



УКРАЇНА

(19) UA (11) 7505 (13) U

(51) 7 A61K35/54

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ПОЄДНАНОЇ З ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

1

(21) 20040907749  
(22) 23 09 2004  
(24) 15 06 2005  
(46) 15 06 2005, Бюл. № 6, 2005 р  
(72) Зінченко Тамара Миколаївна, Гольденберг Юрій Миронович  
(73) Зінченко Тамара Миколаївна, Гольденберг Юрій Миронович  
(57) Спосіб лікування бронхіальної астми, поєднаної з хронічним холециститом, який відрізняється тим, що лікування проводять з огляду на особливості перебігу супутнього хронічного холецистити, та враховуючи спектр дії засобів базисної терапії бронхіальної астми, призначають препарати, які

2

одночасно нормалізують моторно-евакуаторну функцію біліарного тракту та бронхіального дерева, що дозволяє запобігти поліпрагмації, причому антимікробну терапію призначають за наявності вираженого запального процесу та виділення мікрофлори із жовчного міхура та виділення харкотиння, а при спокійній дискінезі віддають перевагу антибіотику еритромицину, оскільки він, крім антибактеріальних властивостей, має прокінетичну дію, а за наявності перкінетичної дискінези - синтетичним пеніцилінам або цифтриаксону, оскільки вони мають властивість накопичуватись в жовчному міхурі

Заявлюваний спосіб відноситься до галузі медицини (внутрішні хвороби, пульмонологія та гастроентерологія)

Відомий спосіб лікування бронхіальної астми, поєднаної з хронічним холециститом

[Тарасова О Н., Урсова Н И., Тюрина Т К. Комплексное лечение бронхиальной астмы и хронических заболеваний органов пищеварения. В кн. Сборник резюме 7-го Национального конгресса по болезням органов дыхания М., 1997, №125]

Найбільш близькими до заявленого є

[Киррилов С М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой. Автореф. Дис. канд. Мед. Наук. Саратов, 1997]

Однак, відомий спосіб має недостатній ступінь ефективності, тому, що передбачає проведення комплексної терапії препаратами, які застосовують для базисної терапії бронхіальної астми та хронічного холецистити. При цьому не враховувалися клінічні форми хронічного холецистити, характер дискінези жовчного міхура, стан вегетативної нервової, імунної систем, активність перекисного окислення ліпідів та ендогенної системи антиоксидантного захисту, однонаправлене порушення яких характерне як для бронхіальної астми, так і для хронічного холецистити

В основу корисної моделі поставлено завдання розробити спосіб диференційованого лікування бронхіальної астми, поєднаної з хронічним холе-

циститом, шляхом удосконалення відомого, щоб досягти скорочення термінів досягнення клініко-лабораторно-інструментальної ремісії бронхіальної астми, зменшити термін перебування хворих в стаціонарі та покращити якість їх життя

Поставлені завдання вирішують створенням способу лікування бронхіальної астми, поєднаної з хронічним холециститом, що включає застосування поряд з базисними препаратами для лікування бронхіальної астми, препарати базисної терапії для лікування хронічного холецистити

Спосіб, що пропонується передбачає включення в комплексну терапію бронхіальної астми на та хронічного холецистити вгчизняного препарату „ербісол” тваринного походження, який містить в якості діючої речовини екстракт із ембріональної тканини великої рогатої худоби, рекомендований МОЗ України і має широкий спектр фармакологічної дії - імуномодулюючу, детоксикуючу, антиоксидантну, стимулюючу антиінфекційну резистентність, регенеруючу і гепатопротекторну та препарати вегето- та нейротропної дії (феназепам, амітриптилін, тощо), залежно від стану надсегментарного та сегментарного відділів вегетативної нервової системи

Розроблений спосіб, згідно корисної моделі, відрізняється тим, що лікування проводилось з огляду на особливості перебігу супутнього хронічного холецистити та враховувався спектр дії засо-

