



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59978 (13) U  
(51) МПК  
A61P 11/12 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО І КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ ПРИ ЗАГОСТРЕННІ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ З ТИРЕОЇДНОЮ ГІПОФУНКЦІЄЮ**

1

(21) u201012983  
(22) 01.11.2010  
(24) 10.06.2011  
(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.  
(72) ТОДОРІКО ЛІЛІЯ ДМИТРІВНА, ШЕВЧУК ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ  
(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ  
(57) Спосіб лікування порушень судинно-тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу при загостренні хронічних обструктивних захворювань з тиреоїдною гіпофункцією шляхом призначення

2

базисного лікування (бронхолітики, мукорегулятори, протизапальні препарати) та комбінації засобів антиагрегантної дії, який **відрізняється** тим, що призначаються "Латрен" в дозі 200 мл (100 мг пентоксифіліну) внутрішньовенно, краплинно, упродовж 90 хвилин, 5 разів, через день та "Тромбонет" по 1 таблетці раз на добу (75 мг клопидогрелю гідросульфату) після їжі упродовж 1 місяця, що дозволяє покращити ефективність комплексного лікування (знижується тривалість загострення, кратність застосування бронхолітиків короткої дії, покращується якість життя).

Корисна модель відноситься до галузі медицини і може бути використана у пульмонології, ендокринології, геронтології, терапії та інших галузях клінічної медицини для лікування загострення хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) у пацієнтів літнього та старечого віку з тиреоїдною гіпофункцією.

Доведено, що одним з патогенетичних механізмів прогресування ХОЗЛ є порушення гемостазіологічних взаємовідносин, що в свою чергу призводить до зростання частоти і тяжкості загострень, формування незворотних функціональних змін та формування системних проявів захворювання, у тому числі і тиреоїдної гіпофункції.

Відомий спосіб лікування гемомікроциркуляторних порушень при хронічних обструктивних захворюваннях легень [Дудка П.Ф. Гемомікроциркуляторні порушення та їх корекція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / П.Ф. Дудка., Р.І. Ільницький, Л. І. Соколова [та ін.] // Укр. пульмонологічний ж.-2007.-№7.-С16]а. Суть способу полягає в тому, що для корекції порушень судиннотромбоцитарного та коагуляційного

гемостазу застосовувався препарат «Фенспірид», в основі позитивного впливу якого на дисгемомікроциркуляторні порушення лежить інгібіція ферменту фосфоліпази А<sub>2</sub> з блокуванням вивільнення індукторів активації тромбоцитів і активаторів підвищення в'язкості крові. Основним недолі-

ком використання цього способу в хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку є відсутність прямого впливу препарату на реологічні та в'язкісні показники крові; призначення засобу без врахування функціональної активності щитоподібної залози та врахування поліморбідності геронтологічного хворого.

Найбільш близьким за технічною суттю до корисної моделі, що заявляється, є спосіб лікування хворих на ХОЗЛ із застосуванням «Епадолу» [Ефимов В.В. Применение эпадола у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / В.В. Ефимов, Л.С. Воейкова, В.И. Блажко [та ін.] // Укр. пульмон. ж.-2007.-№ 1.С. 23-26] шляхом призначення до комплексного лікування препарату, додатково до базисної терапії, в дозі 1,0 г 4 рази на добу впродовж 3 місяців.

