

А. Н. Цой, Л. Н. Гавриленко, Е. В. Титова

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЭРОЗОЛЕЙ ДИТЕКА НА БРОНХОСПАЗМ, ВЫЗЫВАЕМЫЙ ФИЗИЧЕСКИМ НАПРЯЖЕНИЕМ

Кафедра клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

THE PROFILACTIC ACTION OF DITEC AIRSOLES ON BRONCHIAL CONSTRICTION CAUSED BY PHYSICAL EXERTION

A. N. Tsoy, L. N. Gaurilenko, E. V. Titova

summary

In 7 patients with mixed genesis bronchial asthma which demonstrated the FEV₁ decrease more than 20 percents after finishing the test with the exercise on the bicycle, the profilactic effect of single inhalation and course treatment of Berotec, Ditec, and Bichromate was studied.

In 30 minutes and 2 hours after single inhalation of Berotec, Ditec, and Bichromate, the FEV₁ increase was revealed in 23 and 21.6 %, in 26 and 23.5 %, and in 5.8 and 6.3 % respectively. The ergometry in 2 hours after two inhalations of Ditec caused the FEV₁ decrease in 7.4 % on average in 10 minutes after cancelling the exercise. Bronchial constriction was not determined in all the 7 patients. After two inhalations of Berotec the FEV₁ decrease in 8.9 % on average in 8—10 minutes of recovery was observed. 4 patients indicated subjectively favorable protective action of Berotec. The protective action at the background of two Bichromate inhalations on bronchial constriction was revealed in 6 patients. The ergometry being executed in 12 hours after the preparation dose evening administration revealed the FEV₁ maximal decrease in 7.8 % in 8—10 minutes after finishing the exercise after the 4-weeks course treatment of Ditec, at the background of the Bichromate treatment — in 6.6 %; at the Berotec one — in 10.8 %.

резюме

У 7 больных бронхиальной астмой смешанного генеза, у которых наблюдалось снижение ОФВ₁ на 20 % и более после окончания теста с физической нагрузкой на ВЭМ, изучался профилактический эффект однократной ингаляции и курсового лечения препаратами Беротек, Дитек, Бихромат.

Через 30 минут и 2 часа после однократной ингаляции Беротека, Дитека, Бихромата выявлено увеличение ОФВ₁ на 23 и 21,6; 26 и 23,5; 5,8 и 6,3 % соответственно. Проведение велоэргометрии (ВЭМ) через 2 часа после 2 вдохов Дитека вызвало снижение ОФВ₁ в среднем на 7,4 % через 10 минут после окончания ВЭМ, бронхоспазм не развивался у всех 7 больных. После 2 вдохов Беротека — в среднем на 8,9 % на 8—10-й минуте отдыха. Хорошее протективное действие Беротека отмечалось у 4 больных. На фоне ингаляции 2 вдохов Бихромата протективное действие на бронхоспазм выявлено у 6 из 7 больных. Через 4 недели курсового лечения Дитеком ВЭМ, проведенная через 12 часов после вечерней дозы препарата, выявила максимальное снижение ОФВ₁ на 7,8 % на 8—10-й минуте после окончания ВЭМ, на фоне курсового лечения Бихроматом — на 6,6 %, Беротеком — на 10,8 %.

Беротек (фенотерол гидробромид) — один из наиболее эффективных селективных β₂-адренергических препаратов, обладающих не только мощным бронхорасширяющим действием, но и профилактическим эффектом в отношении аллергической реакции немедленного типа, а также стимулирующим действием на мукоцилиарную очистительную функцию [4]. Препарат успешно используется у больных с бронхоспазмом, вызванным (или спровоцированным) физическим напряжением, купируя преимущественно ранний бронхоспазм [2—5, 7, 8, 12, 15].

Динатрий хромогликат (ДНХГ) обладает выраженным стабилизирующим действием на тучные клетки и находит широкое применение для пре-

дотвращения развития аллергических реакций как немедленного, так и замедленного типов [2, 7—11, 17, 18].

Комбинация активного β₂-адренергического средства и препарата ДНХГ, как показывают современные исследования, обладает как бронхорасширяющим действием при бронхиальной обструкции, так и протективным эффектом в отношении гиперреактивности бронхов аллергического и неаллергического генеза, а также вызванной физическим напряжением [6, 13, 16, 19].

