УКРАЇНА

ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 131937

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **11.02.2019**.

Заступник Міністра економічного розвитку і торгівлі України Ю.П. Бровченко

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ * ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596 *

(11) **131937**

(19) **UA**

(51) **МПК** (2018.01)
A61K 31/00
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

(21) Номер заявки: **u 2018 07637**

(22) Дата подання заявки: **09.07.2018**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.02.2019**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **11.02.2019, Бюл. № 3**

(72) Винахідники:
Мамонтова Тетяна Василівна, UA,
Бєлан Оксана Василівна, UA,
Кайдашев Ігор Петрович, UA,
Весніна Людмила Едуардівна, UA

(73) Власник:
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб корекції хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції при бронхіальній астмі на фоні ішемічної хвороби серця, що включає призначення патогенетичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до складу комплексного лікування вводять призначення піоглітазону в дозі 15 мг 1 раз на день впродовж 3 місяців, а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації та рівня системного запалення.

(11) **131937**

Державне підприємство
«Український інститут інтелектуальної власності»
(Укрпатент)

Оригіналом цього документа є електронний документ з відповідними реквізитами, у тому числі з накладеним електронним цифровим підписом уповноваженої особи Міністерства економічного розвитку і торгівлі України та сформованою позначкою часу.

Ідентифікатор електронного документа 2910060219.

Для отримання оригіналу документа необхідно:

1. Зайти до ІДС «Стан діловодства за заявками на винаходи та корисні моделі», яка розташована на сторінці http://base.uipv.org/searchInvStat/.

2. Виконати пошук за номером заявки.

3. У розділі «Документи Укрпатенту» поруч з реєстраційним номером документа натиснути кнопку «Завантажити оригінал» та ввести ідентифікатор електронного документа.

Ідентичний за документарною інформацією та реквізитами паперовий примірник цього документа містить 2 арк., які пронумеровані та прошиті металевими люверсами.

Уповноважена особа Укрпатенту І.Є. Матусевич

11.02.2019

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ
ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД 37508596

УКРАЇНА

(19) UA (11) 131937 (13) U

(51) МПК (2018.01)
A61K 31/00
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ЕКОНОМІЧНОГО РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2018 07637**

(22) Дата подання заявки: **09.07.2018**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **11.02.2019**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **11.02.2019, Бюл.№ 3**

(72) Винахідник(и):
Мамонтова Тетяна Василівна (UA),
Бєлан Оксана Василівна (UA),
Кайдашев Ігор Петрович (UA),
Весніна Людмила Едуардівна (UA)

(73) Власник(и):
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ",
вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ НА ФОНІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб корекції хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції при бронхіальній астмі на фоні ішемічної хвороби серця включає призначення патогенетичної терапії. При цьому, додатково до складу комплексного лікування вводять призначення піоглітазону в дозі 15 мг 1 раз на день впродовж 3 місяців, а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації та рівня системного запалення.

UA 131937 U

Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме до пульмонології та кардіології, і може бути використаний для профілактики та корекції ендотеліальної дисфункції (ЕД) при бронхіальній астмі (БА) на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС).