UA (19) 7505 (13) U

бів базисної терапії бронхіальної астми. Призначались препарати, які одночасно нормалізують моторно-евакуаторну функцію біліарного тракту та бронхіального дерева, що дозволяє запобігти поліпрагмазії. Антимікробну терапію призначали за наявності вираженого запального процесу та виділенні мікрофлори із жовчі та харкотиння. Вибір антибіотика також визначався характером дискінезії жовчного міхура. Так, при гіпокінетичній дискінезії призначався антибіотик еритроміцин, оскільки він, крім антибактеріальних властивостей має прокінетичну дію. При наявності гіперкінетичної дискінезії призначали синтетичні пеніциліни або цифтриаксон, оскільки він має властивість накопичуватися в жовчному міхурі. Для нормалізації моторно-евакуаторної функції жовчного міхура при гіпермоторній дискінезії використовували еуфілін. За гіпомоторної дискінезії призначали магнію сульфат 25% по 1 столовій ложці три рази на добу до їди протягом 10 днів. Незалежно від типу дискінезії хворим призначався холеретик ліобіл, оскільки він суттєво підвищує вміст жовчних кислот та ліпопротеїдного комплексу в міхуровій жовчі, що попереджує дискінезію та літогенез в жовчному міхурі та не містить сировини рослинного походження, що важливо для хворих на бронхіальну астму через часту наявність у них пилкової алергії. При наявності розладів надсегментарного та сегментарного розладів вегетативної нервової системи, враховуючи їх характер, хворим призначались препарати вегето- та нейротропної дії. При переважанні у спектрі нервових розладів тривожного компоненту, призначався феназепам 0,0005 на ніч протягом 10-12 днів. Вибір феназепаму був обґрунтований тим, що тривожні розлади у наших хворих корелювали з гіпертонічним типом дискінезії жовчного міхура, а даний препарат, крім анксиолітичного ефекту, має спазмолітичну дію і не діє на дихальний центр, що важливо для хворих на бронхіальну астму. При переважанні депресивного компоненту призначався амітриптилін у дозі 0,025 на ніч протягом 10-12 днів. Вибір даного препарату обґрунтований тим, що крім антидепресивного ефекту він має антигістамінну та ангіхолістеразну активність, що необхідно для хворих на бронхіальну астму. Всім хворим призначався. Такий спосіб дозволяє запобігти поліпрагмазії шляхом одночасної дії на декілька ланок патогенезу, як бронхіальної астми, так і хронічного холециститу - нормалізацію функціонування нервової, імунної системи, антиоксидантний і протирадикальний захист, а також побічну дію засобів базисної терапії, медикаментозне ураження печінки.

Запропонований спосіб здійснюють наступним чином:

Клінічний приклад:

Хвора Ш.О.П. 51 років знаходилась в терапевтичному відділенні 4 міської клінічної лікарні м.Полтави з 28.01.00 по 05.02.00р. (історія хвороби №336)

Поступила із скаргами на тяжкі напади задухи 12 разів за добу, кашель з виділенням слизового характеру; загальну слабкість, швидко втомлюваність, безсоння, дратівливість, поганий настрій; гіркоту в роті, нудоту і болі під правим підребер'ям після вживання жирних, жарених

страв, періодичне підвищення артеріального тиску.

Із анамнезу хвороби відомо, що хворіє 10 років. Захворюванню передували довготривалі хронічний обструктивний бронхіт (8 років). Загострення раніше відмічала у осінньо-весняний період. Протягом останніх років стан хворої погіршився: частими і тяжкими стали загострення (до 2-4 разів на рік). Відмічає підвищену чутливість до антибіотиків пеніцилінового ряду, нестероїдних протизапальних препаратів, фізичного навантаження, різких запахів, сильних емоцій. Протягом 10 років постійно приймає таблетовані глюкокортикостероїдні препарати. З 50 років менопауза.