Однак, використання рекомендованого способу спрямованої фармакотерапії із використанням епадолу, що відноситься до омега-3 поліненасичених жирних кислот, які є одними з важливих структурних і функціональних елементів клітинної мембрани і входять до складу фосфоліпідів і ефірів холестерину, що створюють основу ліпідного матрикса мембран - є основною субстанцією для синтезу ейкозаноїдів, не забезпечує повністю корекцію гемостазіологічних змін, особливо у пацієнтів старших вікових груп з наявністю тиреоїдної гіпофункції. Останнє визначає ефективність про-

(13) U

(11) 59978

(19) UA

веденої терапії, яка не завжди досягається в такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням бронхообструктивного синдрому при ХОЗЛ в осіб старших вікових груп на тлі поліморбідності.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Необхідність удосконалення способів фармакотерапії при ХОЗЛ зумовлене тим, що до останнього часу при лікуванні загострення у хворих на цю патологію не приділялося належної уваги гемостазіологічним параметрам. Між тим, важливою ланкою формування порушень тиреоїдного гомеостазу при ХОЗЛ у хворих старших вікових груп є підвищення агрегаційної активності тромбоцитів і еритроцитів, феномен гіперв'язкості еритроцитарної суспензії, збільшення частки передгемолітичних форм червонокривців, дисбаланс факторів системи коагуляційного гемостазу та фібринолітичної активності крові.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу лікування загострення у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку з тиреоїдною гіпофункцією шляхом комплексного використання комбінації препаратів «Латрен» та «Тромбонет» з метою корекції порушень морфофункціонального стану еритроцитів та тромбоцитів, реологічних властивостей крові та покращання гормонпродукуючої функції щитоподібної залози.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування порушень гомомікроциркуляції у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку з тиреоїдною гіпофункцією на тлі базисного комплексного лікування із використанням бронхолітиків, проти-запальної терапії, відхаркувальних засобів, згідно винаходу призначається «Латрен» в дозі 200 мл (100 мг пентоксифіліну) внутрішньовенно, краплинно, упродовж 90 хвилин, 5 разів, через день) та «Тромбонет» - по 1 таблетці у раз на добу (75 мг клопідогрелю гідросульфату) після їжі упродовж 1 місяця.

Таким чином, створений спосіб лікування загострення ХОЗЛ, з використанням комбінації «Латрену» та «Тромбонету», що впливає на судинно-тромбоцитарний та коагуляційний гемостаз, дозволяє не лише усунути порушені реологічні властивості еритроцитів, тромбоцитів, знизити відносну в'язкість еритроцитарної суспензії, але й сприяти встановленню рівноваги коагуляційно-фібринолітичного потенціалу та гомомікроциркуляції і усуненню тиреоїдного дисбалансу в пацієнтів старших вікових груп. Особливість нашого способу полягає в тому, що тільки комбінація «Латрену» і «Тромбонету» сприяє покращанню гормональної активності щитоподібної залози за рахунок зростання рівня вільного тироксину та трийодтироніну в плазмі крові хворих на ХОЗЛ старших вікових груп з тиреоїдною гіпофункцією.

Спільними ознаками між найближчим аналогом та корисною моделлю є використання на тлі стандартної базисної терапії препарату «епадол», що володіє антиагрегантною дією.

Відмінність полягає в тому, що поряд з базисною терапією, призначено комбінацію препаратів

«Латрен» та «Тромбонет», що за фармакологічними властивостями володіють не тільки антиагрегантною дією, але й впливають на реологічні властивості формених елементів крові, коагуляційно-фібринолітичний потенціал, покращують мікроциркуляцію і за рахунок цього впливають на відновлення рівноваги тиреоїдного балансу.

Таким чином, ефективність комплексної диференційованої фармакотерапії реалізується за рахунок одночасного використання антиагрегантного засобу «Тромбонету» та препарату з вираженою мікроциркуляторною дією «Латрену».