БА поєднане з ІХС є глобальною проблемою сучасної медицини, оскільки визначаються високі показники поширеності, смертності та інвалідизації серед українського населення. Однією з основи їх патогенетичних ланок коморбідної патології є ЕД, яка формується в умовах хронічного системного запалення. Встановлено, що ЕД виникає на самих ранніх стадіях формування БА, коли ще немає суттєвих змін показників вентиляційної функції, але має місце порушення адгезивних, антикоагуляційних, метаболічних та інших функцій, властивих інтактному ендотелію. ЕД виступає в якості дебюту судинних ускладнень, що може посилювати наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин при БА. Обумовлено це тим, що розташування ендотелію на межі циркулюючої крові і бронхоальвеолярного простору робить його найбільш вразливим до різних патогенних факторів (тютюнового диму, оксидантних полютантів і т. д.), здатних викликати пошкодження ендотеліоцитів (переважно у дрібних артеріолах та капілярах), наслідком чого є їх зміна фенотипової активності і втрата основних функцій Серцево-судинна система є найбільш вразливою і чутливою до кисневої недостатності, порушення метаболізму оксиду азоту та окислювального стресу, тому хронічна нестача кисню в міокарді може сприяти формуванню ЕД, дистрофії та ішемії міокарду. В той же час, ЕД є найбільш раннім етапом атерогенезу, відіграє провідну роль у прогресуванні судинних змін, у формуванні атероматозної бляшки, її дестабілізації, розвитку атеротромбозу. Проте, інколи основні труднощі в проблемі лікування коморбідної патології пов'язані з тим, що лікарями практичної ланки не враховується ключова роль даного патологічного процесу у розвитку метаболічних змін, а саме ЕД, яка є невід'ємною патогенетичною основою бронхо-легеневих та серцево-судинних ускладнень. Тому, особливо актуально стоїть проблема пошуку нових препаратів спрямованих на подолання хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з БА у сполученні з ІХС.

Корекція ЕД при поєднаній патології безумовно потребує пошуку новітніх методів та оптимізації вже існуючих засобів лікування. Серед фармакологічних засобів корекції ЕД найбільш відомою є дія статинів завдяки їх плейотропним ефектам та гіполіпідемічній дії [Reduction of stroke events with pravastatin: The ProspectivePravastatin Pooling (PPP) Project / Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F. [et al.] //Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 3.- P. 387-39]. Відомі способи лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС, що включає використання ІГКС за рахунок прояву протизапального впливу [Alfredo Chetta and Dario Olivieri Role of Inhaled Steroids in Vascular Airway Remodelling in Asthma and COPD //International Journal of Endocrinology Volume 2012, Article ID 397693, 6 pages Hanania NA, Chapman K.R., Kesten S: Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am.J Med 1995. 98(2):196-208.], блокаторів рецепторів ангіотензину та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту шляхом зниження вазоконстрикції завдяки перешкоджанню утворення ангіотензину II, зменшення активності вільно-радикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO [Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress /J.R. Sowers //N. Engl.J. Med. - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001]. β-блокаторів, діуретиків, антагоністів альдостерону, блокаторів кальцієвих каналів [Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary //European Heart Journal-2007. - Vol. 28(1) - P. 88-136.], проте їх вплив на ендотелій залишається недостатньо вивченим.

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі по суті і результату, що досягається, є спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця з використанням біологічно активної добавки, дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління [Пат. 112581 України, МПК A61K 36/704. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції лри ішемічній хворобі серця /Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Кайдашев І.П., Мамонтова Т.В., Боряк В.П., Весніна Л.Е.; заявник та власник патенту ВДНЗУ "УМСА". - № u201605772; заявл. 30.05.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.]. Він полягає у тому, що у курс лікування хворих з ІХС до базисної патогенетичної терапії (антиагреганти, нітрати, бета-блокатори та статини) включають біологічно активну речовину (БАР) ресвератрол у дозі 100 мг на добу, протягом двох місяців, а контроль за ефективністю здійснюють за допомогою визначення маркерів ЕД та системного запалення. У якості маркеру пошкодження ЕТ обрано вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочасточок (ЦЕМ) $CD32^+/CD40^+$ у периферичній крові шляхом проточної цитофлуометрії [Патент UA № 58648]. Для оцінки хронічного системного запалення визначали концентрацію фактору некрозу пухлини (TNFa) в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу. Також, оцінювали показники ліпідного профілю за вмістом загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ.

Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме до пульмонології та кардіології, і може бути використаний для профілактики та корекції ендотеліальної дисфункції (ЕД) при бронхіальній астмі (БА) на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС).

