



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47095 (13) A

(51) B A61K31/00, A61N1/32

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ СОННОГО АПНОЕ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ

1

2

(21) 2001075244

(22) 23 07 2001

(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р.

(72) Фещенко Юрій Іванович, Яшина Людмила Олександрівна, Ігнат'єва Вікторія Ігорівна, Гуменик Галина Львівна, Джавад Інна Володимирівна, Сідун Галина Василівна, Москаленко Світлана Михайлівна

(73) ІНСТИТУТ ФІЗИАТРИЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ. Ф. Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування синдрому сонного апное у хворих на хронічний обструктивний бронхіт шляхом застосування базисної медикаментозної терапії та лікувальної гімнастики глотки, який відрізняється тим, що додатково призначають селективний  $\beta_2$ -агоніст адренорецепторів пропонуваної дії у фармакопейно припустимих дозах та електростимуляцію м'язів глотки і гортані протягом 20 хвилин на курс 10 процедур

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме, пульмонології і може бути застосований для лікування синдрому сонного апное (ССА) у хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ).

Сонним апное за визначенням Національного конгресу по захворюванням органів дихання 1997р. вважають розлад дихального акту, що характеризується розвитком зупинок дихання під час сну протягом більш як 10 секунд з частотою більше 5 випадків за годину, яке призводить до гіпоксемії та гіперкапнії, гіпоксії мозку, вентиляційно-перфузійних розладів та порушень серцевого ритму, розладів сну.

Характерними ознаками синдрому сонного апное є паузи під час сну, хрипіння, неспокійний сон, сонливість у денний час та короткочасне засипання сидячи або стоячи в транспорті, головний біль щоранку.

Під час нічного сну може спостерігатись один із трьох типів апное: центральне, обструктивне або змішаного типу (див. Минин Ю.В., Горбачевский В.М. Клиника, диагностика и лечение больных с синдромом обструктивной остановки дыхания во сне и храпом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней - 1990 - №1 - С. 73 - 81).

Центральним апноем вважають відсутність імпульса з ЦНС на м'язи вдиху, зустрічається в осіб з порушенням центральних механізмів регуляції дихання. Вони зв'язані з глибоким, часто анатомічним враженням центральної нервової системи та

п провідних шляхів. Цей тип апное зустрічається відносно рідко.

Найбільш поширеним типом нічних апное є обструктивний. При ньому спостерігається зупинка потоку повітря на рівні верхніх дихальних шляхів в результаті чого повітря, що вдихається, не досягає легень. Змішане апное спостерігається при відсутності назоорального потоку повітря, що виникає в результаті зупинки дихальних зусиль з подальшою оклюзією верхніх дихальних шляхів і відновленням неефективного акту дихання в кінці епізода.

Поєднання хронічного обструктивного бронхіту з синдромом сонного апное викликає більш тяжкі клініко-фізіологічні зміни в організмі хворого. Таке поєднання отримало назву "перехресний синдром" "overlap syndrom", введено в 1995 році D.C. Fleney.

Відомий спосіб лікування синдрому сонного апное у хворих на хронічний обструктивний бронхіт шляхом створення тривалого позитивного тиску повітря у верхніх дихальних шляхах. На обличчя пацієнта одягають маску на час сну та під тиском подають у верхні дихальні шляхи повітря. Це механічним шляхом запобігає їх колапсу під час сну. Тиск повітря при цьому постійний та тривалий. За даними багатьох авторів (див. Лечение синдрома апноэ во сне положительным постоянным давлением в воздухоносных путях / С.Л. Бабак, А.М. Белов, Р.В. Бузунов и др. // Пульмонология -

(13) A

(11) 47095

(19) UA

1997 - № 2 - С 86 - 92, И Г Даниляк, А Д Пальман Опыт диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина - 2000 - № 8 - С 56 - 61) ця методика вельми ефективна, зокрема у хворих з «перехресним синдромом» її застосування приводить до зменшення парціального тиску  $CO_2$ , загального бронхіального опору, залишкового об'єму легень, причому в більшій мірі, ніж у хворих без супутньої обструктивної патології органів дихання