Після настання менопаузи хвору періодично стали турбувати вегето-судинні кризи з підвищенням артеріального тиску, вестибулопатіями. Спадковість обтяжена.

При об'єктивному обстеженні загальний стан хворої середньої тяжкості. Грудна клітина емфізематозна. При перкусії звук з тимпанічним відтінком. Дихання послаблене з жорстким відтінком, на видиху велика кількість сухих хрипів. Частота дихання - 24 за 1 хвилину, пульс 98 за 1 хвилину, ритм правильний, артеріальний тиск 140/80мм.рт.ст. Межі серця розширені вліво на 1см. Тони послаблені, діяльність ритмічна Живіт м'який, чутливість в точці жовчний міхур позитивні симптоми Кера, Ортнера, печінка не збільшена (розміри по Курлову 9x9x7см).

Гемограма: Еритроцити  $4,0 \times 10^{12}$  на літр, лейкоцити  $6,5 \times 10^9$  на літр, гемоглобін 130г/л, еозинофіли 2%, палочкоядерні нейтрофіли 6%, сегментоядерні нейтрофіли 40%, лімфоцити 50%, моноцити 2% швидкість осідання еритроцитів 25мм за годину. Загальний аналіз харкотиння: сірого кольору, слизисто-гнійна характеру, при мікроскопії лейкоцити 25-30 в полі зору, одиничні еритроцити. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний 22мкмоль/л, прямих 5мкмоль/л, непрямий 17мкмоль/л, залишковий азот 30мг %, сечовина 6,6ммоль/л, креатинін 72мкмоль/л, холестерин 4,2ммоль/л, аланінамінотрансфераза 0,4ммоль/ч-л, аспарагінамінотрансфераза 0,2ммоль/ч-л, загальний білок 78г/л, фібриноген 4,88г/л, глюкоза крові: 3,7ммоль/л. Рентгенограма органів грудної клітки (протокол): легенева мальюнок посилений у нижніх відділах, легеневі поля підвищеної прозорості, корені тяжкі, ущільнені, серце збільшено, аорта ущільнена. Електрокардіограма (заключення): синусовий ритм, вертикальне положення електричної осі серця, шлуночкова екстрасистолія, гіпертрофія лівого шлуночка з переваженням. Спірограма: життєва ємність легень 45%, форсована життєва ємність легень 44%, об'єм форсованого видиху за першу секунду 42%, індекс Тиффно 45%, максимальна вентиляція легень 61%, пікова об'ємна швидкість видиху 49%.

Проба з беротеком - збільшення пікової об'ємної швидкості видиху на 18,8%. Ультразвукове обстеження органів черевної порожнини: печінка не збільшена, структура підсилена (II ступені), жовчний міхур видовженої форми, стінки ущільнені, перетинка в тілі, в порожнині жовчного міхура густа замазкоподібна речовина.

