

## Спосіб лікування бронхіальної астми у дітей

Винахід відноситься до медицини, в особливості до методів лікування захворювань бронхо-легеневої системи за допомогою речовин, що складаються з неорганічних активних інгредієнтів, та може бути використаний в терапії захворювань бронхів, в особливості бронхіальної астми у дітей.

Відомі способи лікування бронхіальної астми у дітей шляхом введення розчину фрусеміду (фуросеміду) в дихальні шляхи за допомогою інгаляцій. Вони дозволяють отримати бронхолітичний ефект при виникненні бронхіальної обструкції на дію різноманітних подразників, в особливості фізичного навантаження [3,4].

Недоліками цих способів є те, що бронхолітичний ефект, який досягається, отримується ще на низькому рівні, притаманність до значної тривалості процедури, неконтрольованості дози препарату, що надходить в бронхи, загроза зміни рп слизової оболонки бронхів та можливість виникнення ускладнень.

Відомий спосіб лікування бронхіальної астми у дітей, в якому бронхолітичний ефект досягається шляхом штрабронхіального введення фрусеміду в разовій дозі 20 мг, розчиненого у 15 мл 0,09% розчину NaCl протягом 20 хвилин і проводиться за допомогою парового інгалятора [5].

Однією з хиб способу є те, що інгаляційне введення препарату при такому способі лікування здійснюється у режимі парового розпилу розчину активної речовини. Це не дозволяє досягти бронхолітичного ефекту в повній мірі, —іт тому, що інгалятором генеруються переважно крупно-дисперсні частинки (15-25 мікрон), які не можуть проникати у бронхи середнього та дрібного калібру. По-

перше, означений препарат накопичується та діє переважно у ротовій порожнині, верхніх дихальних шляхах та крупних бронхах, тоді як бронхіальна прохідність при астмі порушується завдяки спазму дрібних бронхів та бронхів середнього калібру. По-друге, при використанні парових інгаляторів аерозоль з речовиною, що вводиться у бронхи, має температуру приблизно 50-60°C. При високій чутливості дихальних шляхів, яка спостерігається у хворих на бронхіальну астму, це може підсилити набряк слизової оболонки бронхів та збільшити ступінь бронхіальної обструкції. Крім того, невідомо, яка кількість фрусеміду нейтралізується під впливом пару. Іншим недоліком вказаного способу лікування, є низька доза препарату, яка також завадить досягненню вираженого бронхолітичного ефекту. Як показали дослідження, доза 20 мг є мінімальною дозою фрусеміду, при введенні якої розпочинається бронхолітична дія [7,9], проте ефективна доза повинна бути більшою.

Поряд із цим, слабкою ланкою вказаного способу лікування є також значна тривалість процедури (понад 20 хвилин), що перешкоджує досягненню швидкого бронхолітичного ефекту. При подовженому темпі надходження препарату у дихальні шляхи, елімінаційні системи організму встигають нейтралізувати частину фрусеміду. Крім того, тривала процедура втомлює дитину, відвертає її увагу, негативно впливає на дотримання стандарту введення в бронхи необхідної дози активної речовини.

Іншим близьким способом лікування бронхіальної астми є спосіб у якому бронхолітичний вплив досягається шляхом інгаляційного введення фрусеміду в дозі 18 мг з 162 мг лізінацетілсаліцилату, розчинених у 20 мл фізіологічного розчину та підігрітого до кімнатної температури, протя/Ш20 хвилин за допомогою ежекційного інгалятора [6].

Вказаний спосіб лікування бронхіальної астми досягти більш виражений бронхолітичний вплив, у порівнянні з попереднім, завдяки включенню до інгаляційного розчину лізінацетілсаліцилату, що підсилює бронхолітичний вплив фуросеміду шляхом блокування синтезу біологічно-активних речовин (простагландинів), які приймають активну участь у розвитку бронхоспазму. Іншою важливою ланкою, що призвела до збільшення бронхолітичного ефекту є використання ежекційного розпилювання, що дозволяє генерувати більш дрібні аерозольні частки (5-15 мікрон), завдяки чому розчин проникає у бронхи середнього калібру [10].

