

ХИМИОТЕРАПИЯ

А. Т. СИМОНЯН, А. М. АВЕТИСЯН, А. А. МЕЛНИК-АДАМЯН

ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА АРПЕНАЛ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Арпенал синтезирован в Институте тонкой органической химии Академии наук Армянской ССР (директор — академик АН АрмССР проф. А. Л. Мнджоян).

Препарат является солянокислой солью диэтиламинопропиламида дифенил уксусной кислоты. Арпенал представляет собой белый кристаллический порошок, хорошо растворимый в воде. Срок хранения в порошке практически неограничен. В водных растворах активность препарата при хранении не меняется (проверено в течение 6 месяцев). Арпенал выпускается в ампулах, содержащих по 40 мг вещества (2 мл 2% раствора).

Арпенал относится к антиацетилхолиновым (холинолитическим) средствам и обладает выраженным действием на холинореактивные системы в центральной нервной системе и в вегетативных ганглиях. Экспериментальными исследованиями установлено, что арпенал проявляет сильно выраженное противосудорожное действие на кроликах и морских свинках при судорогах, вызванных никотином. В этом отношении арпенал значительно превосходит атропин, спазмолитин и пентафен. Холинолитическое действие препарата на вегетативную нервную систему и иннервируемые ею органы выражается в способности арпенала ослаблять проведение возбуждения в парасимпатических и в меньшей степени в симпатических ганглиях, снижать прессорный эффект и возбуждение дыхания, вызываемые никотином и никотиноподобными веществами.

Подкожное введение 30 мг арпенала здоровому человеку среднего веса не вызывает никаких симптомов. Введение 60 мг вызывает незначительные нарушения аккомодации, незначительную сухость во рту и некоторое чувство слабости. Все эти явления проходят в течение часа. Отчетливого влияния на пульс и кровяное давление не наблюдается.

С октября 1956 г. мы начали проводить клиническое испытание арпенала при бронхиальной астме.

В настоящем сообщении мы приводим свои предварительные данные. Под нашим наблюдением находилось 30 больных бронхиальной астмой, из которых у 8 человек в качестве осложнения имелась эмфизема легких, у 2 из них была легочно-сердечная недостаточность II степени. У остальных 22 больных бронхиальная астма была без осложнений.

Больные были в возрасте от 19 до 53 лет; по давности заболевания: до 2 лет — 11 чел., 3—4 года — 7 чел., 5 лет и больше — 12 человек. Поч-

ти все больные до поступления в клинику лечились стационарно или амбулаторно.

Частота приступов при поступлении была различной: у 11 больных были ежедневные приступы по 1 разу, у 11 больных—ежедневные приступы по 3—4 раза, у 8 больных наблюдалось астматическое состояние. Продолжительность приступов колебалась от 15 до 30 мин., в некоторых случаях до 60 мин.

У большинства больных отмечалась определенная сезонность обострения заболевания — весной и осенью.

У всех больных были выраженные клинические признаки бронхиальной астмы — характерные приступы одышки, затрудненный выдох, сухие хрипы, кашель с мокротой после приступа и т. д.

Лечебное действие арпенала испытывалось как в острых наблюдениях, так и в хронических.

Острые наблюдения проводились следующим образом: у больного измерялись частота пульса и дыхания, артериальное кровяное давление, жизненная емкость легких и снималась электрокардиограмма. Затем подкожно вводилось 20 мг арпенала (1 мл 2% раствора). В течение двух часов после введения арпенала через каждые 30 мин. указанные измерения повторялись. Кроме того, до введения арпенала и через каждые 10 мин. после введения больные подвергались капилляроскопии.