Але цей спосіб лікування ССА у хворих на ХОБ вимагає наявності спеціального коштовного обладнання, спеціальних умов для його виконання Крім того, при цьому способі лікування можуть спостерігатися наступні ускладнення: локальне подразнення шкіри, сухість слизових оболонок носа, глотки, гортані (біля 50%), закладеність носа - ринорея (біля 25%), подразнення очей (біля 25%), аерофобія (біля 3%) Серед серйозних ускладнень можуть спостерігатися кон'юнктивіти, пневмоцефалії, бактеріальний менінгіт, масивні косові кровотечі, надшлункові аритмії, пов'язані з використанням апаратів для створення тривалого позитивного тиску повітря у верхніх дихальних шляхах

В якості прототипу обраний спосіб лікування синдрому сонного апноє у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, який полягає у застосуванні базисної медикаментозної терапії та лікувальної гімнастики глотки (див Вейн А М Расстройств сна Санкт-Петербург Медицинское информационное агентство, 1995 - 159 с) Завдання гімнастики - посилити небно-глоткове змикання завдяки розвитку рухомості небної зависи і активізації м'язів - констрикторів глотки Основна вправа полягає в наступному

1 Імітація свисту, рвотного руху, активного позичання, поза "лева" за йогою - виконується до 10-12 разів на день,

2 Масаж небної зависи великим пальцем рухами назад, вперед і розминанням (2 рази на день по 2-3 хвилини),

3 Чітка, напружена артикуляція шиплячих та приголосних звуків (окрім Р, К, Г, Х)

Однак, даний спосіб має недолік

- незважаючи на те, що лікувальна гімнастика спрямована на посилення небно-глоткового змикання завдяки розвитку рухомості небної зависи і активізації м'язів - констрикторів глотки, вона не спричиняє достатньої дії на стимуляцію тонусу м'язів глотки і гортані, які є основним чинником при обструктивному типі апноє під час сну (див Зильбер А П Синдромы сонного апноэ - Петрозаводск, 1994 - 179 с) Цей спосіб лікування ефективний лише при початковій стадії розвитку ССА

В основу винаходу поставлена задача удосконалити спосіб лікування синдрому сонного апноє у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, в якому шляхом додаткового застосування в комплексному лікуванні селективного  $\beta_2$ -агоністу адренорецепторів пролонгованої дії (серевенту) і електростимуляції м'язів глотки і гортані досягається розширення фарингеального повітряного шляху, попередження колапсу стінок глотки, що проявляється зменшенням індексу апноє та ско-

рочення строків лікування синдрому сонного апноє у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, в результаті підвищується ефективність лікування даної категорії хворих

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування синдрому сонного апноє у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, що включає застосування базисної медикаментозної терапії і лікувальної гімнастики глотки, згідно з винаходом, додатково призначають селективний  $\beta_2$ -агоніст адренорецепторів пролонгованої дії у фармакологічне припустимих дозах та електростимуляцію м'язів глотки і гортані протягом 20 хвилин на курс 10 процедур

Серевент (сальметерол) належить до нового класу селективних  $\beta_2$ -агоністів адренорецепторів пролонгованої дії і в терапевтичних дозах не впливає на серцево-судинну систему Сальметерол викликає у хворих із зворотньою бронхіальною обструкцією дихальних шляхів довготривале (до 12 годин) розширення бронхів Регулярний прийом препарату забезпечує стійке покращення функціонування легень, зменшуючи вираженість синдрому обструкції дихальних шляхів У більшості пацієнтів зникає необхідність в додатковому симптоматичному використанні бронходилататорів Сальметерол є сильним і довгодіючим інгібітором звільнення з тучних клітин таких медіаторів як гістамін, лейкотрієни і простагландин D2 Сальметерол пригнічує ранню і пізню гіперреактивність бронхів Після одноразового прийняття послаблюється гіперреактивність бронхів, що свідчить як про протизапальну, так і про бронходилататорну дію (див Справочник Видаль - Москва Астра Фарм Сервис, 2000 - Б-486)

Враховуючи, що під час сну у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, який поєднується з синдромом сонного апноє, виникають обструктивні зміни як в нижніх, так і в верхніх дихальних шляхах, доцільно у даній категорії хворих застосовувати в комплексній терапії як селективний  $\beta_2$ -агоніст адренорецепторів пролонгованої дії, так і електростимуляцію м'язів глотки і гортані Дослідним шляхом встановлено, що електростимуляція м'язів глотки і гортані протягом 20 хвилин на курс 10 процедур є оптимальною для досягнення ефекту розширення фарингеального повітряного шляху, попередження колапсу стінок глотки, що проявляється зменшенням індексу апноє на  $(16,4 \pm 5,6)$

