



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14601 (13) A

(51) 6 A 61 K 31/00

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДбез проведення експертизи по суті
на підставі Постанови Верховної Ради України
№ 3769-XII від 23 XII. 1993 рПублікується
в редакції заявника(54) ЗАСІБ ДЛЯ ЗНИЖЕННЯ ТИСКУ У ЛЕГЕНЕВІЙ АРТЕРІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ

1

(21) 94032985
(22) 22.03.94
(24) 20.01.97
(46) 25.04.97. Бюл. № 2
(47) 20.01.97
(72) Кривенко Віталій Іванович

2

(73) Кривенко Віталій Іванович (UA)
(57) Применение курантила в качестве
средства для снижения давления в легоч-
ной артерии у больных хроническим обструк-
тивным бронхитом.

Изобретение относится к медицине, а именно к пульмонологии, и может быть при-
менено для снижения повышенного давления
в легочной артерии у больных хроническим
обструктивным бронхитом (ХОБ).

Уменьшение легочной гипертензии яв-
ляется актуальной проблемой пульмоноло-
гии, так как стойкое повышение давления в
легочной артерии ведет к развитию хрониче-
ского легочного сердца, а затем и к недоста-
точности кровообращения.

Известен ряд средств для купирования
повышенного давления в легочной артерии.
Однако их действие неоднозначно, имеет
ограничения и недостатки.

Так, эуфиллин при внутреннем введении
снижает давление в легочной артерии на
непродолжительное время (около 15 мин), а
таблетированные формы не эффективны.
При этом эуфиллин увеличивает число сер-
дечных сокращений (ЧСС), повышает сред-
нединамическое артериальное давление
(СДД), что неблагоприятно сказывается на
гемодинамике у больных ХОБ.

Для снижения давления в легочной ар-
терии также используют сердечные гликози-

ды, например, строфантин. Однако при его
применении возможно порчиение легочно-
сосудистого сопротивления, он отрицатель-
но влияет на миокард.

Еще одно средство для снижения легоч-
ной гипертензии — гидралазин. Однако при
склеротических изменениях в бронхолегоч-
ной системе гидралазин ухудшает газовый
состав и кислотно-щелочное состояние кро-
ви.

Известно применение для уменьшения
давления в легочной артерии коринфара (Бе-
режницкий М.И., Киселева А.Ф., Бигарь И.В.
и др. К., Здоровье, 1991, с. 110–112). Однако
при его применении необходимо проведе-
ние фармакологических проб. Это затрудня-
ет использование препарата для оказания
неотложной помощи больным с легочной ги-
пертензией. Такое положение обусловлено
индивидуальной реакцией организма на ко-
ринфар, действие которого на гемодинами-
ку малого круга кровообращения является
противоречивым.

Итак, несмотря на широкий ассорти-
мент лекарственных препаратов, использу-
емых для снижения давления в легочной

(19) UA (11) 14601 (13) A

артерии, медикаментозная коррекция легочной гипертензии остается актуальной для практической пульмонологии.

Известно применение курантила для улучшения коронарного кровообращения, профилактики и понижения частоты приступов стенокардитического синдрома.

Задачей изобретения является расширение арсенала препаратов для снижения давления в легочной артерии у больных хроническим обструктивным бронхитом и повышение их терапевтической эффективности.

Указанная задача решается путем применения курантила в качестве средства для снижения давления в легочной артерии.

Средство применяют следующим образом.

В горизонтальном положении больному внутривенно со скоростью 40 капель в одну минуту вводят 0,5% раствор курантила в 200,0 мг физиологического раствора из расчета 0,15 мг на 1 кг веса больного.