Важливим недоліком відомого способу є тривалість введення препарату (20 хвилин). Як вже вказувалось вище, таке тривале введення препарату перешкоджає швидкому досягненню бронхолітичного ефекту, який необхідно отримати для пригнічення нападу ядухи. Іншим важливим недоліком є використання інгаляційного розчину кімнатної температури, внаслідок дросельного охолодження газово-рідинної суміші. Це може призвести до виникнення або підсилення бронхообструкції завдяки подразненню бронхіальних рецепторів.

Хоча використання лізінацетілсаліцилату значно підсилює бронхолітичний вплив фуросеміду, його використання заборонено у хворих з аспіриновою астмою, у яких саліцилати є безпосередньою причиною загострення хвороби. Також обмежено вживання препаратів ацетілсаліцилової кислоти у дитячому віці, що пов'язано з чинністю побічних дій у вигляді кровотечі, з'явлення екхімозів, розвитком с-ма Рейно та інших.

Найбільш близьким об'єктом аналогічного функціонального призначення до заявляемого винаходу за сукупністю ознак є спосіб лікування бронхіальної астми у дітей, який включає інгаляційне введення фрусеміду в бронхи в дозі 1 мг/кг, розчиненого фізіологічним розчином при кімнатній температурі протягом 10 хвилин за допомогою ежекційного розпилювача [2].

До причин, що перешкоджають досягненню вказаного нижче технічного результату відноситься хоча і зменшена, у порівнянні з попередніми способами, але тривала процедура введення розчину фрусеміду та розрахунок його дозування по масі тіла. Це зумовлено тим, що запропоноване дозування препарату буде не ефективним у дітей маса тіла яких менш 20 кілограмів, тому, що, як вже означено [7,9], мінімальна ефективна доза препарату складає 20 мг, а по-друге, фрусемід не накопичується - його ефект залежить виключно від концентрації діючої речовини в аерозолі (подразнюючий ефект).

Всі перераховані недоліки прототипу не дозволяють досягти значного ступеню бронходилататорного ефекту у більшості дітей і тому цей спосіб лікування бронхіальної астми у дітей не можна визначити як ефективний.

До основи удосконалення відомого способу лікування бронхіальної астми у дітей поставлена задача шляхом використання чіткої ефективної дози фрусеміду, адекватного підігріву та зменшення тривалості введення його розчину, а також використання ультразвукового розпилення рідини, підсилити бронходилататорний ефект при використанні винаходу.

Означений технічний результат, при використанні винаходу, досягається тим, що у відомому способі лікування бронхіальної астми у дітей, який включає

інгалаційне введення фрусеміду, розчиненого фізіологічним розчином, в бронхи при кімнатній температурі *приблизно* за допомогою ежекційного розпилювача, особливість полягає, що одна інгалаційна доза складає 8 мл 0,5% препарату, яка підігрівається до 37-38°C та вводиться за 4-5 хвилин в режимі ультразвукового розпилю.

При збільшенні однієї інгалаційної дози препарату, що вводиться за більш короткий відрізок часу, досягається можливість швидкого встановлення в бронхах необхідної концентрації діючої речовини, тому що зменшується відносний вплив темпів розпаду її. Режим ультразвукового розпилю дає можливість препарату більш глибоко проникати у бронхи завдяки генеруванню аерозолі високої дисперсності, що забезпечує більший бронхолітичний ефект у порівнянні з дією таких же доз фрусеміду введених іншими інгалаційними способами, наприклад, ежекційним. Крім того, підігрітий аерозоль ліквідує можливість холодових, спастичних за дією подразнень дихальних шляхів, які можуть виникати при простому інгалюванні, тому, що дросильне охолодження аерозолі завжди має місце в процесі утворення.

Використання кількості розчину менш 8 мл, тобто зменшення дози активної речовини, призведе до зниження бронхолітичного ефекту, а збільшення дози більш 8 мл не дає збільшення бронхолітичного ефекту [9]. Вживання розчину з концентрацією більш 0,5% призводить до зменшення влучання бажаної дози у дихальні шляхи за рахунок збільшення робочих втрат (осідання на інгалаційних трубках, в порожнині рота, викид аерозолі в навколишнє середовище та іш.); вживання розчину препарату з концентрацією менш 0,5% збільшить об'єм розчину, що підвищує тривалість інгалації (дивись нижче).