Спосіб здійснюють наступним чином Перед призначенням лікування для кількісної характеристики синдрому сонного апноє застосовують полісомнографічне (ПСГ) дослідження (див Kummer F, Poht W Diagnose und therapie der schlafapnoe // Atemwegs Lungenkrankh 1987 - Bd 13, № 8 - S 480 - 484), яке включає безперервну на протязі нічного сну електроенцефалографію (ЕЕГ), електроокулографію (ЕОГ), електроміографію підбородочних м'язів (ЕМГ) і електрокардіографію (ЕКГ) (див Peter J H Die Erfassung der schlafapnoe in der Klinik // Atemwegs-Lungenkrankh = 1984 - Bd 10, № 12 - S 645 - 647) Дихання реєструється за допомогою стравохідної манометрії (див Riding K H, Smith I, Abboud R I The sleep apnoe syndrome // J Otolaryngol - 1981 - Vol 10, №1 - P 59-66) або імпедансної пневмографії з застосуванням повер-

хневих електродів та імпедансного перетворювача (див Berry R B, Block A S Positive nasal airway pressure eliminates snoring as well as obstructive sleep apnea // патології органів дихання Chest - 1984 - Vol 85, № LP 15-20) наявність назоорального току повітря реєструється за допомогою термісторів, а насиченість артеріальної крові киснем визначається черезшкірним методом (див Strohl K P, Hensley M J, Saunders N A Progesterone administration and progressive sleep apnea // JAMA - 1981 - Vol 245, №12 P 1230 - 1232) 1985)

При реєстрації у хворого на хронічний обструктивний бронхіт зупинок дихання під час сну протягом більш як 10 секунд з частотою більше 5 випадків за годину, підтверджують наявність синдрому сонного апное

Після проведення ПСГ дослідження хворому призначають базисну медикаментозну терапію. Додатково призначають сервент по 50 мг 2 рази на добу

одночасно з призначенням сервенту пацієнт знайомиться з методикою лікувальної гімнастики, процедурою електростимуляції

Електроди, змочені в теплій воді, з вкладеними у них токопроводами, закріплюють на тілі пацієнта гумовими бинтами. 2 електроди паравертебрально на рівні С4-С7 і 2 електроди на м'язи глотки і гортані. Для проведення електростимуляції використовують втчизняний апарат "Міоритм 082" - генератор імпульсів фарадичного току з автоматичним чергуванням полярності, симфазно модульованих по частоті і амплітуді у груповому порядку роботи. При цьому забезпечується генерація по каналам серії фарадичних імпульсів постійної амплітуди з автоматичною частотою модуляції від  $(20 \pm 10)$  до  $(120 \pm 10)$  Гц. Закон зміни частоти вихідного сигналу близький до трапецеїдального з рівними довготривалостями нарощування максимуму і спаду. Регулювання співвідношень довготривалостей розслаблення і скорочення м'язових структур східчасте. Довготривалість сигналу впливу 4,0 секунди. Амплітуда застосованих нами фарадичних імпульсів знаходиться в межах 20-55 мА, що викликає мінімальний дискомфорт і, в той самий час, максимальний лікувальний ефект. Стимуляція проводилась за допомогою двох каналів, які працювали в протифазі. Довготривалість процедури 20 хвилин на курс 10 процедур

Ефективність лікування оцінюють за динамікою клінічних симптомів ССА і ХОБ, показників ПСГ дослідження. Основним показником кількісної характеристики синдрому сонного апное є індекс апное (ІА) - кількість зупинок дихання під час сну протягом більш як 10 секунд за годину

В залежності від значення ІА визначають 3 ступені важкості легка - ІА складає 5 - 10 апное/год, середня - ІА складає 10-20 апное/год, важка - ІА складає 5 - 10 апное/год (див Зильбер АП Синдром сонного апное - Петрозаводск, 1994 - 179 с)

Наводимо конкретні приклади здійснювання способу

Приклад 1 (за способом - прототипом)

Хворий Б, 66 роки. Знаходився на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з

30.03.01 по 26.04.01 року з приводу ССА поєднаного з ХОБ. Поступив із скаргами на паузи увісні, хрипіння, неспокійний сон, сонливість у денний час та короткочасне засипання, сидючи або стоячи в транспорті, головний біль щоранку. Хворий відмічає сильний приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50 мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість, пітливість. Хворіє протягом 12 років. Загострення 2-3 разів на рік. Останнє загострення за тиждень до поступлення в стаціонар