При острых наблюдениях нами констатировано следующее:

1. Артериальное давление несколько снижалось (Мх—на 10—20 мм рт. ст., Ми — на 5—10 мм рт. ст.). В некоторых случаях через 60—90 мин. после введения арпенала кровяное давление возвращалось к исходным цифрам. Приводим несколько примеров:

Инициалы больных	До введения	После введения через:			
		30'	60'	90'	120'
Ф. Л.	110/70	105/70	100/65	105/70	105/70
А. М.	120/70	110/60	95/60	100/60	100/60
Б. Э.	110/70	100/70	95/65	100/70	105/70

2. Отмечалось некоторое урежение пульса—на 10—15 ударов.

3. Отмечалось урежение дыхательных движений в среднем на 6—14 в 1 мин.

Инициалы больных	До введения	После введения через:			
		30'	60'	90'	120'
Х. А.	32	22	24	22	22
О. Х.	26	22	18	20	20
О. М.	32	32	26	26	24

Очень наглядное урежение дыхательных движений наблюдалось у одного больного, у которого до введения арпенала было 48 дыхательных движений в 1 мин., через 30 мин. после введения — 34, через 60 и 90 мин. — 26 дыхательных движений в 1 минуту.

Дыхание у больных становилось более спокойным, глубоким, свободным, цианоз уменьшался.

4. Хорошие показатели, свидетельствующие о выраженном спазмолитическом действии арпенала на гладкую мускулатуру бронхов, получены нами при определении жизненной емкости легких.

Жизненная емкость легких до введения арпенала обычно была пониженной (не больше 2000 см³). После введения арпенала у всех больных кроме 1 человека жизненная емкость увеличивалась. Это увеличение отмечено в пределах от 200 см³ до 1400 см³, причем у 22 больных жизненная емкость увеличивалась на 500 см³ и больше. Приводим примеры:

Инициалы больных	До введения	После введения через:			
		30'	60'	90'	120'
М. А.	1500	1700	1700	1700	1700
Б. Э.	2000	2100	2400	2600	2600
О. Б.	2000	2500	2600	2500	2500
Х. А.	1200	1900	2100	2100	2100
А. М.	1600	2200	2500	2700	3000
В. Р.	1500	1500	1500	1400	1500
О. М.	1100	1700	1800	1700	1800

Необходимо оговориться, что у больных, у которых имелась эмфизема легких, жизненная емкость легких или не увеличивалась, или увеличивалась незначительно (см. динамику жизненной емкости у больных М. А. и В. Р.). Таким образом, отмеченное нами у большинства больных увеличение жизненной емкости легких под влиянием введения арпенала указывает на спазмолитическое действие препарата на гладкую мускулатуру бронхов.

5. Спазмолитическое действие арпенала выявилось также при капилляроскопии: отмечалось расширение артериальных ветвей капилляров, улучшался ток крови — из прерывистого, зернистого ток становился непрерывным, уменьшался цианоз. Указанные изменения обычно наблюдались через 10—20 мин. после введения арпенала. Капилляроскопические изменения в сторону нормализации отмечены у 15 больных.

6. При электрокардиографическом исследовании у одной больной обнаружено нарушение коронарного кровообращения. Через 30 мин. после введения арпенала наблюдалось улучшение кровообращения. У 4 больных обнаружено поражение миокарда; после введения арпенала у них электрокардиограмма осталась без изменений. У остальных 25

больных ни до, ни после введения арпенала никаких отклонений от нормы со стороны электрокардиограммы не было отмечено.

7. Наряду с вышеописанными показателями у нескольких больных исследовалась морфологическая картина крови, а также уровень сахара в ней, однако никакой закономерности не было обнаружено.

На основании наших исследований можно констатировать, что арпенал обладает выраженным спазмолитическим действием, которое начинается через 10—20 мин. после его введения и достигает максимума через 30—60 мин. после введения.

При введении арпенала нами отмечен ряд побочных явлений—через 10—15 мин. после инъекции больные отмечали сухость во рту, чувство легкого опьянения, головную боль в лобной области, легкую сонливость. Все эти явления проходили через 30—40 мин. после введения арпенала.