Теоретичне підґрунття для використання способу. «Латрен» - рінгерлактний розчин пентоксифіліну, який є периферичним вазодилататором з групи пуринів. Покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, гальмує фосфодієстеразу, підвищує вміст цАМФ в гладеньком'язевих клітинах, тромбоцитах і еритроцитах з одночасним підвищенням енергетичного потенціалу, за рахунок лактату, що призводить до вазодилатації, зниження загального периферійного судинного опору, зростання систолічного і хвилинного об'єму серця без зростання частоти серцевих скорочень. Розширюючи судини легень препарат покращує оксигенацію крові, підвищує тонус дихальних м'язів (міжреберні, діафрагма); викликає дезагрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність еритроцитів, знижує адгезію і агрегацію поліморфно-ядерних лейкоцитів, пригнічує продукцію кисневих радикалів та фактору некрозу пухлин. «Латрен» знижує біосинтез фібриногену, в'язкість крові, пригнічує згортання крові, шляхом гальмування біосинтезу тромбіну і антиплазміна, одночасно з підвищенням концентрації активатора плазміногена. Пентоксифілін сприяє вивільненню з ендотелію судин простагліцину 1-12 та гальмує біосинтез тромбоксана А<sub>2</sub>. «Тромбонет» - діюча речовина клопідогрелю гідросульфат, гальмує адгезію та агрегацію тромбоцитів, у тому числі індуковану. Для пацієнтів старших вікових груп корекція дози не потребується.

Визначення термінів:

Хронічні обструктивні захворювання легень - мультифакторне хронічне запальне захворювання бронхів, яке характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів і має неухильно прогресуючий характер, асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі частки або гази, головним чином, у зв'язку із палінням, призводить до мукоциліарної дисфункції, структурних та функціональних змін у бронхах і паренхімі легень з наступним їх ремоделюванням і формуванням ускладнень.

Тиреоїдна гіпофункція - зміни рівнів тиреотропних гормонів щитоподібної залози та вмісту тиреотропного гормону в плазмі крові у бік зниження відносно контрольних фізіологічних величин.

Спосіб лікування порушень мікроциркуляції у хворих на ХОЗЛ літнього та старечого віку з тиреоїдною гіпофункцією здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу хронічного обструктивного захворювання легень, установлення ступеня тиреоїдної гіпофункції

кції, шляхом проведення імуноферментного дослідження із визначенням вмісту вільних тиреоїдних гормонів та рівня тиреотропного гормону, установлюють ступінь гемореологічних та коагуляційно-фібринолітичних порушень крові.

З метою компенсації розладів морфофункціональних властивостей еритроцитів та тромбоцитів, коагуляційно-фібринолітичного потенціалу та відносної в'язкості еритроцитарної суспензії при загостренні ХОЗЛ хворим старших вікових груп з тиреоїдною гіпофункцією призначається на додаток до схеми базисної терапії препарат «Латрен» у дозі 200 мл (100 мг пентоксифіліну) внутрішньовенно, краплинно, упродовж 90 хвилин, 5 разів, через день та «Тромбонет» - по 1 таблетці у раз на добу (75 мг клопидогрелю гідросульфату) після їжі упродовж 1 місяця.

Суть способу пояснюється наступним прикладом. Хворий В. 72 роки. Клінічний діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень, III стадія, тяжке інфекційне загострення. ЛН I. ХЛС, субкомосоване, НК I. Субклінічний гіпотиреоз. При поступленні в стаціонар скаржився на задуху, кашель з виділенням мокротиння слизисто-гнійного характеру, підвищення температури тіла, мерзлякуватість, загальне нездужання. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньо-тяжкий; діжкоподібна грудна клітка, вимушене положення тіла (ортопноє), набухання вен шиї, позитивний венний пульс. При перкусії легень - коробковий перкуторний тон; аускультативно -везикулярне дихання з жорстким компонентом, розсіяні сухі свистячі та дзижчачі хрипи більше на видиху, видих подовжений. Границі серцевої тупості в межах вікових змін, аускультативно - правильний ритм, тони серця послаблені у всіх точках аускультатії, акцент II тону над легеневою артерією. Живіт при пальпації м'який, звичайних розмірів, не болючий при пальпації. Нижній край печінки виступає з-під реберної дуги на 1 см. Розміри по Курлову 11-9-7 см. Гомілки пастозні. За даними додаткових методів дослідження: Е-4,0 \*10/л; НВ- 124 Г/л; К.п.- 0,9; Л- 5,1\*10/л; е-5, п-2, С-63, Л-25, м- 5; ШЗЕ- 5 мм/год., цукор крові - 5,0 ммоль/л; гематокрит - 47%; протромбіновий індекс - 93,7%; час рекальцифікації - 96; толерантність плазми до гепарину-9; фібриноген А- 4,8 г/л; фібриноген В - ++; заг. ан. мокротиння: кількість - 3,0 мл; колір - сірий; характер- в'язкий; спіралі Куршмана - зрідка; кристали Шарко-Лейдена - зрідка; еозинофіли - 2-3 у п.з.; еластичні волокна - незначно; лейкоцити - 10-25 у п.з.; епітеліальні клітини - 1-2 у п.з.; альвеолярні клітини- 1-3 у п.з.; бацили Коха - не виявлено; флора змішана; клітин з ознаками злоскопності не виявлено. Результати та висновки інструментальних методів дослідження. ЕКГ: ритм синусовий, нерегулярний, дихальна аритмія, неповна блокада

правої ніжки пучка Гіса. ЧСС-94 /хв. Гіпертрофія лівого шлуночка, помірні зміни міокарда по задньодіафрагмальній стінці. Рентгенографія ОГК: легеневі поля емфізематозні; легеневий малюнок посилений, деформований, з перибронхіальною інфільтрацією, більше зправа; міжреберні проміжки розширені; релаксація куполів діафрагми. Корені розширені, малоструктурні; синуси вільні. Дослідження ФЗД: до проведення фармакологічної проби: легке зниження ЖЕЛ, помірна генералізована бронхіальна обструкція, помірно знижені резервні можливості апарату вентиляції. Через 20 хвилин після інгаляції 2-х доз сальбутамолу: незначна додатня динаміка ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ПОШвд, ОФВ1, ПОШвидоху, СОШ 25/75. Зберігається помірна ізолювана обструкція на дистальному рівні. Має місце синдром генералізованої обструкції з незворотною обструкцією, ознаки стабільної ізолюваної обструкції верхніх дихальних шляхів. Визначення  $pO_2$  і  $pCO_2$  артеріальної крові таним методом: помірна артеріальна гіпоксемія на тлі нормокапнії, динаміка значень  $PO_2$  після гіпервентиляційної проби свідчить на користь реваги порушень вентиляційно-перфузійних відношень в генезі гіпоксемії.

Була призначена терапія: беродуал, амброксол, фенспірид, латрен, тромбонет. «Латрен» призначали в дозі 200 мл (100 мг пентоксифіліну) внутрішньовенно, краплинно, упродовж 90 хвилин, 5 разів, через день, тромбонет - по 1 таблетці раз на добу (75 мг клопидогрелю гідросульфату) після їжі упродовж 1 місяця. Після проведеного лікування стан хворого покращився: зменшилася задишка, кашель, виділення харкотиння епізодичне, більше зранку слизистого характеру, знизилася кратність застосування бронхолітиків (до 2-3 раз на добу), підвищилася толерантність до фізичного навантаження та якість життя, нормалізувалися показники реологічних властивостей крові, коагуляційного потенціалу, зріс рівень тироксину та трийодтироніну, спостерігався позитивний приріст динаміки швидкісних показників ФЗД.

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити ступінь порушень судиннотромбоцитарного і коагуляційного гомеостазу, шляхом зниження відносної в'язкості еритроцитарної суспензії, зростання здатності еритроцитів до деформації, зменшення агрегаційної активності тромбоцитів та еритроцитів, коагуляційного потенціалу і сумарної фібринолітичної активності крові. У порівнянні з найближчим аналогом, спосіб, що заявляється, призводить до покращення гормонопродукуючої функції щитоподібної залози у пацієнтів старших вікових груп, через покращення мікроциркуляції та усунення дисгемомікроциркуляторних змін.