Для определения эффекта курантила (фирма "Арцнемиittelwerk Дрезден ГмбХ, ФРГ) при снижении давления в легочной артерии у больных ХОБ до и через 1 ч после введения препарата исследовалась функция внешнего дыхания на автоматизированной системе "Пульма 01": жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в литрах, объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁) в литрах за 1 с, максимальная объемная скорость на уровне 50% ЖЕЛ (МОС₅₀) в л/с⁻¹, максимальная объемная скорость на уровне 75 ЖЕЛ (МОС₇₅) в л/с⁻¹, индекс Тиффно в %. Для уточнения факторов, влияющих на уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА), измерялось число сердечных сокращений за одну минуту (ЧСС), изучалась гемодинамика малого круга кровообращения методом реопульмонографии по Ю.Т. Пушкарно с определением длительности периода изгнания крови из правого желудочка (Е) в секундах, отношение длительности периодов напряжения и изгнания правого желудочка (Т/Е) в условных единицах, индекс напряжения правого желудочка (ИНМ) в %, общее легочное сосудистое сопротивление (ОЛСС) в дин.с см⁻⁵, отношение длительности периода медленного кровенаполнения легкого к продолжительности сердечного цикла (V_м) в условных единицах, средней скорости фазы медленного кровенаполнения легкого (V_{н ср}) в см/с. Фаза изометрического расслабления правого желудочка определялась флебографически с расчетом СДЛА по номограмме Бурстина. Контроль за параметрами центральной гемодинамики осуществляли методом интегральной реографии по М.И. Тищенко. Определяли удар-

ный индекс (УИ) в мл/м², систолический индекс (СИ) в л/м², удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) в дин.с см⁻⁵/м², а также среднединамическое давление в большом круге кровообращения в мм рт.ст.

При применении курантила снижение давления в легочной артерии происходит не только за счет вазодилатирующего эффекта этого препарата (снижение ОЛСС, V_м), но и улучшения функционального состояния правого желудочка (уменьшение Т/Е, ИНМ, увеличение Е). Курантил в целом по группе больных не влиял на показатели центральной гемодинамики, но при высоком СИ (гиперкинетический вариант) происходило уменьшение минутного и ударного сердечного выброса. У больных с эукинетическим вариантом показатели центральной гемодинамики практически не изменялись, а у больных с низким СИ (гипокинетический вариант) имеется отчетливая тенденция к повышению минутного объема крови.

Курантил усиливает образование, тормозит захват и дезаминирование аденозина. У больных ХОБ со значительными или резкими вентиляционными нарушениями имеется альвеолярная гипоксия, которая вызывает вазоконстрикцию легочных сосудов. Курантил повышает уровень аденозина, который блокирует захват кальция гладкими мышцами, вызывая дилатацию сосудов, увеличивает линейную скорость кровотока, количество функционирующих капилляров, что, очевидно, и обеспечивает снижение давления в легочной артерии, ОЛСС. Аденозин проявляет сосудорасширяющий эффект из-за снятия вазоконстрикторного действия простогландина F_{2α}. На фоне гипоксии у больных ХОБ развивается дистрофия миокарда, а курантил, повышая уровень аденозина, усиливает энергетический обмен в миокарде, что способствует улучшению функционального состояния миокарда.

П р и м е р 1. Больной Д., 54 года, история болезни № 17012. Поступил в пульмонологическое отделение областной клинической больницы с жалобами на одышку при малейшей физической нагрузке, кашель с вязкой серо-белого цвета мокротой до 20 мл в сутки, потливость, утомляемость. Хроническим бронхитом болеет более 10 лет. Кожные покровы цианотичны. Грудная клетка эмфизематозной формы. В легких аускультативно на фоне удлиненного выдоха сухие, преимущественно свистящие хрипы. Деятельность сердца ритмичная, тоны равномерно приглушены. Акцент II тона над легочной артерией. ЧСС - 76. А/Д - 120/80 мм рт.ст. Размер печени по Курлову 9x7x6

см. СДЛА – 37,5 мм рт.ст. ФВД: ЖЕЛ – 3,4, ОФВ" – 1,4, МОС₅₀ – 0,7, МОС₇₅ – 0,26, индекс Тиффно 41. Центральная гемодинамика: УИ – 55,4, СИ – 3,9, ЧПСС – 610,7, СДД – 93,3. Гемодинамика в малом круге кровообращения: Е – 0,2800, Т/Е – 0,4554, ОЛСС – 238,5, V_м – 0,1583, V_{н.ср.} – 1,916, ИНМ – 31,3% (приведенные показатели получены накануне введения курантила). На основании клинико-инструментальных обследований выставлен диагноз: Хронический катаральный обструктивный бронхит, обострение. Эмфизема. Пневмосклероз. Вторичная легочная гипертензия. ДН II ст.

С целью уменьшения давления в легочной артерии больному внутривенно капельно введено 10 мг курантила в 200 мл физиологического раствора. В течение суток до проведения исследования больной не получал препаратов, которые влияют на гемодинамику.

После введения курантила субъективно больной отметил уменьшение одышки. Побочных явлений не было.

Через один час после окончания введения курантила проведено исследование дыхательной системы, церебральной, легочной гемодинамики: СДЛА – 27,5 (-36%), ЖЕЛ – 3,2 (-6%), ОФВ" – 1,3 (-7%), МОС₅₀ – 0,82, (+17%), МОС₇₅ – 0,28 (+7%), индекс Тиффно 42% (+2%), УИ – 57,4 (+3%), СИ – 3,7 (-5%), ЧСС – 66' (-13%), СДД – 90,0 (-4%), УПСС – 613,9 (+1%), Е – 0,3050 (+9%), Т/Е – 0,3934 (-16%), ОЛСС – 162,7 (-46%), V_м – 0,1185 (-33%), V_{м.ср.} – 1,736 (-10%), ИНМ – 28,3 (-10%).

Как видим, курантил снизил СДЛА у больного на 10 мм рт.ст., улучшил гемодинамику малого круга кровообращения (снизились ОЛСС, ИНМ Т/Е, V_м). Колебания показателей ФВД, центральной гемодинамики в пределах ошибки измерения применяемых методик.

Пример 2. Больной М., 56 лет. История болезни № 17788. Поступил в пульмонологическое отделение областной клинической больницы с жалобами на кашель с серо-желтой мокротой до 50 мл в сутки, одышку при незначительной физической нагрузке, субфебрильную температуру тела, потливость, тупые давящие боли в области сердца без иррадиации и усиливающиеся при физической нагрузке. Хроническим бронхитом болен более 20 лет.

Кожные покровы цианотичны. Грудная клетка эмфизематозной формы. Перкуторно над легкими – коробочный звук. Аускультативно в легких множественные сухие свистящие и жужжащие хрипы. Деятельность сердца ритмичная, усиление сердечных тонов у основания мечевидного отростка. Ак-

цент П тона на легочной артерии. ЧСС – 86'. А/Д – 140/90. На ЭКГ – признаки гипертрофии правых отделов сердца. СДЛА – 47,5. Размер печени по Курлову 10x8x7 см. До фармакологической пробы с курантилом ФВД: ЖЕЛ – 2,8, ОФВ" – 1,7, МОС₅₀ – 1,2, МОС₇₅ – 0,8, индекс Тиффно 60%, параметры гемодинамики в большом и малом кругах кровообращения: УИ – 50,0, СИ – 4,2, УПСС – 563,9, СДД – 110,0, ЧСС – 86', Е – 0,2200, Т/Е – 0,7577, ОЛСС – 337,9, V_м – 0,0756, V_{м.ср.} – 1,292, ИНМ – 43,1%.

На основании клинических, инструментальных исследований больному выставлен диагноз: Хронический катарально-гнойный обструктивный бронхит, обострение. Эмфизема. Метатуберкулезный пневмосклероз. Хроническое легочное сердце в стадии компенсации. ДН II ст.

С целью уменьшения давления в легочной артерии больному внутривенно введено 11 мг 0,5% раствора курантила в 200,0 мл физиологического раствора. Субъективно после введения курантила больной отметил уменьшение одышки, купировались боли в области сердца. Побочных явлений не зарегистрировано.

Через 1 ч после введения курантила контрольные параметры ФВД и гемодинамики были следующими: ЖЕЛ – 2,9 (+4%), ОФВ" – 1,68 (-1%), МОС₅₀ 1,3 (+8%), МОС₇₅ – 0,78 (-3%), индекс Тиффно – 58 (-3%), УИ – 30,3 (-40%), СИ – 2,2 (-48%), УПСС – 1026,1 (+82%), ЧСС – 73' (-15%), СДД – 106,7 (-3%), СДЛА – 30,5 (-36%), ОЛСС – 292,6 (-13%), Е – 0,2800 (+27%), Т/Е – 0,5035 (-34%), V_м – 0,0483 (-36%), V_{м.ср.} – 1,1703 (-9%), ИНМ – 33,3% (-23%).

