує альвеолярну вентиляцію.

Теофілін підвищує колатеральний кровообіг і насичення крові киснем [8], поліпшує реологічні властивості, зменшує тромбоутворення, гальмує агресію тромбоцитів, забезпечує зниження тиску у системі легеневої артерії, збільшує нирковий кровотік, викликає діуретичну дію, яка зумовлена зниженням канальцевої реабсорбції, збільшує виведення води, іонів хлору, натрію та ін.

Терапевтичний ефект розвивається через 5–15 хвилин після внутрішньовенної ін'єкції препарату.

Зв'язування теофіліну з білками плазми крові складає біля 60 %. Проникає через гістогематичні бар'єри і розподіляється, в крові, позаклітинній рідині і м'язових тканинах. Метаболізується в печінці до неактивних сполук біля 90 % препарату. Період напіврозпаду коливається від 6 до 24 годин.

Екскретується в основному нирками, з сечею виділяється біля 10 % препарату в незмінному стані, інша частина — у вигляді продуктів розпаду. Виведення еуфіліну значно сповільнюється при вираженій дихальній недостатності, при високій температурі і важких вірусних інфекціях [6].

Еуфілін-Здоров'я застосовується в пульмонології для лікування бронхіальної астми, бронхоспазмів різної етіології, бронхітів, емфіземи легень, нічних апное. 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; уповільнюють стомлення дихальної мускулатури (діафрагми, міжреберних м'язів), мають деяку протизапальну дію, зменшуючи характерне для ХОЗЛ нейтрофільне запалення; стимулюють клітини війчастого епітелію, покращують бронхіальний мукоциліарний кліренс, покращують функцію серця, нирок, зменшують тиск в легеневій артерії; підвищують фізичну працездатність [7, 8].

Після введення еуфіліну у хворих збільшується об'єм вдиху, життєва ємність легень. Поряд із прямою спазмолітичною дією на артерії малого кола кровообігу, покращується легенева вентиляція, зменшується гіпоксія [9].

При застосуванні еуфіліну можливі побічні реакції: нервові збудження, головний біль, головокружіння, безсоння, серцебиття, яке іноді супроводжується порушенням серцевого ритму, нудота, блювання, судоми, різке зниження артеріального тиску, діарея, алергічні реакції (шкіряні висипання, свербіння).

Протипоказання для прийому препарату: гостра серцева недостатність, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, гострий інфаркт міокарду, різка гіпотонія, епіліпсія, гіперчутливість. Не варто призначати препарат при гіперфункції щитовидної залози, печінковій чи нирковій недостатності, вагітності, лактації.

Обмежені клінічні випробування препарату Еуфілін-Здоров'я були проведені на базі клініки Інституту фтизіатрії і пульмонології АМН України у відділенні пульмонології у формі відкритого контрольованого дослідження на 60 хворих ХОБ (FEV₁ 60–80 %) у віці від 18 до 60 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні.

Метою дослідження була оцінка ефективності і переносимості препарату Еуфілін-Здоров'я (2 % розчин для ін'єкцій по 5 мл в ампулах) виробництва ООО "Фармацевтична компанія Здоров'я" в порівнянні з Еуфілін 200 — Дарниця (розчин для ін'єкцій 2 % по 5 мл у ампулах) виробництва ЗАО "ФФ" "Дарниця" у лікуванні хронічного обструктивного бронхіту.

В процесі досліджень було обстежено 60 хворих на ХОБ, які знаходились на стаціонарному лікуванні: 30 пацієнтів складала основну групу і отримували в комплексній терапії препарат Еуфілін-Здоров'я та 30 пацієнтів — контрольну, що приймали референтний препарат. Курс лікування становив 10 днів.

У дослідження не включалися хворі з вираженою супутньою патологією. Пацієнти, що приймали участь у дослідженні, отримували супутню терапію, по можливості, ідентичну в основній і контрольній групах. Супутнє лікування включало призначення муколітиків, антигістамінних препаратів, при необхідності антибактеріальних препаратів.