Целью нашего исследования было изучение профилактического эффекта однократной ингаляции и курсового лечения комбинированного препарата Дитек (1 вдох — 0,05 мг фенотерола

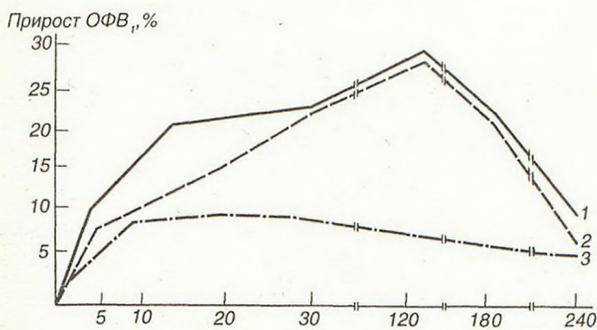


Рис. 1. Динамика прироста ОФВ₁ (%) после однократной ингаляции Дитека и беротека

1 — беротек, 2 — Дитек, 3 — бихромат

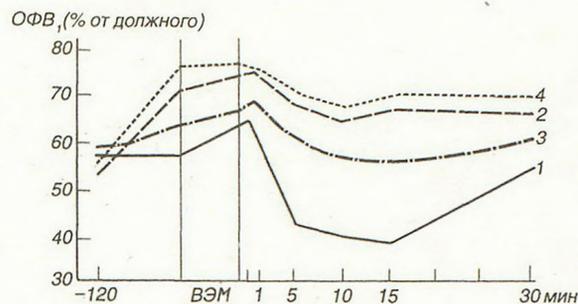


Рис. 2. Сравнение профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением, однократной ингаляции беротека, Дитека и бихромата

1 — без препарата, 2 — Дитек, 3 — бихромат, 4 — беротек

и 1 мг ДНХГ) у больных с бронхоспазмом, вызываемым физической нагрузкой, в сравнении с беротеком (1 вдох — 0,2 мг) и бихроматом (1 вдох — 1 мг ДНХГ).

В исследование были включены 7 больных бронхиальной астмой смешанного генеза (4 мужчины и 3 женщины в возрасте 28—39 лет) с обратимой бронхиальной обструкцией (увеличение ОФВ₁ после ингаляции 2 вдохов беротека составляло 15 % и более), у которых наблюдали снижение ОФВ₁ на 20 % и более после окончания теста с физической нагрузкой при велоэргометрии (ВЭМ).

Тест с физической нагрузкой проводили при ВЭМ в течение 8 минут с быстрым увеличением ЧСС до субмаксимальных значений в первые 5 минут и удержанием ее на этом уровне в период 6—8 минут с последующим контролем показателей функции внешнего дыхания (ФВД) через 1, 5, 10, 15, 30 минут после окончания ВЭМ.

Тест с ВЭМ проводился в первый день отбора и в последующие дни через 2 часа после назначения однократной ингаляции беротека, бихромата и Дитека и через 4 недели курсового лечения Дитеком (2 вдоха 4 раза в день), беротеком и бихроматом (3 вдоха 4 раза в день).

Пробы с физической нагрузкой проводили в одно и то же время суток, между двумя исследованиями с ингаляционной премедикацией делали перерыв с интервалом в 2—3 дня, значения ОФВ₁ до назначения ингаляции в разные дни исследования колебались в пределах до 10 %.

ФВД исследована до назначения препаратов, через 2 часа после ингаляции препаратов и после окончания ВЭМ.

Показатели ФВД (ОФВ₁, ФЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅), СДП оценивались по программам: объем — поток, спирографии, бодиплетизмографии на приборе «Бодискрин-II» (фирма «Э. Егер», ФРГ).

При анализе динамики показателей легочных функциональных тестов через 30 минут и 2 часа после однократной ингаляции беротека и Дитека выявили увеличение ОФВ₁ на 23 %, 21,6 % и 26 %, 23,5 % соответственно, что достоверно отличалось от значений после ингаляции бихромата (5,8 и 6,3 %). Не было выявлено достоверных различий в увеличении ФЖЕЛ, ЖЕЛ, МОС₂₅₋₇₅, снижении СДП после ингаляции Дитека и беротека, в то время как после ингаляции бихромата показатели ФВД не изменялись, т. е. бронхолитический эффект отсутствовал (рис. 1, таблица). Продолжительность действия

Таблица

Динамика показателей ОФВ₁ и СДП (%) после однократной ингаляции беротека, Дитека и бихромата

Время исследования	Беротек	Дитек	Бихромат
Исходные значения			
ОФВ ₁	69,4 ± 1,83	75,1 ± 3,66	76,5 ± 3,2
СДП	186,7 ± 33,4	158,8 ± 20,9	140,7 ± 27,9
Через 30 минут			
ОФВ ₁	83,1 ± 2,68*	94,7 ± 4,8*	82,3 ± 9,9
СДП	112,4 ± 26,0*	96,1 ± 32,7*	136,5 ± 24,3
Через 2 часа			
ОФВ ₁	85,6 ± 2,93*	98,6 ± 4,9*	83,8 ± 4,0
СДП	117,3 ± 14,8*	102,1 ± 29,0*	121,9 ± 31,0
Через 5 часов			
ОФВ ₁	79,8 ± 4,2*	68,7 ± 4,9	71,4 ± 3,5
СДП	122,0 ± 14,0*	123,1 ± 27,5	112,6 ± 27,9

Примечание. Звездочка — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

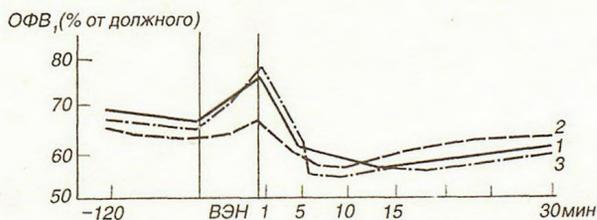


Рис. 3. Сравнение профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением, курсового лечения Дитеком, бихроматом, беротеком

1 — Дитек, 2 — бихромат, 3 — беротек

Дитека составила 4—5 часов, беротека 6—8 часов.

При проведении диагностической ВЭМ у 7 больных выявлено, что физическая нагрузка провоцировала бронхоспазм со снижением ОФВ₁ на 20 % и более с максимумом снижения (на 28 %) через 10 минут после окончания ВЭМ.

Проведение ВЭМ через 2 часа после однократной ингаляции двух вдохов Дитека вызвало снижение ОФВ₁ в среднем на 7,4 % через 10 минут после окончания ВЭМ, бронхоспазм не развивался, хорошее профилактическое действие наблюдали у всех 7 больных. Исследование больных через 2 часа после двух вдохов беротека выявило максимальное снижение ОФВ₁ в среднем на 8,9 % на 8—10-й минутах отдыха после физической нагрузки, причем хорошее протективное действие беротека отмечалось у 4 больных, а у 3 — снижение ОФВ₁ составило 17 %, 15 % и 18 %. На фоне ингаляции двух вдохов бихромата протективное действие на бронхоспазм выявлено у 6 из 7 больных и у 1 больного снижение ОФВ₁ на 10-й минуте отдыха составило 19 % (рис. 2). Аналогичным образом изменялись показатели МОС₂₅₋₇₅.

Через 4 недели курсового лечения Дитеком повторная ВЭМ, проведенная через 12 часов после вечерней ингаляции препарата, выявила максимальное снижение ОФВ₁ на 7,8 % на 8—10-й минутах после окончания ВЭМ, а на фоне курсового лечения бихроматом — на 6,6 %, беротеком — на 10,8 % (рис. 3).

При анализе побочных эффектов тремор пальцев, сердцебиение выявили у трех больных после ингаляции беротека. У одной больной после ингаляции Дитека — тремор кистей. Во время курсового лечения Дитеком у одной больной — головные боли, тошнота, периодически сердцебиение.

Таким образом, однократная ингаляция двух вдохов Дитека вызывает, подобно беротеку, достоверный бронхорасширяющий эффект на всех уровнях бронхиального дерева с длительностью действия 4—5 часов. Известно, что фенотерол оказывает не только выраженное бронхоспазмолитическое действие при острых приступах удушья, но также обладает и профилактическим действием, проявляя стабилизирующее влияние на тучные клетки, тем самым ингибируя высвобождение медиаторов и развитие аллергической реакции немедленного типа. ДНХГ, не обладая собственным бронхорасширяющим действием, ингибирует высвобождение гистамина тучными клетками и немедленную реакцию (раннюю) аллергии, что приводит к появлению профилактического действия на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением.

Как было показано, однократное применение Дитека, как и курсовое лечение препаратом, оказывало хороший профилактический эффект на бронхоспазм, провоцируемый физическим на-

пряжением, сходный с эффектом ДНХГ и фенотерола и возникающий в результате блокады ранних и поздних реакций.

Выводы

1. Дитек, подобно беротеку, оказывает бронхорасширяющее действие у больных с наличием бронхоспазма и может эффективно купировать тяжелые приступы удушья у больных бронхиальной астмой.

2. Дитек, беротек и бихромат оказывают профилактический эффект на бронхоспазм, вызванный физическим напряжением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boner A. L., Antonini I., Andreoli A., De-Stefano G., Sette L. Comparison of the effects of inhaled calcium antagonist verapamil, sodium cromoglycate and ipratropium bromide on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // Eur. J. Pediatr.—1987.—Vol. 146, N 4.—P. 408—411.
2. Boulet L. P., Turcotte H., Tennina S. Comparative efficacy of salbutamol, ipratropium and cromoglycate in the prevention of bronchospasm induced by exercise and hyperosmolar challenges // J. Allergy. Clin. Immunol.—1989.—Vol. 83, N 5.—P. 882—887.
3. Bundgaard A. Exercise-induced asthma // Eur. J. Respir. Dis.—1986.—suppl. 143.—P. 51—56.
4. Clarke P. S., Ratowsky D. A. Effects of fenoterol hydrobromide and sodium cromoglycate individually and in combination on postexercise asthma // Ann. Allergy.—1990.—Vol. 64, N 2.—pt. 2.—P. 187—190.
5. Corrias A., Pelosi U., Corona G. B., Minelli R., Peri M., Corda R. Efficacy of brolaterol (vs salbutamol) in asthma induced by physical exercise in children // Pediatr. Med. Chir.—1989.—Vol. 11, N 2.—P. 161—163.
6. Debelic M., Hertel G., Konig G. Double-blind crossover study comparing sodium cromoglycate, reptoterol, reptoterol plus sodium cromoglycate, and placebo in exercise-induced asthma // Ann. Allergy.—1988.—Vol. 61, N 1.—P. 25—29.
7. Hussein A., Forterer A., Abelitis M., Koch I. Effect of the diagnosis and prevention of exercise-induced bronchial obstruction on sports participation by asthmatic school children // Monatsschr. Kinderheilkd.—1988.—Bd. 136, N 12.—S. 819—823.
8. Johnson C. E., Belfield P. W., Davis S., Cooke N. J., Spencer A., Davies J. A. Platelet activation during exercise induced asthma: effect of prophylaxis with cromoglycate and salbutamol // Thorax.—1986.—Vol. 41, N 4.—P. 290—294.
9. Konig P., Hordrik N. L., Krentz C. The preventive effect and duration of action of nedocromil sodium and cromolyn sodium on exercise induced asthma (EIA) in adults // J. Allergy Clin. Immunol.—1987.—Vol. 79, N 1.—P. 64—68.
10. Likura Y., Inui H., Obata T., Nagakura T., Sugimoto H., Lee Th., Kay A. B. Drug effects on exercise-induced late asthmatic responses // N. Engl. reg. Allergy Proc.—1988.—Vol. 9, N 3.—P. 203—207.
11. Patel K. R., Tullett W. M., Neale M. G., Wall R. T., Tan K. M. plasma concentrations of sodium cromoglycate given by nebulization and metered dose inhalers in patients with exercise-induced asthma: relationship to protective effect // Br. J. Clin. Pharmacol.—1986.—Vol. 21, N 2.—P. 231—233.
12. Rohr A. S., Siegl S. C., Katz R. M., Rachelefsky G. S., Spector S. L., Lanier R. A comparison of inhaled albuterol and cromolyn in the prophylaxis of exercise-induced bronchospasm // Ann. Allergy.—1987.—Vol. 59, N 2.—

- P. 107—109.
13. Russo G. H., Bellia C. A., Bodas A. W. Exercise-induced Asthma (EIA), its prevention with the combined use of iprotropium bromide and fenoterol // *Respiration*.— 1986.— Vol. 50, Suppl. 2.— P. 258—261.
 14. Schmidt A., Bundgaard A. Exercise-induced asthma after inhalation of aerosols with different osmolarities // *Eur. J. Respir. Dis.*— 1986.— Suppl. 143.— P. 57—61.
 15. Schmidt A., Diamant B., Bundgaard A., Madsen P. L. Ergogenic effect of inhaled beta-2-agonists in asthmatics // *Int. J. Sports Med.*— 1988.— Vol. 9, N 5.— P. 338—340.
 16. Svencionius E., Arborelius M. Jr., Wiberg R., Ekberg P. Prevention of exercise-induced asthma by drugs inhaled from metered aerosols // *Allergy*.— 1988.— Vol. 43, N 4.— P. 252—257.
 17. Tan W. C., Lim T. K. Double-blind comparison of the protective effect of sodium cromoglycate and ketotifen on exercise-induced asthma in adults.— 1987.— Vol. 42, N 4.— P. 315—317.
 18. Weiner P., Saaid M., Reshef A. Isotonic nebulized disodium cromoglycate provides better protection against methacholine- and exercise-induced bronchoconstriction // *Am. Rev. Resp. Dis.*— 1988.— Vol. 137, N 6.— P. 1309—1311.
 19. Wooley M., Anderson S. D., Quigley B. M. Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyne sodium alone and in combination on exercise-induced asthma // *Chest*.— 1990.— Vol. 97, N 1.— P. 39—45.

Поступила 09.07.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 616.248-085.234

И. Г. Даниляк, В. Ю. Сницаренко, Т. П. Гусева, А. А. Стремоухов
**АРУБЕНДОЛ — β_2 -АГОНИСТ В ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
 БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Кафедра внутренних болезней № 2 1-го лечебного факультета ММА им. И. М. Сеченова

**ARUBENDOL-BETHA-2-AGONIST IN THERAPY OF PATIENTS WITH BRONCHIAL
 ASTHMA (BA)**

I. G. Daniliak, V. Y. Snitsarenko, T. P. Guseva, A. A. Stremoukhov

summary

The therapeutic effect of arubendol (terbutaline sulfate) was studied in patients with BA of atopic form primarily with moderate currence in degree of moderate exacerbation. The drug was administered in doses of 1—2 mg per day. In most patients (25 among of 30 ones) the positive therapeutic effect was obtained. The undesired side effects noted in 16 patients were not severe and weren't as the cause for ancelling the medication. The betha-2-agonist arubendol medication may be considered as an effective therapy in patients BA of mild and moderate exacerbation phase.

резюме

Авторами изучен терапевтический эффект арубендола (тербуталина сульфат) у 30 больных бронхиальной астмой (преимущественно атопической формой, среднетяжелого течения, в фазе обострения средней тяжести). Препарат назначался в дозе 1—2 мг/сут. У большинства больных (25 из 30) был получен положительный терапевтический эффект. Нежелательные побочные явления, отмеченные у 16 больных, не были тяжелыми и не послужили поводом для отмены препарата. Авторы пришли к заключению об эффективности бета-2-агониста арубендола у больных бронхиальной астмой в фазе легкого и среднетяжелого обострения.

Среди бронхорасширяющих лекарств, применяемых для лечения больных бронхиальной астмой (БА), заслуженной популярностью пользуются выпускаемые в дозирующих ингаляторах селективные стимуляторы β_2 -адренергических рецепторов (сальбутамол, беротек и др.), обладающие выраженным бронходилатирующим эффектом и практически лишенные отрицательного воздействия на миокард [1, 2, 6]. Препараты этой группы обладают более длительным действием, так как не метаболизируются катехол-О-метилтрансферазой [3]. Одним из медикаментов этой группы является тербуталин, на эффективность которого у больных БА указывают многие авторы [2, 4—9].

Тербуталин в качестве селективного β_2 -агониста

уже более 20 лет используется для лечения больных БА и другими формами бронхиальной обструкции как средство монотерапии, так и в комбинации с другими бронхорасширяющими и противовоспалительными препаратами [8]. Он зарекомендовал себя как безопасный и эффективный бронходилататор с продолжительностью действия до 6 часов от момента ингаляции [4, 8] и с минимальными (по сравнению с другими бронхорасширяющими препаратами) побочными действиями [4, 5, 8]. Оказывая выраженный бронхорасширяющий эффект уже на 5—20-й минуте после ингаляции и достигая максимума через 30—45 минут [5, 7], он практически не влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС) ни при однократном [9], ни при курсовом