Кроме острых наблюдений нами проводилось лечение больных бронхиальной астмой подкожными введениями арпенала. Обычно мы начинали лечение с введения 10 мг арпенала 3 раза в день, а в дальнейшем больные получали по 20 мг 3 раза в день. Двое больных от начала до конца лечения получали по 10 мг 3 раза в день.

При приступах бронхиальной астмы добавочно вводилось 10—20 мг арпенала.

После каждой инъекции больные лежали в постели около 1 часа.

Курс лечения арпеналом длился 16—18 дней.

Больные подвергались всестороннему клиническому обследованию, включая анамнез, физикальные данные, спирометрию, рентгеноскопию органов грудной клетки, капилляроскопию, электрокардиографию, анализ мокроты, общий анализ мочи и крови, а также биохимические исследования крови (сахар, холестерин, билирубин, белки, белковые фракции, реакция Ван-ден-Берга, реакция Таката — Ара).

Приступ бронхиальной астмы купировался в течение 10—15 мин. после введения арпенала. Дальнейшие приступы, если они повторялись, становились более слабыми и кратковременными.

В результате проведенного лечения получены следующие данные: у больных, находившихся в астмоидном состоянии, после лечения арпеналом состояние улучшалось, дыхание становилось свободным, цианоз уменьшался, хрипы, которые были слышны на расстоянии, исчезали; астмоидное состояние ликвидировалось и в дальнейшем не возобновлялось.

У 16 больных после первого дня лечения (3 инъекции) приступы прекратились и не повторялись в течение всего срока пребывания в клинике. У 4 больных приступы прекратились после 2 дней лечения (6 инъекций). У 8 больных приступы прекратились только после 3—4 дней лечения. У 2 больных приступы продолжались в течение всего срока пребывания в больнице, но они стали более кратковременными и слабо выраженными и легко купировались добавочным введением арпенала. Необходимо отметить, что у этих 2 больных имелась выраженная эмфизема легких.

Динамическое спирометрическое наблюдение показало, что жизненная емкость легких у больных в результате лечения арпеналом увеличилась от 300 см³ до 2200 см³.

В качестве иллюстрации приводим ряд наших наблюдений:

Инициалы больных	До лечения	После лечения	Прибавка жизненной емкости
Ф. Л.	1500	1800	300
А. М.	2200	2700	500
М. Л.	1500	2000	500
И. С.	4400	5000	600
Г. А.	1400	3200	1800
О. М.	1100	3300	2200

Таким образом, у большинства больных мы получили выраженное улучшение в течение заболевания.

Повторные анализы мочи показали, что арпенал не оказывает побочного действия на почки. Биохимическое исследование крови, проведенное динамически, не выявило каких-либо нарушений со стороны функции печени. Динамическое электрокардиографическое исследование также не обнаружило какого-либо отрицательного действия на миокард и функции сердца.

Лечение арпеналом не влияет отрицательно на функции сердца и паренхиматозных органов. Что касается влияния арпенала на центральную нервную систему, то он вызывает преходящие и кратковременные побочные явления, описанные выше. Надо отметить, что с течением времени эти побочные явления становятся слабее и к концу лечения у большинства больных не наблюдаются.

На основании наших наблюдений можно прийти к следующим предварительным выводам.

1. Новый отечественный препарат арпенал является эффективным спазмолитическим средством и оказывает хорошее лечебное действие при бронхиальной астме.

2. Лечебное действие арпенала проявляется в быстром (в течение 10—15 мин.) купировании приступа бронхиальной астмы, в облегчении дыхания при астмоидном состоянии, в урежении и укорочении приступов, в увеличении жизненной емкости легких и т. д.

3. Арпенал мало токсичен и не вызывает серьезных побочных явлений. Арпенал не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на функции сердца и паренхиматозных органов (почки, печень).

4. Арпенал заслуживает применения в клинике внутренних болезней при лечении бронхиальной астмы и астмоидных состояний.

Кафедра госпитальной терапии
Ереванского медицинского института

Поступило 30 XII 1957.