Об'єктивно в легенях на фоні жорсткого дихання білатеральне прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються двосторонні фіброзні зміни, емфізема легень. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV1 - 28,1%)

Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком FEV1 складало 30,0%

До початку лікування при проведенні ПСГ дослідження індекс апное складав 8/год, індекс дихальних розладів - 13/год, час сну, що припадає на апное - 10%, індекс десатурації - 5/год, базальний  $O_2$  під час сну - 91,7%, мінімальне значення  $O_2$  під час десатурації - 83,8%, тривалість REM-фази сну - 48,6%

Хворому була призначена базисна медикаментозна терапія ХОБ (еуфілін 2,4% - 5,0 мл, строфантин - 0,4 мл, дексазон - 4 мг внутрішньовенно, лазольван), на тлі якої проводилась лікувальна гімнастика

Після проведеного лікування кашель у хворого зменшився, харкотиння виділялось у невеликій кількості, задишка турбувала при помірному фізичному навантаженні. Покращились показники ФЗД (FEV1 збільшилось до 36,7%), але при цьому зберігалися скарги на паузи увісні, хрипіння, неспокійний сон, сонливість у денний час, головний біль щоранку

Явної динаміки показників при ПСГ дослідженні не спостерігалось. Так, індекс апное складав 7/год, індекс дихальних розладів - 14/год, час сну, що припадає на апное - 13%, індекс десатурації - 3/год, базальний  $O_2$  під час сну - 92,8%, мінімальне значення  $O_2$  під час десатурації - 84,0%, тривалість REM- фази сну - 39,6%

Таким чином проведені дослідження виявили у данного хворого наявність ССА по обструктивному типу, і ступеню важкості, поєднаного з ХОБ. Проведення данному пацієнту лікувальної гімнастики на фоні традиційної базисної терапії ХОБ було мало ефективним

Приклад 2 (за способом, який заявляється)

Хворий Б, 65 років. Знаходився на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з 5.04.01 по 25.04.01 року з приводу ССА, поєднаного з ХОБ. Поступив із скаргами на паузи увісні, хрипіння, неспокійний сон, сонливість у денний час та короткочасне засипання, сидючи або стоячи в транспорті, головний біль щоранку. Хворий відмічає сильний приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 50 мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні,

слабкість, пітливість. Хворіє на протязі 30 років. Загострення відмічає 3 рази на рік. Останнє загострення за два тижня до звернення в стаціонар.

Об'єктивно в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються розсіяні сухі хрипи. Тони серця приглушені, ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічається двосторонній дифузний пневмосклероз, емфізема легень. Дослідження ФЗД виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV1 - 44,3%).

Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком FEV1 складало 51,8%.

До початку лікування при проведенні ПСГ дослідження індекс апное складав 8/год, індекс дихальних розпадів - 12/год, час сну, що припадає на апное - 15%, індекс десатурації - 11/год, базальний O<sub>2</sub> під час сну - 92,8%, мінімальне значення O<sub>2</sub> під час десатурації - 78,0%, тривалість REM-фази сну - 27,1%.

Хворому була призначена базисна медикаментозна терапія ХОБ (еуфілін 2,4% - 6,0мл, строфантин - 0,5мл, дексазон - 4мг внутрішньовенно, лазольван), лікувальна гімнастика. Додатково хворому призначався серевент по 50мг 2 рази на добу та електростимуляція м'язів глотки та гортані протягом 20 хвилин на курс 10 процедур.

Після проведеного лікування у хворого значно зменшилися кашель, кількість харкотиння, задишка при фізичному навантаженні. Покращилися показники ФЗД (FEV1 збільшилось до 57,0%), зникли паузи увісні, хрипіння, сонливість у денний час, головний біль щоранку.

Відмічено значне покращення показників ПСГ дослідження. Так, індекс апное знизився до 0/год, індекс дихальних розпадів - 0/год, час сну, що припадає на апное - 0%, індекс десатурації - 4/год, базальний O<sub>2</sub> під час сну - 94,8%, мінімальне значення O<sub>2</sub> під час десатурації 84,4%, тривалість REM- фази сну - 24,6%.

Таким чином проведені дослідження виявили у данного хворого наявність ССА по обструктивному типу, I ступеню важкості, поєданого з ХОБ. Після комплексного лікування із застосуванням лікува-

льної гімнастики, серевенту та електростимуляції м'язів - констрикторів глотки, у хворого при ПСГ дослідженні не було визначено даних за ССА.