Схема призначення препарату. Досліджуваний препарат Еуфілін-Здоров'я (2 % розчин для ін'єкцій по 5 мл в ампулах) виробництва виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здоров'я" призначався хворим основної групи внутрішньовенно струйно або крапельно по 10 мл 2 % розчину 1 раз на добу.

На протязі 10-денного курсу лікування препаратом Еуфілін-Здоров'я хворих обстежували згідно з загальноприйнятою схемою: аускультация, перкусія, вимірювання ЧСС та АТ, температури тіла, ЧД, реєстрація показників функції зовнішнього дихання, огляд шкіри та слизових оболонок, реєстрація симптомів ХОБ.

Функцію зовнішнього дихання досліджували на апараті "Vitalograph" (Німеччина) з аналізом форсованої життєвої ємності легень (FVC), об'єму форсованого видиху за 1 сек. (FEV₁), максимальної об'ємної швидкості видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF 25 %, MEF 50 %, MEF 75 %), пікової об'ємної швидкості (PEF), співвідношення FEV₁ до FVC.

Критерії ефективності лікування: зменшення проявів захворювання, підтверджених функціональними (динаміка показників ФЗД) і лабораторними методами досліджень; покращання загального стану, динаміка суб'єктивних скарг хворого (зменшення задишки, кашлю, кількості харкотиння).

Переносимість препарату оцінювалась на підставі суб'єктивних скарг та об'єктивних даних: збудження, безсоння, головокружіння, тремор, судоми, серцебиття, тривожність; аритмії, зниження артеріального тиску, збільшення частоти серцевих нападів, діарея; атонія кишечнику, алергічні реакції.

Враховувалась динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення та характер побічних реакцій.

Статистичну обробку отриманих даних проводили парамедичними методами з застосуванням критерію Ст'юдента.

Отримані результати та їх обговорення.

Розподіл хворих за статтю та віком представлений у таблицях 1 та 2.

Усі хворі, які приймали участь в клінічному дослідженні, мали клінічні, лабораторні та функціональні ознаки вищезазначеного захворювання у фазі загострення: переважали скарги на задишку при різних ступенях фізичного навантаження, кашель з виділенням слизового, слизово-гнійного харкотиння, втомлюваність.

При аналізі клінічних показників були отримані наступні дані: кількість хворих, які скаржилися на задишку при незначному, звичайному навантаженні, зменшилась в обох групах. Водночас, майже на однаковий процент збільшилась кількість хворих, у яких задишку викликало значне фізичне навантаження.

В обох групах хворих після лікування спостерігалось зменшення сильного і помірного кашлю до незначного, у значної кількості хворих кашель припинився.

Зменшення виділення харкотиння відбувалося у хворих обох груп майже однаково: на 56,7 % в основній і на 53,3 % в контрольній.

В обох групах були відмічені зміни і в характері харкотиння: після проведеного курсу в жодного хворого не було виділення гнійного і слизово-гнійного харкотиння.

Об'єктивне обстеження також продемонструвало позитивну клінічну динаміку у хворих обох груп. Так, наприкінці лікування сухі хрипи не вислуховувались у 56,7 % і 53,3 % хворих, відповідно, в основній та контрольній групах. Зменшення кількості сухих хрипів відбулося в обох групах.

Вивчаючи вплив досліджуваних препаратів на функцію зовнішнього дихання, ми провели порівняльну оцінку показників (табл. 3 та 4). В процесі лікування у всіх пацієнтів спостерігалась позитивна динаміка.

В обох групах досліджувались хворі з помірними порушеннями функції зовнішнього дихання. Із порівняння даних таблиць 3 та 4 видно практичну ідентичність усіх вихідних показників, що свідчить про майже однаковий перебіг захворювання за важкістю в обох групах.