Ա. Տ. ՍԻՄՈՆՅԱՆ, Ա. Մ. ԱՎԵՏԻՍՅԱՆ, Ա. Ա. ՄԵԼԻՔ-ԱՐԱՄՅԱՆ

ՆՈՐ ՀԱՅՐԵՆԱԿԱՆ ՊՐԵՊԱՐԱՏ՝ ԱՐՊԵՆԱԼԻ ԲՈՒԺԱԿԱՆ ԱԶԳԵՅՈՒԹՅՈՒՆԻ ԲՐՈՆԻՍԱԿ ԱՍՏՄԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Արպենալը սինթեզված է Հայկական ՍՍՌ Գիտությունների ակադեմիայի նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտում: Արպենալը հանդիսանում է գիֆենիլքացախալին թթվի գիէթիլամինապրոպիլամիդի ազաթթվալին աղը:

1956 թվականի հոկտեմբերից մինք սկսեցինք անցկացնել արպենալի կլինիկական փորձարկումը բրոնխիալ աստմայի դեպքում: Մեր հսկողությունն առկա էին 30 հիվանդ:

Դիտողությունները ցույց տվեցին, որ արպենալը ունի որոշակիորեն արտահայտված սպազմոլիտիկ ազդեցություն, որը սկսվում է ներարկումից 10—20 րոպե հետո, իսկ 30—60 րոպե հետո հասնում է մաքսիմումի:

Արպենալի ներարկման ժամանակ նկատվում են մի քանի կողմնակի երևույթներ. 20 մլ. արպենալի ներարկումից հետո հիվանդները զգում են չորություն բերանում, թույլ հարբեցում, գլխացավ ճակատալին մասում, թեթև քնկոտություն: 20—30 րոպեի ընթացքում այս լսված երևույթներն անցնում են:

Արպենալի ներարկումից 10—15 րոպե հետո բրոնխիալ աստմայի նույնպես կանխվում է:

Բոլոր 30 հիվանդների մոտ էլ նկատված է բարելավում, ըստ որում, նրանցից 26-ի մոտ նոպաները դադարեցին բուժման 2—4 օրից հետո, իսկ մյուս 4-ի մոտ նոպաները շարունակվել են կլինիկայում եղած ժամանակամիջոցում, բայց վերջինը կրում էր ավելի կարճատև բնույթ, որը հեշտությամբ կանխվում էր արպենալի լրացուցիչ ներարկումով:

Մեր կլինիկո-լաբորատոր և էլեկտրոկարդիոգրաֆիկ դիտողությունների հիման վրա կարելի է նշել, որ արպենալը բացասաբար չի ազդում սրտի և պարենխիմատոզ օրգանների գործունեության վրա:

Հիմնվելով կատարված հետազոտությունների վրա, մենք թույլ ենք տալիս մեկ անելու հետևյալ կզրակացությունները.

1. Հայրենական նոր պրեպարատ արպենալը հանդիսանում է էֆեկտիվ սպազմոլիտիկ միջոց և լավ բուժիչ ազդեցություն է ունենում բրոնխիալ աստմայի վրա:
2. Արպենալի բուժիչ ազդեցությունն արտահայտվում է բրոնխիալ աստմայի նույնիսկ արագ կանխումով, աստմայի վիճակի դեպքում շնչաստություն թեթևացումով, նոպաների հազվախիտացմամբ և կարճացմամբ, թոքերի կենսական մտալի մեծացմամբ և այլն:
3. Արպենալը սովորված մաքսիկ է և ստաց չի բերում բարձր կողմնակի երևույթներ, որն է բացասական ներդրումություն չի անհնում սրտի և պարենխիմատոզ օրգանների գործունեության վրա:
4. Արպենալը արժանի է օգտագործման ներքին հիվանդությունների կլինիկայում. բրոնխիալ աստմայի և աստմայի վիճակի բուժման համար: