



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60711

(13) A

(51) 7 A61K31/00,47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З ПИЛОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЛЕГЕНІВ

1

2

(21) 2003021124

(22) 07 02 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Костюк Інна Федорівна, Капустник Валерій
Андрійович, Брикалін Валерій Павлович, Стебліна
Ніна Петрівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування легеневої гіпертензії у хворих з пиловою патологією легень, що передбачає призначення комплексу лікарських засобів, до якого входить трентал в фармакопейно допустимих дозах та режимах, який відрізняється тим, що в комплексі включають препарат лаципіл в дозі 2 мг один раз на добу вранці незалежно від прийому їжі до покращення гемодинамічних та метаболічних показників

Винахід належить до області медицини, а саме до способів лікування легеневої гіпертензії у хворих на пиловий бронхіт.

Несприятливі виробничі фактори, які є причиною розвитку хронічного пилового бронхіту, виконують тригерну роль у ранньому формуванні серцево-судинних порушень. В ході контакту із промисловим аерозолем, фіброгенним пилом відбувається утворення активних форм кисню (АФК) і активація перекисного окислення ліпідів, що є основними неспецифічними патогенетичними ланцюгами формування патологічних змін в легенях (Основные патогенетические механизмы профессиональных заболеваний легких пылевой этиологии. Часть 1 / Б.Т. Величковский // Медицина труда и промышленная экология - 1998 - №10 - С. 28-37). АФК, шляхом ініціювання ліпопероксидації мембран, обумовлюють ушкодження ендотеліоцитів судинної стінки, порушення проникності судин та ушкодження судинного колагену із формуванням артеріокапілярного фіброзу (Активные формы кислорода (АФК) при сердечно-сосудистой патологии / А.А. Жлоба // Артериальная гипертензия - 2000, Т. 6 - №2 - С. 59-67). В умовах порушення проникності клітинних мембран відбувається значне підвищення внутріклітинного Ca^{2+} за рахунок його входу через потенціал-керуючі кальцієві канали плазматичної мембрани L-типу, що є одним із механізмів підвищення судинного тону (Клеточные механизмы гипертензии. Артериальная гипертензия как эндотелиальная дисфункция и мембранная каналопатия / А.И. Соловьев // Лікування та діагностика - 2002 - №1 - С. 9-13). В умовах порушення проникності клітинних мембран

значне підвищення внутріклітинного рівня Ca^{2+} може призвести до змін структурного та функціонального стану клітини, в тому числі і до апоптозу (The role of calcium in the regulation of apoptosis / McConley D I, Orrenius S // Biochem Biophys Res Commun - 1997 - №239 - P. 357-366).

Порушення перекисного гомеостазу створює умови, які сприяють формуванню хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі, який веде до прогресування бронхіальної обструкції, наростання гіпоксемії, підвищення тиску в малому колі кровообігу. На початкових стадіях свого розвитку легенева гіпертензія (ЛГ) носить компенсаторний характер, але дуже швидко стає ушкоджуючим фактором (Легочная гипертензия при хронических обструктивных болезнях легких / Н.Р. Палеев, Н.К. Черейская // Российский медицинский журнал - 1998 - №5 - С. 44-47).

Залучення до цього процесу серцево-судинної системи з формуванням хронічного легеневого серця суттєво впливає на перебіг основного захворювання. Складний патогенез розвитку легеневого серця включає механізми гіпоксії із звільненням медіаторів гіпоксичної вазоконстрикції, порушення метаболізму, ендотеліальної дисфункції, анатомічної редукції судинного русла легень внаслідок облітерації, тромбування судин на ділянках запалення, склерозу та фіброзу, погіршення реологічних властивостей крові та мікроциркуляції.

Встановлено, що вже на доклінічній стадії хронічної серцевої недостатності посилюються порушення біохімізма міофібрів та мітохондрій кардіомиоцитів зі зниженням АТФазної активності скорочувального білка міозину з перенавантаженням

(13) A
(11) 60711
(19) UA

іонами Ca^{2+} і підвищенням вироблення вільних радикалів. Результатом цього є прогресуюче порушення енергозабезпечення і специфічної функції кардіоміоцитів, яке лежить в основі структурно-функціональних змін серця (Патогенез и клиническая диагностика хронической сердечной недостаточности / Л.Г. Воронков // Доктор - 2001 - №4(8) - С 12-17). У хворих на хронічні обструктивні захворювання легень дуже рано й при невисокому тиску в легеневій артерії розвивається значна дилатація правих відділів серця та правопшлункова недостатність (Легочная гипертензия. Этиология, патогенез, клиника / Л.Ф. Коноплева // Лікування та діагностика, 2001, №4, С 22-35). Це потребує не стільки зниження тиску у легеневій артерії, стільки покращення регіональних легеневих вентиляційно-перфузійних процесів, зменшення гіпоксії і гіпоксемії (Патогенетические подходы к лечению сердечно-сосудистых расстройств у больных хроническим обструктивным бронхитом / С.Н. Поливода, и соавт. // Международный медицинский журнал, 1998 - №4 - С 20-23).

Сучасні уявлення про провідні патогенетичні механізми виникнення і прогресування хронічного обструктивного бронхіту пиллової етіології відкривають нові підходи до комплексної патогенетичної терапії та зумовлюють різноманітні способи його лікування.

Відомий спосіб зниження вторинної легеневої гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, коли з метою зниження вторинної легеневої гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, пропонують призначення антагоністу AT_1 рецепторів - лозартану калію у добовій одноразовій дозі 25мг для перорального застосування, на протязі 6-7 тижнів (Патент №39504А, А61К31/00 від 21.09.2000р. Спосіб зниження вторинної легеневої гіпертензії у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Промислова власність. Офіційний бюлетень, 2001, №5, С 137-138).

Для адекватної медикаментозної корекції патогенетичних механізмів формування серцево-судинних розладів у хворих хронічним обструктивним бронхітом рекомендують використання в комплексному лікуванні хворих антигіпертензивних, судинних, кардіопротекторних і метаболічних засобів (Патогенетические подходы к лечению сердечно-сосудистых расстройств у больных хроническим обструктивным бронхитом / С.Н. Поливода, В.И. Кривенко, Б.Б. Самура, А.В. Хмелева // Международный медицинский журнал, 1998 - №4 - С 20-23).

Відомий також спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень, який передбачає включення лікарських препаратів, які знижують тиск в легеневій артерії та покращують мікроциркуляцію, зокрема форідон та трентал в фармакопейно допустимих дозах та режимах (Карпенко О.І. та співавтори. Патент №21727А, А61К31/00. Спосіб лікування пульмоногенної артеріальної гіпертензії у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень. Промислова власність. Офіційний бюлетень №2, 1998).

Даний спосіб лікування є найбільш близьким по технічній суті і досягаємому результату до того,

що заявляється і він вибраний нами як прототип.

Недоліком вказаного методу є те, що він не враховує основні патогенетичні механізми розвитку легеневої гіпертензії при пилловому бронхіті, і зокрема ролі утворення АФК, ліпопероксидації клітинних мембран та порушення транспорту Ca^{2+} . Крім того, у даному способі використовувався форідон - антагоніст кальцію дигідропірідинових похідних, який відноситься до I покоління. Ці препарати характеризуються деякими негативними особливостями, і зокрема 1) вони можуть давати передбачувану реакцію на прийом препарату, 2) викликати тахікардію, серцебиття, головний біль, 3) мають короточасну дію, 4) мають негативний іно- і хронотропний ефект.

В зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності лікування легеневої гіпертензії у хворих з пилловою патологією легень шляхом профілактики побічних ефектів лікарського комплексу.

Задача, яка покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування легеневої гіпертензії у хворих з пилловою патологією легень, який передбачає комплекс лікарських засобів, і до якого входить трентал в фармакопейно допустимих дозах та режимах, згідно з винаходом, в комплекс включають препарат лаципіл в дозі 2мг один раз на добу вранці незалежно від прийому їжі до поліпшення гемодинамічних та метаболічних показників.

Включення в лікувальний комплекс лаципілу дозволяє на ранніх етапах формування хронічного легеневого серця за рахунок антиоксидантної і мембраностабілізуючої дії зменшити ремоделювання бронхолегеневої системи та серця, сприяє потенціюванню вивільнення оксиду азоту з ендотелію судин, що призводить до зменшення ендотеліальної дисфункції. Зниження вмісту іонізованого кальцію усередині клітини покращує скорочувальні властивості кардіоміоцитів та прискорює раннє диастолічне наповнення. Лаципіл також має деякий бронхолітичний ефект.

Спосіб здійснюється таким чином - в традиційний терапевтичний комплекс для лікування хворих з хронічним обструктивним бронхітом пиллової етіології разом з призначенням холінолітика (іpratропій бромід - атровент), β_2 -агоніста (сальбутамол, фенотерол) або їх комбінації (беродуал) та муколітиків (амброксол) додатково водночас в терапевтичний комплекс для лікування легеневої гіпертензії включають препарат лаципіл в дозі 2мг один раз на добу вранці незалежно від прийому їжі до покращення гемодинамічних та метаболічних показників.

Спосіб ілюструється такими прикладами.

Приклад 1

Хворий 48 років, працює формовником в ливарному цеху протягом 20 років.

Скарги на постійний кашель, задишку при помірному фізичному навантаженні, біль у грудній клітині.

Об'єктивно: грудна клітина розширена в нижньо-бокових відділах. При перкусії над легеньми в нижніх відділах коробковий звук, при аускультаті дихання жорстке, в нижніх відділах ослаблене, розсіяні сухі хрипи, видих подовжений. Тони серця

приглушені, акцент II тона на легеневій артерії

Дані рентгенографії судинний малюнок деформований в середніх відділах легенів за рахунок мілкосітчатого фіброзу на фоні емфіземи. Корні розширені, ущільнені

ЖЕЛ - 68% належної, ОФВ₁ - 65% належної

Систолічний тиск у легеневій артерії - 39,3 мм рт.ст., ЧСС - 80 уд./хв

УІ - 38,7 мл/м³, СІ - 2,87 л/м² с⁻¹

ДК - 8,23 ммоль/л

МДА - 12,3 ммоль/л

Діагноз Силікоз I стадії, інтерстиціальна форма, повільно прогресуючий розвиток Хронічний бронхіт II стадії, обструктивний синдром, емфізема легенів II стадії, ДН II стадії Хронічне легеневе серце, СН₁

Проведене лікування беродуал, амброксол, трентал, лаципіл

Було встановлено, що на фоні зменшення обструктивних змін в легенях (зростання ОФВ₁ до 72,1% належної) спостерігається тенденція до нормалізації первинних і вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів рівень ДК зменшився до 5,73 ммоль/л (на 30%) і МДА до 9,2 ммоль/л (на 25%) Має місце також підвищення УІ - до 42,3 мл/м³, СІ - до 3,1 л/м² с⁻¹ і зниження систолічного тиску у легеневій артерії до 32,5 мм рт.ст.

Приклад 2

Хворий 58 років, пенсіонер за фахом. Має 20 років виробничого стажу у ливарному цеху

Скарги на постійний кашель з відходженням харкотиння, задишку при незначному фізичному навантаженні, біль у грудній клітині та за грудиною. Хворіє протягом 12 років

Об'єктивно Ціаноз слизових оболонок і шкіри Грудна клітина розширена в нижньо-бокових відділах. При перкусії над легенями звук з коробковим відтінком. При аускультатії дихання над легенями послаблене, з двох сторін на видиху вислуховуються сухі та великопухирчасті хрипи. Тони серця приглушені, акцент II тона на легеневій артерії

Дані рентгенографії судинно-легеневий малюнок деформований в середніх відділах за раху-

нок мілкосітчатого фіброзу, на фоні якого спостерігаються багаточисленні вузлики, розміром 3-4 мм у діаметрі. Корні розширені, ущільнені. Серце розширено у поперечнику

ЖЕЛ - 53% належної, ОФВ₁ - 42,4% належної

Систолічний тиск у легеневій артерії - 48,7 мм рт.ст., ЧСС - 84 уд./хв

УІ - 32,7 мл/м³, СІ - 2,3 л/м² с⁻¹

ДК - 12,3 ммоль/л

МДА - 14,6 ммоль/л

Діагноз Силікоз II стадії, вузликова форма, повільно прогресуючий розвиток Хронічний бронхіт III стадії, обструктивний синдром, емфізема легенів II стадії, ДН III стадії Хронічне легеневе серце, декомпенсоване, СН IIА-Б

Проведене лікування беродуал, амброксол, трентал, лаципіл

Клінічне покращення спостерігалось після 2-х тижнів лікування зменшилась інтенсивність кашлю та задишки. Попіпились показники ОФВ₁ - 54,2% належної, систолічний тиск у легеневій артерії зменшився до 38,4 мм рт.ст., УІ та СІ збільшились відповідно до 38,8 мл/м³ та 2,9 л/м² с⁻¹, ЧСС зменшилась на 6% (з 85 до 80 уд./хв), показники перекисного окислення ліпідів знизились ДК до 7,8 ммоль/л та МДА до 8,3 ммоль/л

Спосіб застосовано у 25 хворих. Клінічне покращення наступило у 86,6% хворих. У всіх пацієнтів вже після 2-х тижнів лікування зменшились інтенсивність кашлю, зменшення задишки через 3 тижні від початку лікування відзначили 67,5% хворих. В цілому зменшення виразності клінічних симптомів та суб'єктивне покращення стану відзначено у всіх хворих

Використання антагоністу кальцію лаципілу дозволяє досягти більшого, ніж при традиційному лікуванні, покращення центральної та периферичної гемодинаміки разом із зменшенням обструктивних змін та покращенням бронхіальної прохідності на рівні бронхів середнього та дрібного калібрів, що позитивно впливає на перебіг захворювання і сприяє скороченню строків перебування хворих у стаціонарі