БА поєднане з ІХС є глобальною проблемою сучасної медицини, оскільки визначаються високі показники поширеності, смертності та інвалідизації серед українського населення. Однією з основи їх патогенетичних ланок коморбідної патології є ЕД, яка формується в умовах хронічного системного запалення. Встановлено, що ЕД виникає на самих ранніх стадіях формування БА, коли ще немає суттєвих змін показників вентиляційної функції, але має місце порушення адгезивних, антикоагуляційних, метаболічних та інших функцій, властивих інтактному ендотелію. ЕД виступає в якості дебюту судинних ускладнень, що може посилювати наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин при БА. Обумовлено це тим, що розташування ендотелію на межі циркулюючої крові і бронхоальвеолярного простору робить його найбільш вразливим до різних патогенних факторів (тютюнового диму, оксидантних полютантів і т. д.), здатних викликати пошкодження ендотеліоцитів (переважно у дрібних артеріолах та капілярах), наслідком чого є їх зміна фенотипової активності і втрата основних функцій Серцево-судинна система є найбільш вразливою і чутливою до кисневої недостатності, порушення метаболізму оксиду азоту та окислювального стресу, тому хронічна нестача кисню в міокарді може сприяти формуванню ЕД, дистрофії та ішемії міокарду. В той же час, ЕД є найбільш раннім етапом атерогенезу, відіграє провідну роль у прогресуванні судинних змін, у формуванні атероматозної бляшки, її дестабілізації, розвитку атеротромбозу. Проте, інколи основні труднощі в проблемі лікування коморбідної патології пов'язані з тим, що лікарями практичної ланки не враховується ключова роль даного патологічного процесу у розвитку метаболічних змін, а саме ЕД, яка є невід'ємною патогенетичною основою бронхо-легеневих та серцево-судинних ускладнень. Тому, особливо актуально стоїть проблема пошуку нових препаратів спрямованих на подолання хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з БА у сполученні з ІХС.

Корекція ЕД при поєднаній патології безумовно потребує пошуку новітніх методів та оптимізації вже існуючих засобів лікування. Серед фармакологічних засобів корекції ЕД найбільш відомою є дія статинів завдяки їх плейотропним ефектам та гіполіпідемічній дії [Reduction of stroke events with pravastatin: The ProspectivePravastatin Pooling (PPP) Project / Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F. [et al.] //Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 3.- P. 387-39]. Відомі способи лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС, що включає використання ІГКС за рахунок прояву протизапального впливу [Alfredo Chetta and Dario Olivieri Role of Inhaled Steroids in Vascular Airway Remodelling in Asthma and COPD //International Journal of Endocrinology Volume 2012, Article ID 397693, 6 pages Hanania NA, Chapman K.R., Kesten S: Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am.J Med 1995. 98(2):196-208.], блокаторів рецепторів ангіотензину та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту шляхом зниження вазоконстрикції завдяки перешкоджанню утворення ангіотензину II, зменшення активності вільно-радикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO [Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress /J.R. Sowers //N. Engl.J. Med. - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001]. β-блокаторів, діуретиків, антагоністів альдостерону, блокаторів кальцієвих каналів [Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary //European Heart Journal-2007. - Vol. 28(1) - P. 88-136.], проте їх вплив на ендотелій залишається недостатньо вивченим.

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі по суті і результату, що досягається, є спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця з використанням біологічно активної добавки, дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління [Пат. 112581 України, МПК A61K 36/704. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції лри ішемічній хворобі серця /Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Кайдашев І.П., Мамонтова Т.В., Боряк В.П., Весніна Л.Е.; заявник та власник патенту ВДНЗУ "УМСА". - № u201605772; заявл. 30.05.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.]. Він полягає у тому, що у курс лікування хворих з ІХС до базисної патогенетичної терапії (антиагреганти, нітрати, бета-блокатори та статини) включають біологічно активну речовину (БАР) ресвератрол у дозі 100 мг на добу, протягом двох місяців, а контроль за ефективністю здійснюють за допомогою визначення маркерів ЕД та системного запалення. У якості маркеру пошкодження ЕТ обрано вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочасточок (ЦЕМ) $CD32^{+}/CD40^{+}$ у периферичній крові шляхом проточної цитофлуометрії [Патент UA № 58648]. Для оцінки хронічного системного запалення визначали концентрацію фактору некрозу пухлини (TNFa) в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу. Також, оцінювали показники ліпідного профілю за вмістом загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ.