При зменшенні (менш 37°C) або збільшенні (більш 38°C) температури розчину виникає загроза виникнення побічних дій та знижається бронхолітичний вплив. Крім того, збільшенні температури призводить до підвищеного розпаду активної речовини.

Зменшення тривалості інгаляції менш 4 хвилин призведе до збільшення робочих втрат та зменшенню влученої дози речовини; збільшення її більш 5 хвилин також зменшує влучену дозу препарату, але завдяки включенню елімінаційних систем організму.

Ультразвуковий інгалятор дозволяє генерувати найменші, за розміром, аерозольні частки (0,25-0,5 мікрон), що дозволяє діяти активній речовині *ПО ВС Mutu* бронхіального дерева (від трахеї до термінальних бронхіол), що підвищує її ефективність. При використанні інших методів розпилу, генеруються середньо- (5-10 мікрон) та крупнодисперсні (15-25 мікрон) частки, які проникають тільки в крупні та середні бронхи, що не дозволяє досягти повного бронхолітичного ефекту.

Проведений заявником аналіз рівня техніки, який вміщує в собі пошук за патентними та науково-технічними джерелами інформації, та виявлення джерел, які містять відомо про аналоги заявленого винаходу, дозволили встановити, що заявник не знайшов джерело, яке характеризується ознаками, ідентичними всім суттєвим ознакам заявленого винаходу. Визначення з переліку виявлених аналогів прототипу, як найбільш близького за сукупністю ознак аналогу, дозволило встановити сукупність суттєвих у відношенні до *бі/\$вен0PO* заявником технічного результату відмінних ознак у заявленому способі, які викладені у формулі винаходу. Отже, заявлений винахід відповідає\* "^\ Новизна".

Свідотства, які підтверджують можливість здійснення винаходу з отриманням вищевказаного технічного результату:

Послідовність дій: 1) для приготування 0,5% розчину фрусеміду береться 1% його ампульний розчин, який забирається з ампул шприцем, та доповнюється таким самим об'ємом 0,9% розчину NaCl (розчин глюкози, дистильовану воду використовувати не можна). Оскільки виготовлений таким чином розчин зберігається тільки *протягом* 1-го дня в темній склянці при температурі 10-12°C, що пов'язано з його швидким розпадом під впливом світла [ 1 ], то рекомендовано виготовляти розчин *непосередньо* перед його використанням. Алгоритм виготовлення однієї інгаляційної дози розчину фрусеміду: береться 2 ампули 1% розчину фрусеміду (40 мг активної речовини), забирають шприцем та доповнюють 4 мл фізіологічного розчину, доводячи концентрацію розчину до 0,5%; 2) отриманий розчин розміщують в камері інгалятора та встановлюють регулятор підігріву в межах 37-38°C; 3) регулятор виробничої потужності інгалятора встановлюється між позначками 2-2,5 (мл/хв); 4) обстеженого функціонально пацієнта (функціональна характеристика прохідності дихальних шляхів по показникам ЖЕЛ, ОФВ<sub>2</sub>, ТТ та ін.) підключають до інгалятора і *протягом* 4-5 хвилин в його дихальні шляхи подають підігрітий аерозоль; для підтвердження факту та ступеню лікувального ефекту через 10-15 хвилин функціональне дослідження повторюють; 4) для підтримання лікувального ефекту більш тривалий час інгаляції повторюють, але не частіше ніж через 4 години.

Для обрешування досягнення зазначеного технічного результату були проведені експериментальні дослідження, результати яких наведені в таблиці 1.

Отримані дані інформують, що запропановані диференційні межі значень є оптимальними, а їх використання при інших значеннях перешкоджує отриманню важливого технічного результату.

Для здійснення способу використовується стандартний шприц, об'ємом не менше 10 мл та обладаний голкою довжиною не менше 70 мм; для приготування інгаляційного розчину використовується виключно фізіологічний розчин; фрусемід виробництва «Renaudin», Франції, що випускається під торговою маркою «Frusemide» в ампулах по 2 мл 1 % розчину (20 мг в ампулі) з терміном зберігання 5 років; для введення препарату використовується ультразвуковий інгалятор «TuR - USI 50» виробництва Німеччини, який має такі технічні характеристики: частота коливання  $2,64 \text{ MHz} \pm 5\%$ , виробнича потужність 1-4 мл/хд, дисперсність аерозольних часток 0,25-0,5 мікрон, підігрівання аерозолу від 25 до 40°C; вимір показників зовнішнього дихання можливо виконувати за допомогою будь-якого приладу цього призначення (спірограф, пневматолограф, пікфлоуметр).

Таким чином, ці дані свідчать про виконання *TO£0I-* сукупності умов, при використанні заявляемого винаходу (способу): засіб, втілює заявлений спосіб при його здійсненні, призначений для використання в медицині, в особливості у пульмонології, переважно для лікування бронхіальної астми у дітей; для заявленого способу лікування бронхіальної астми у дітей в тому вигляді, як він охарактеризований у незалежному пункті викладаної формули винаходу, підтвержена можливість його здійснення за допомогою описаних у заявці або відомих до дати пріоритету засобів та методів.

Отже, заявлений винахід відповідає умові "промислова застосованність".

Таблиця 1

Ознаки	Показники	Технічний результат (Збільшення прохідності бронхів по показнику ОФВі)
Кількість 0,5% розчину фрусеміду	7 мл	18±0,5%
	8 мл	23±0,3%
	10 мл	22±0,7%
	20 мл	23±0,2%
Концентрація розчину	0,25%	12±0,4%
	0,5%	23±0,3%
	1,0 %	21±0,3%
Температура розчину	25-30°C	12±0,7%
	31-36°C	15±0,4%
	37-38 °C	23±0,3%
	39-40 °C	16±0,6%
Час маніпуляції	2-3 хвилини	18±0,5%
	4-5 хвилин	23 ±0,3%
	6-10 хвилин	17±0,6%
Вид розпилю	Ультразвуковий	23±0,3%
	Ежекційний	16±0,3%

*Джерела інформації:*

1. Asker A.F., Ferdous AJ. Photodegradation of furosemide solutions// PDA J Pharm Sci Technol.-1996.-Vol.50.-P.158-162.
2. Chin T., Francini L., Nussbaum E. Reversal of bronchial obstruction in children with mild stable asthma by aerosolized furosemide // Pediatr Pulmonol.-1994.-Vol.18.-P.93-98.
3. Comparative efficacy of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercise-induced asthma in children / Melo R.E., Sole K., Naspitz C.K. // J Allergy Clin Immunol.-1997.-Vol.99.-P.204-209.
4. Comparative study of inhaled amiloride and inhaled furosemide in exercise-induced asthma / Larramede C.H., Chiner E., Calpe J.L., Puigcerver M.T. // Allergol Immunol.-1997.-Vol.25.-P.85-90.
5. Munyard P., Chung K.F., Bush A. Inhaled furosemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // Thorax.-1995.-Vol.50.-P.677-679.
6. Potentiation of the antireactive, antiasthmatic effect of inhaled furosemide by inhaled lisin acetyl salicylate / Bianco S., Vaghi A., Pieroni M.G., Robuschi M. et al. // Allergy.-1993.-Vol.48.-P.570-575.
7. Prevention of exercise-induced asthma in children using low doses of inhaled furosemide / Roger A., Botey J., Eneverri J.L., Martin A. // J Invest Allergol Clin Immunol.-1993.-Vol.3.-P.300-305.
8. Relationship between ultrasonically nebulized distilled water-induced bronchoconstriction and acid-induced cough in asthma children / Mochizuki H., Suimuzi T., Maeda S., Tokuyama K. et al. // J Allergy Clin Immunol.-1995.-Vol.96, №2.-P.193-199.
9. The preventive effect and duration of action of two doses of inhaled furosemide on exercise-induced asthma in children / November E., Frongia G., Lombardi E., Resti M. et al. // J Allergy Clin Immunol.-1995.-Vol.96.-P.906-909.
- Ю.Глухов С.А., Эйделъштейн СИ. Техническое оснащение аэрозольтерапии. Москва, Медицина, 1974.- 150с.