Рентгеноскопія шлунково-кишкового тракту

(протокол): акт ковтаня не порушений, складки слизової оболонки шлунка потовщені, натщесерце містить невелику кількість рідини, при пальпації не болючий, перистальтика не змінена. Багатофракційне дуоденальне зондування: 1. Холедохус-фаза - тривалість 13 хвилину, кількість 17мл; 2. Фаза закритого сфінктера Одді - тривалість 3хв; 3. Фаза відкритого сфінктера Одді - тривалість 5 хвилин, кількість 4мл; 4. Фаза відкритого сфінктера Люткенса - тривалість 65хв, кількість 110мл; 5. Фаза відкритого сфінктера Маріцци - тривалість 15хв, кількість 25мл. Дослідження жовчі: порція А - солом'яний колір, мутна, щільність 1,012, реакція слаболужна, лейкоцити 2-4 в полі зору, епітелій циліндричний - небагато, наявні кристали холестерину, білірубін; жовчні кислоти - 3,62ммоль/л, холестерин - 1,9ммоль/л, фосфоліпіди - 0,24ммоль/л, білірубін - 2,3ммоль/л, сіалові кислоти - 71 одиниць; порція В - темно-оливковий колір, мутна, щільність 1,028, рН-5,5, лейкоцити 4-5 в полі зору, епітелій внутрішньопечінкових жовчних проток - багато, жовчні кислоти - 14,3ммоль/л, холестерин - 12,0ммоль/л, фосфоліпіди - 2,48ммоль/л, білірубін - 3,2ммоль/л, сіалові кислоти - 139 одиниць; порція С - золотистий колір, прозора, щільність 1,015, рН-7,7, лейкоцити 2-3 в полі зору, епітелій внутрішньопечінкових жовчних проток - багато, холова кислота - 5,21ммоль/л, холестерин - 3,21ммоль/л, фосфоліпіди - 0,45ммоль/л, білірубін - 0,39ммоль/л, сіалові кислоти - 84 одиниць; Огляд невропатолога (заключення): виражений асено-невротичний синдром. Дані мінесотського багатофакторного опитувальника: шкала L-55 балів, шкала F-46 балів, шкала K-44 бали, шкала 1-75 балів, шкала 2-54 бали, шкала 3-79 балів, шкала 4-45 балів, шкала 6-58 балів, шкала 7-64 бали, шкала 8-55 балів, шкала 9-34 бали. Сегментарний рівень вегетативної регуляції (інтегральний показник): порушення III ступені. Сумарний показник якості життя - 0,75. Імунограма: циркулюючі імунні комплекси: 60,0 одиниць оптичної щільності, імуноглобулін А 0,69г/л, імуноглобулін М 1,2г/л, імуноглобулін G 2,6г/л. Стан системи перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту: дієнові кон'югати 59,54ммоль/л, приріст малонового діальдегіду 3,61ммоль/л, перекисна резистентність еритроцитів 0,94%, каталаза 2,39 одиниць, супероксиддисмутаза 1,2 умовних одиниць, церулоплазмін 312,37мг/л.

Діагноз: "Бронхіальна астма, персистуюча, тяжкий перебіг, загострення тяжкого ступеню.

Емфізема Пневмосклероз. Дихальна недостатність II ступені. Медикаментозна алергія (антибіотики групи пеніциліну, аспірин) Хронічний безкаміяний холецистит з переважанням дискінетичних явищ, монотонний перебіг, фаза загострення; гіпотонія і гіпокінезія жовчного міхура; больовий, диспепсичний, невротично-неврозоподібний синдром. Хронічний гастрит, фаза ремісії.

Отримане лікування: дексаметазон, кетатифен, еритроміцин, строфантин, ліобіл, магнію сульфат, амітриптилін, мукалтин, лазикс, вентолін, еуфілін, ербісол.

Стан хворої при виписці із стаціонару: напади задухи зменшились (до 3-4 разів на добу), значно

зменшилась їх тяжкість, збільшилась контрольованість інгаляціями вентоліну, зменшилась задишка, кашель, виділення мокротиння, слабкість, зросла фізична активність, зникли хрипи над легеньми. Покращився і психоемоційний стан, зникли біль в правому підреб'ї, симптоми диспепсії.

Гемограма: Еритроцити  $4,1 \times 10^{12}$  на літр, лейкоцити  $7,0 \times 10^9$  на літр, гемоглобін 130г/л, еозинофіли 4%, паличкоядерні нейтрофіли 5%, сегментоядерні нейтрофіли 42%, лімфоцити 48%, моноцити 1%, швидкість осідання еритроцитів 20мм за годину. Загальний аналіз харкотиння: сірого кольору, слизистого характеру, при мікроскопії лейкоцити 15-25 в полі зору, одиничні еритроцити. Спірограма: життєва ємність легень 60%, форсована життєва ємність легень 61%, об'єм форсованого видиху за першу секунду 59%, індекс Тиффно 62%, максимальна вентиляція легень 64%. Дані мінесотського багатофакторного опитувальника: шкала L-56 Т-балів, шкала F-42 бали, шкала K-46 балів, шкала 1 -64 бали, шкала 2-52 бали, шкала 3-62 бали, шкала 4-44 бали, шкала 6-56 балів, пікапа 7-62 бали, шкала 8-50 балів, шкала 9-45 балів. Сегментарний рівень вегетативної регуляції (інтегральний показник): порушення II ступеню. Сумарний показник якості життя - 0,67. Імунограма: циркулюючі імунні комплекси: 60 одиниць оптичної щільності, імуноглобулін А 0,69г/л, імуноглобулін М 1,2г/л, імуноглобулін G 2,6г/л. Стан системи перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту: дієнові кон'югати 30,1ммоль/л, приріст малонового діальдегіду 3,13ммоль/л, перекисна резистентність еритроцитів 1,2%, каталаза 2,3 одиниць, супероксиддисмутаза 1,2 умовних одиниць, церулоплазмін 220,3мг/л.

Як видно з приведеного прикладу після проведеного диференційованого лікування стан хворої покращився. У більшій мірі, порівняно з хворими після проведення їм терапії без, урахування особливостей хронічного холециститу, відбулося відновлення змінених показників (рівню статевих гормонів, імунної системи, активності перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту), у більшій мірі покращився інтегральний показник якості життя.

Запропонованим способом було проліковано 56 осіб. В процесі лікування спостерігалась позитивна динаміка клінічних проявів бронхіальної астми, найбільш виражена у хворих з середньо важким перебігом. У пацієнтів рідше розвивалась резистентність до лікування, швидше і більшій мірі відновлювалась функція зовнішнього дихання, нормалізувались порушені лабораторні показники, в більш короткий термін нівілювались та піддавались фармакологічному контролю симптоми астми, що приводило до збільшення фізичної активності хворих та поліпшення якості їх життя. За допомогою диференційованого лікування прискорювалась і позитивна динаміка клініко-лабораторних показників у хворих хронічним холециститом. Проведене лікування сприяло і більш суттєвому відновленню показників імунної системи, зменшенню аутоімунної напруженості. Останнє виявлялося в вираженій тенденції до відновлення в сироватці крові належного вмісту лімфоцитів,

основних класів імуноглобулінів, показник циркулюючих імунних комплексів максимально наближався до референтної норми. У більш повній мірі відновлювалась рівновага процесів перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту. У цих осіб було констатовано значне зменшення вмісту в сироватці крові дієнових кон'югат, малонового діальдегду і збільшення ферментативної активності церулоплазміну і супероксиддисмутази. Співвідношення зазначених процесів у цих хворих (коefficientи супероксиддисмутаза / приріст малонового діальдегду і церулоплазмін / приріст малонового діальдегду) максимально наближалось до належних величин. При виписці із стаціонару після завершення диференційованого лікування у хворих порівняно з пацієнтами, в лікуванні яких використовували тільки базисну терапію в 1,5 раз був меншим вміст в сироватці крові дієнових кон'югат, в 1,3 - малонового діальдегду, в 1,3 раз була ви-

щою активність супероксиддисмутази, що привело до збільшення в 2,7 раз coefficientу супероксиддисмутаза / приріст малонового діальдегду. Проведене лікування сприяло позитивній динаміці функціонування вегетативної нервової системи. При цьому зменшувалися прояви астено-невротичного синдрому, вони ставали менш фіксованими на своїх соматичних відчуттях, були налаштовані на виписку із стаціонару. З боку сегментарного відділу спостерігалась подібна тенденція - після проведеного лікування у цих хворих рідше виявлялися важкі порушення симпатопарасимпатичної регуляції (II та III ступеня). Результатом проведеного диференційованого лікування стало зменшення термінів досягнення клінічної ремісії бронхіальної астми та днів перебування хворих в стаціонарі. Так клінічна ремісія виникала на 3,1 дні раніше і на 1,9 днів раніше хворі виписувались із стаціонару.

4