Запропонований спосіб належить до галузі медицини, а саме до пульмонології та кардіології, і може бути використаний для профілактики та корекції ендотеліальної дисфункції (ЕД) при бронхіальній астмі (БА) на фоні ішемічної хвороби серця (ІХС).

БА поєднане з ІХС є глобальною проблемою сучасної медицини, оскільки визначаються високі показники поширеності, смертності та інвалідизації серед українського населення. Однією з основи їх патогенетичних ланок коморбідної патології є ЕД, яка формується в умовах хронічного системного запалення. Встановлено, що ЕД виникає на самих ранніх стадіях формування БА, коли ще немає суттєвих змін показників вентиляційної функції, але має місце порушення адгезивних, антикоагуляційних, метаболічних та інших функцій, властивих інтактному ендотелію. ЕД виступає в якості дебюту судинних ускладнень, що може посилювати наростаючу дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин при БА. Обумовлено це тим, що розташування ендотелію на межі циркулюючої крові і бронхоальвеолярного простору робить його найбільш вразливим до різних патогенних факторів (тютюнового диму, оксидантних полютантів і т. д.), здатних викликати пошкодження ендотеліоцитів (переважно у дрібних артеріолах та капілярах), наслідком чого є їх зміна фенотипової активності і втрата основних функцій Серцево-судинна система є найбільш вразливою і чутливою до кисневої недостатності, порушення метаболізму оксиду азоту та окислювального стресу, тому хронічна нестача кисню в міокарді може сприяти формуванню ЕД, дистрофії та ішемії міокарду. В той же час, ЕД є найбільш раннім етапом атерогенезу, відіграє провідну роль у прогресуванні судинних змін, у формуванні атероматозної бляшки, її дестабілізації, розвитку атеротромбозу. Проте, інколи основні труднощі в проблемі лікування коморбідної патології пов'язані з тим, що лікарями практичної ланки не враховується ключова роль даного патологічного процесу у розвитку метаболічних змін, а саме ЕД, яка є невід'ємною патогенетичною основою бронхо-легеневих та серцево-судинних ускладнень. Тому, особливо актуально стоїть проблема пошуку нових препаратів спрямованих на подолання хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з БА у сполученні з ІХС.

Корекція ЕД при поєднаній патології безумовно потребує пошуку новітніх методів та оптимізації вже існуючих засобів лікування. Серед фармакологічних засобів корекції ЕД найбільш відомою є дія статинів завдяки їх плейотропним ефектам та гіполіпідемічній дії [Reduction of stroke events with pravastatin: The ProspectivePravastatin Pooling (PPP) Project / Byington R.P., Davis B.R., Plehn J.F. [et al.] //Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 3.- P. 387-39]. Відомі способи лікування хворих на БА у поєднанні з ІХС, що включає використання ІГКС за рахунок прояву протизапального впливу [Alfredo Chetta and Dario Olivieri Role of Inhaled Steroids in Vascular Airway Remodelling in Asthma and COPD //International Journal of Endocrinology Volume 2012, Article ID 397693, 6 pages Hanania NA, Chapman K.R., Kesten S: Adverse effects of inhaled corticosteroids. Am.J Med 1995. 98(2):196-208.], блокаторів рецепторів ангіотензину та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту шляхом зниження вазоконстрикції завдяки перешкоджанню утворення ангіотензину II, зменшення активності вільно-радикального окислення, збільшення рівня брадикініну, який індукує утворення NO [Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress /J.R. Sowers //N. Engl.J. Med. - 2002. - Vol. 346, № 25. - P. 1999-2001]. β-блокаторів, діуретиків, антагоністів альдостерону, блокаторів кальцієвих каналів [Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary //European Heart Journal-2007. - Vol. 28(1) - P. 88-136.], проте їх вплив на ендотелій залишається недостатньо вивченим.