В данном примере курантил снизил СДЛА на 20 мм рт.ст. Снижение произошло как за счет урежения ЧСС, так и уменьшения на 0,01 с фазы изометрического расслабления миокарда правого желудочка. Как и в предыдущем примере, под воздействием курантила улучшалась гемодинамика малого круга кровообращения (снижение ОЛСС, Т/Е, V_м, ИНМ правого желудочка). Полученные у больного показатели центральной гемодинамики характерны для гиперкинетического варианта. После введения курантила уменьшился СИ вследствие снижения ЧСС и УИ.

Предлагаемое средство применено для снижения повышенного давления в легочной артерии у 23 больных ХОБ со значительными и резкими вентилиационными нарушениями. Субъективно все больные введение курантила перенесли удовлетворительно, 16 человек отметили уменьшение одышки, у 10 имелись давящие без ирради-

ации боли в области сердца, которые после фармакологической пробы купировались. Для сравнения в таблицах 1 и 2 даны результаты фармакологической пробы с коринфаром и курантилом.

Итак, преимуществами применения курантила в качестве средства, снижающего давление в легочной артерии, являются:

– стойкое снижение давления в легочной артерии;

– нормализация центральной легочной гемодинамики;

– улучшение метаболизма миокарда;
– антиагрегационное влияние на реологию крови;
– улучшение общего состояния больных;

– отсутствие побочных действий.

Таким образом, предложенное средство обладает гипотензивным эффектом для сосудов малого круга кровообращения и может быть применено для снижения давления в легочной артерии у больных хроническим обструктивным бронхитом.

Таблица 1

Результаты фармакологической пробы с коринфаром

Гемодинамические показатели	До приема коринфара n=34	Через 1 ч после приема 20 мг коринфара n=34	P
ЧСС	67,8 ± 2,3	69,4 ± 2,1	> 0,1
СДД	99,9 ± 2,2	89,9 ± 1,7	< 0,001
СИ	2,72 ± 0,19	2,87 ± 0,14	> 0,1
УИ	40,3 ± 2,5	41,6 ± 1,9	> 0,1
УПСС	991,4 ± 72,8	798,8 ± 49,2	< 0,05
СДЛА	39,8 ± 1,8	33,3 ± 1,2	< 0,01
Т/Е	0,502 ± 0,022	0,419 ± 0,015	< 0,01
Е	0,277 ± 0,005	0,287 ± 0,004	> 0,1
ИНМ	32,9 ± 1,0	29,3 ± 0,8	< 0,01
ОЛСС	415,3 ± 38,2	286,4 ± 17,5	< 0,01
V _и	0,119 ± 0,007	0,101 ± 0,006	> 0,05
V _{и.ср.}	1,637 ± 0,190	1,929 ± 0,226	> 0,05

Таблица 2

Результаты фармакологической пробы с курантилом

Гемодинамические показатели	До введения курантила n=23	Через 1 ч после введения курантила n=23	P
ЧСС	72,0 ± 2,5	66,9 ± 2,6	> 0,1
СДД	96,6 ± 1,5	94,4 ± 1,5	> 0,1
СИ	2,93 ± 0,16	2,69 ± 0,14	> 0,1
УИ	41,9 ± 2,6	41,4 ± 2,6	> 0,1
УПСС	829,6 ± 54,4	855,3 ± 52,3	> 0,1
СДЛА	39,3 ± 1,6	30,5 ± 1,4	< 0,001
Т/Е	0,555 ± 0,032	0,457 ± 0,022	< 0,02
Е	0,268 ± 0,007	0,289 ± 0,006	< 0,05
ИНМ	35,1 ± 1,3	31,0 ± 1,0	< 0,02
ОЛСС	354,4 ± 28,7	268,9 ± 22,8	< 0,05
V _и	0,110 ± 0,009	0,079 ± 0,008	< 0,02
V _{и.ср.}	1,703 ± 0,172	2,299 ± 0,210	< 0,05

Примечание. Расшифровка сокращений и единицы измерения даны в тексте.

14601

Упорядник	Техред М.Моргентал	Коректор М. Куль
Замовлення 4139	Тираж Державне патентне відомство України, 254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8	Підписав
Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101		