Ефективність лікування ССА у хворих на ХОБ була вивчена у 45 хворих, які були розподілені на три групи. I (контрольна) група - 15 хворих, у яких в комплексній терапії застосовувалась тільки лікувальна гімнастика, II група - 15 хворих, у яких в комплексній терапії застосовувались лікувальна гімнастика і серевент, III (основна) група - 15 хворих, у яких в комплексній терапії застосовувались лікувальна гімнастика, серевент по 50мг 2 рази на добу та електростимуляція м'язів глотки та гортані протягом 20 хвилин на курс 10 процедур.

В результаті лікування запропонованим способом зменшуються паузи під час сну, хрипіння, неспокійний сон, сонливість у денний час, короткочасне засипання, сидючи або стоячи в транспорті, головний біль щоранку, задишка, кашель, кількість і характер харкотиння, покращується або нормалізується вентиляційна функція легень. Достовірне зменшення індексу апное (IA) у групі хворих, які отримували в комплексній терапії лікувальну гімнастику, серевент та електростимуляцію м'язів глотки була досягнута у всіх 100% хворих, у той час як в групі хворих, в комплексній терапії яких застосовувались лікувальна гімнастика та серевент - у 80%, в групі без застосування електростимуляції і серевенту - лише у 46,7%.

Вищенаведені дані свідчать про те, що запропонований спосіб лікування ССА у хворих на ХОБ призводить до зниження важкості ССА у даної категорії хворих.

Довготривалість лікування в групі хворих, які отримували в комплексній терапії лікувальну гімнастику, серевент та електростимуляцію м'язів глотки склала (20±1,2) дні, в групі хворих, в комплексній терапії яких застосовувались лікувальна гімнастика та серевент - (23, 3±0,8) дні, в контрольній групі - (25,4±2,4) дні.

Дані деяких показників ПСГ у досліджуємих хворих I, II і III груп до та після лікування наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка деяких показників ПСГ у досліджуємих хворих I, II і III груп до та після лікування

Показник	Хворі I групи (n=15)		Хворі II групи (n=15)		Хворі III групи (n=15)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Індекс апное, /год	12,0±3,6	10,4±3,2	17,5±5,6	9,2±3,7	34,8±6,7	18,4±3,9
Індекс дихальних розпадів, /год	14,8±3,5	13,8±2,9	20,5±8,2	10,8 ±4,7	44,8±8,9	21,4±5,1
Час сну, що припадає на апное, %	13,6±4,2	12,8±3,8	24,8±11,6	15,0±8,1	20,0±6,7	18,4±7,7
Індекс десатурації, /год	0,8±0,4	5,4±2,4	4,3±2,9	1,8±1,0	28,2±16,2	17,8±15,3
Базальний O <sub>2</sub> під час сну, %	95,0±0,6	90,4±0,7	93,9±1,2	94,7±0,6	93,6±1,6	93,6±1,5
Мінімальне значення O <sub>2</sub> під час десатурації, %	83,3±6,5	78,2±3,5	87,1±1,6	90,0±1,3	74,1 ±5,7	82,2±6,0
Тривалість REM- фази сну, %	30,6±7,3	44,7±14,5	36,1±4,9	43,3±11,7	35,9±6,6	31,8±3,7

Примітка \* - статистично достовірна відмін-

ність показника до і після лікування (p < 0,05)

З цієї таблиці видно, що в результаті проведеного комплексного лікування з застосуванням лікувальної гімнастики, сервенту та електростимуляції м'язів глотки спостерігалось зниження ІА на  $(16,4 \pm 5,6)$ , тоді як в групі хворих, у яких в комплексному лікуванні застосовувались лікувальна гімнастика та сервент зниження цього показника відбувалось на  $(8,3 \pm 4,5)$ , а в групі хворих без застосування електростимуляції і сервенту - тільки на  $(1,6 \pm 1,1)$

Таким чином, порівняно з прототипом, запропонований нами спосіб лікування ССА у хворих на

ХОБ дозволяє шляхом застосування в комплексній терапії лікувальної гімнастики, селективного  $\beta_2$ -агоністу адренорецепторів пропонованої дії у фармакопейне припустимих дозах та електростимуляції м'язів глотки і гортані забезпечити покращення фарингальної прохідності, попередження колапсу стінок глотки, що підтверджується зниженням показника ІА на  $(16,4 \pm 5,6)$  та скоротити строки лікування на 5 днів

Даний спосіб може знайти застосування у пульмонологічній та отоларингологічній практиці

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71