Найбільш близьким до запропонованої корисної моделі по суті і результату, що досягається, є спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця з використанням біологічно активної добавки, дотримання дієти, дозованих фізичних навантажень та припинення паління [Пат. 112581 України, МПК A61K 36/704. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця /Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Кайдашев І.П., Мамонтова Т.В., Боряк В.П., Весніна Л.Е.; заявник та власник патенту ВДНЗУ "УМСА". - № u201605772; заявл. 30.05.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24.]. Він полягає у тому, що у курс лікування хворих з ІХС до базисної патогенетичної терапії (антиагреганти, нітрати, бета-блокатори та статини) включають біологічно активну речовину (БАР) ресвератрол у дозі 100 мг на добу, протягом двох місяців, а контроль за ефективністю здійснюють за допомогою визначення маркерів ЕД та системного запалення. У якості маркеру пошкодження ЕТ обрано вміст циркулюючих ендотеліальних мікрочасточок (ЦЕМ) $CD32^+/CD40^+$ у периферичній крові шляхом проточної цитофлуометрії [Патент UA № 58648]. Для оцінки хронічного системного запалення визначали концентрацію фактору некрозу пухлини (TNFa) в сироватці крові шляхом імуноферментного аналізу. Також, оцінювали показники ліпідного профілю за вмістом загального ХС, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ.

Недоліком цього способу є відсутність верифікації дози діючої речовини та чіткої хімічної ідентифікації усіх компонентів БАР, а також недостатня направленість лікувальних заходів на компоненти патогенезу БА на фоні ІХС, зокрема ендотеліальну дисфункцію, що може бути підґрунтям для допоміжної протизапальної і ендотеліопротективної терапії. Окрім того, прийом запропонованої БАР не дозволяє коригувати прогресуюче зниження функціональної активності легень і посилення атеросклерозу, зменшення симптоматичних проявів, кількості і тяжкості загострень.

В основу корисної моделі поставлена задача створити спосіб корекції ендотеліальної дисфункції при БА на фоні ІХС, шляхом удосконалення відомого за рахунок включення у курс базисної комплексної терапії піоглітазону, що призвело б до зниження рівня системного запалення, нормалізації функціонування ендотелію, глікемії та ліпідного обміну, забезпечуючи надійний метаболічний контроль, корекцію ризику бронхолегеневих та кардіоваскулярних ускладнень, покращення клінічного перебігу захворювання.

Поставлена задача вирішується шляхом розробки способу корекції хронічного ендотеліальної дисфункції при БА на фоні ІХС, що включає призначення патогенетичної терапії, який відрізняється тим, що як лікарський препарат призначають піоглітазон (Піоглар, Ранбаксі, Індія) у дозі 15 мг 1 раз в день на фоні базисної терапії (інгаляційні глюкокортикоїди (ІГКС) в комбінації з інгаляційними β2-агоністами тривалої дії (ІБАДД), амлодипін, аторвастатин, ацетилсаліцилову кислоту, ізосорбіду динітрат), а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників рівня системного запалення, показників вуглеводного та ліпідного обмінів, ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації.

Спосіб здійснюється таким чином.

Всім хворим після верифікації діагнозу БА у поєднанні з ІХС призначають піоглітазон (Піоглар, Ранбаксі, Індія) у дозі 15 мг 1 раз в день, включаючи базисну терапію, з наступною оцінкою результатів клініко-лабораторного обстеження через 3 місяці - контроль ефективності.