Як у контрольній, так і в основній групах мали тенденцію до збільшення форсована життєва ємність легень, пікова швидкість видиху. В процесі лікування препаратом Еуфіліном-Здоров'я FEV₁ виріс на (9,7 % ± 3,1), у хворих контрольної групи на (9,4 % ± 2,3).

Щодо показників загального та біохімічного аналізів крові, в обох групах спостерігалась подібна динаміка: застосування як досліджуваного, так і референтного препаратів не викликало негативних змін з боку показників, що вивчалися.

Стосовно ефективності лікування, нами отримані наступні дані: досліджуваний препарат був ефективним на 100 %, оцінки "не ефективний" не спостерігалось.

При вивченні переносимості не відзначалося побічних симптомів у хворих основної групи, тоді як двоє хворих контрольної групи скаржились на помірний головний біль, незначне серцебиття та занепокоєння після прийому препарату, у одного хворого відмічено порушення сну. Однак ці явища не мали явно вираженого характеру, були короткостроковими і не потребували відміни препарату. В жодному випадку не зареєстровано появи тремору, судом, порушень серцевого ритму, алергічних реакцій.

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю

Група хворих (Стать)	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	18	60	16	53,3
Жінки	12	40	14	46,7

Таблиця 2

Розподіл хворих за віком

Група хворих (Стать)	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіки	18	60	16	53,3
Жінки	12	40	14	46,7

Таблиця 3

Динаміка показників зовнішнього дихання у хворих основної групи в процесі лікування ($M \pm m$)

Показники	% від належних	
	До лікування	Після лікування
VC	88,4 $\pm$ 4,3	92,2 $\pm$ 3,9
FVC	83,8 $\pm$ 5,1	90,1 $\pm$ 5,3
FEV ₁	66,1 $\pm$ 4,1	74,9 $\pm$ 5,7
FEV ₁ /FVC	65,1 $\pm$ 4,7	68,2 $\pm$ 5,1
FEF ₇₅	42,5 $\pm$ 4,5	50,1 $\pm$ 4,8
FEF ₅₀	39,1 $\pm$ 4,8	47,4 $\pm$ 5,2
FEF ₂₅	29,3 $\pm$ 6,2	35,4 $\pm$ 5,9
PEF	67,3 $\pm$ 4,1	72,8 $\pm$ 6,1
FEF ₂₅₋₇₅	53,8 $\pm$ 5,3	61,7 $\pm$ 6,4

Таблиця 4

Динаміка показників зовнішнього дихання у хворих основної групи в процесі лікування ($M \pm m$)

Показники	% від належних	
	До лікування	Після лікування
VC	86,5 $\pm$ 4,7	89,0 $\pm$ 5,2
FVC	85,4 $\pm$ 4,9	91,3 $\pm$ 4,7
FEV ₁	68,3 $\pm$ 4,4	73,4 $\pm$ 5,1
FEV ₁ /FVC	63,2 $\pm$ 5,9	65,6 $\pm$ 4,8
FEF ₇₅	45,2 $\pm$ 5,1	52,4 $\pm$ 3,3
FEF ₅₀	41,0 $\pm$ 4,7	48,2 $\pm$ 4,1
FEF ₂₅	31,4 $\pm$ 6,1	37,1 $\pm$ 4,2
PEF	62,8 $\pm$ 5,6	71,8 $\pm$ 6,4
FEF ₂₅₋₇₅	50,1 $\pm$ 6,8	58,7 $\pm$ 6,5

Досліджуваний препарат Еуфілін-Здоров'я виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здоров'я" добре переносився пацієнтами, дав позитивний клінічний ефект і за жодним з параметрів не поступався препарату порівняння Еуфіліну 200 — Дарниця виробництва ЗАО "ФФ "Дарниця", а в плані переносимості навіть дещо перевищував його. Ускладнень та клінічно значимої побічної дії не спостерігалось у пацієнтів як основної, так і контрольної груп.

Свідченням низької токсичності є відсутність випадків індивідуальної непереносимості у обох групах.

Таким чином, проведене дослідження дає змогу стверджувати, що Еуфілін-Здоров'я виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здоров'я" являє собою високоєфективний лікарський препарат бронхолітичної дії, що не містить етилендіаміну, і його ефективність відповідає препарату порівняння Еуфілін 200 — Дарниця виробництва ЗАО "ФФ "Дарниця".

Висновки

Результати проведеного клінічного дослідження по вивченню ефективності і переносимості препарату Еуфілін-Здоров'я (2 % розчин для ін'єкцій) виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здоров'я" у хворих на ХОБ у стадії загострення дали змогу встановити наступне:

1. Препарат Еуфілін-Здоров'я (2 % розчин для ін'єкцій) виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здо-

ров'я" є ефективним бронхолітичним засобом у лікуванні хронічного обструктивного бронхіту і за ефективністю не поступається препарату порівняння Еуфілін 200 — Дарниця (розчин для ін'єкцій 2 % по 5 мл у ампулах) виробництва ЗАО "ФФ "Дарниця".

2. Препарат Еуфілін-Здоров'я добре переноситься хворими, не викликає патологічних змін лабораторних показників, у хворих не спостерігалось токсичних проявів дії препарату. Побічні ефекти та негативні явища при застосуванні препарату в лікуванні хворих на ХОБ зареєстровані не були.

3. Препарат Еуфілін-Здоров'я може застосовуватися в комплексній терапії хворих на хронічний обструктивний бронхіт у стадії загострення.

4. Препарат Еуфілін-Здоров'я (2 % розчин для ін'єкцій) виробництва ООО "Фармацевтична компанія "Здоров'я" можливо рекомендувати до широкого застосування у медичній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кокосов А. Н. Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. — Санкт-Петербург, 1999. — 225 с.
2. Макаревич А. Э. Заболевания органов дыхания. — Минск, 2000. — 358 с.
3. Мягков Н. И., Назар П. С. Хронический бронхит. — Киев: Здоровье, 1950 с.
4. Замотаев И. П. Фармакотерапия в пульмонологии. Справочник Москва, 1993.
5. Машковский Л. Д. Лекарственные средства. — Москва: Медицина, 1993. — С. 431—443.
6. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — Москва, АстраФармСервис, 1999.
7. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горовенко Н. Г. Хронические и обструктивные заболевания легких. — Киев: Морион, 2001. — 79 с.
8. Schultse-Werninghouse G. Multicenter 1-year trial on teophyllin, a new long acting β_2 -agonist in chronic obstructive airway disease // Lung. — 1990. — P. 83—89.
9. Milgrom H. Current issues in the use of Teophyllin // Am. Rev. Respir. Dis. — 1993. — Vol. 144. — P. 38—39.
10. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів. — Київ: ФК МОЗУ, 1995.

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ЕУФІЛІН-ЗДОРОВ'Я В ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

Ю. І. Фещенко, О. П. Вікторов,
Н. А. Примушко, Н. В. Пархоменко,
Л. В. Ролик

Резюме

Проведено порівняльне вивчення ефективності і переносимості препарату Еуфілін-Здоров'я, який виготовлено на безетиленамінній основі в порівнянні з Еуфіліном 200 — Дарниця. Встановлено, що препарат Еуфілін-Здоров'я за ефективністю не поступається препарату Еуфілін 200 — Дарниця і добре переноситься хворими.

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF EUPHILLIN-ZDOROVYA IN TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Yu. I. Feshchenko, O. P. Victorov,
N. A. Primushko, N. V. Parhomenko,
L. V. Rolik

Summary

The study of effectiveness and safety of Euphillin-Zdorovya, manufactured without ethylenamine, in comparison with Euphillin 200 — Darnitsa was conducted. It was established that Euphillin-Zdorovya was not less effective than Euphillin 200 — Darnitsa and was well tolerated by patients.