Для досягнення заявлено результату здійснено наступний об'єм заходів. Проведено обстеження 50 осіб обох статей у віці 40-75 років, які страждали БА у поєднанні з ІХС. Діагноз БА виставляли на підставі критеріїв Глобальної стратегії лікування і профілактики БА (GINA, перегляду 2009-2014 р.) [Global Initiative for Asthma ((UNA). Global strategy for asthma management and prevention (updated 2009, 2012).]. ІХС діагностували у пацієнтів з наявністю стенокардії напруги I-IV ФК за класифікацією Канадської асоціації кардіологів і явищ недостатності кровообігу відповідно до класифікації NYHA. Перед початком клінічного спостереження всі хворі отримували загальноприйняте лікування і проходили скринінгове обстеження для верифікації діагнозів БА та ІХС. Після чого їм призначали стандартний комплекс медикаментозної терапії: ІГКС в низьких, середніх або високих дозах в залежності від тяжкості перебігу БА в комбінації з інгаляційними β2-агоністами тривалої дії (ІБАДД), амлодипін 5 мг 1 раз на день, аторвастатин 10 мг 1 раз на день, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг 1 раз на день, ізосорбіду динітрат 20 мг 2 рази на день. У перший день дослідження були взяті зразки крові і проведено клінічне обстеження, після чого пацієнти були рандомізовані і розділені на 2 групи: групу порівняння, яка продовжувала отримувати тільки стандартну терапію, і основну групу, де в комплексну терапію був доданий піоглітазон (Піоглар, Ранбаксі, Індія) в дозі 15 мг 1 раз на день. Повторне обстеження проводилося через 3 місяці.

Проведено оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали за допомогою спірометрії (спірограф Кардіоплюс, Україна) з бронходилатаційним тестом (сальбутамолом) за критеріями ATS і ERS. У пацієнтів реєстрували електрокардіограму (ЕКГ) і показники АТ, проводили велоергометрію (ВЕМ).

Оцінку функції ендотелію проведено за методикою, запропонованою Celermajer D.S. і співавторами (1994) [Celermajer D.S., Sorensen K.H., Gooch V.M... Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.] на УЗ - сканері Ultima PA expert (Родмена, Україна). Визначали ендотелійнезлежну вазодилатацію (ЕЗВД) за допомогою проби з реактивною гіперемією (РГ) та ендотелійнезлежну вазодилатацію (ЕНЗВД) за допомогою проби з нітрогліцерином (НГ), оцінювали зміни діаметра (показник Δ%) плечової артерії (ПА). Обсяг лабораторних досліджень включав визначення маркерів системного запалення - високочутливого С-реактивного білка (вч-СРБ; "DRG", США).

Запропонований спосіб дозволяє за допомогою введення до складу комплексної терапії піоглітазону підвищити ефективність лікування за рахунок покращення клінічного перебігу захворювань, підвищення рівня контролю за їх перебігом, зниження рівня системного запалення і покращення функціональної активності ендотелію.

Технічний результат досягають завдяки проведенню комплексного лікування з додатковим введенням піоглітазону за запропонованою схемою.

За даними таблиці 1 видно, що стандартна терапія призвела до стабілізації основних показників: не змінювалися достовірно показники частоти дихальних рухів (ЧДД), функції зовнішнього дихання, не змінювалися показники АТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Прийом піоглітазону на фоні комплексної терапії сприяв достовірному зменшенню ЧДД, систолічного та діастолічного артеріального тиску ($p < 0,01$), збільшився обсяг форсованого видиху за 1 секунду ($p < 0,02$).

У процесі аналізу скарг при лікуванні пацієнтів виявлено (табл. 2), що при прийомі стандартної терапії відзначено достовірне зменшення частоти нападів БА і частоти застосування сальбутамолу в тиждень до 1 разу на тиждень ($p < 0,01$), однак збільшення у пацієнтів частоти нападів БА і частоти застосування сальбутамолу від 2 до 3 разів на тиждень, вночі в місяць, тривалості ангінозних нападів до 7-10 хвилин ($p < 0,05$). Додавання до стандартної терапії піоглітазону призводило до статистично вірогідного зменшення кількості пацієнтів з частотою нападів БА і застосуванням сальбутамолу від 6 і більше разів на тиждень ($p < 0,05$), частотою нападів БА, що призупинялися сальбутамолом вночі від 7 і більше разів на місяць ($p < 0,05$), суб'єктивної оцінки виразності і тривалості больового синдрому, частоти максимальної кількості ангінозних нападів в день ($p < 0,05$) і кількості прийнятого нітрогліцерину ($p < 0,05$) з тенденцією до збільшення частоти мінімальної кількості ангінозних нападів в день ($p < 0,05$).

Стандартна терапія призвела до стабілізації всіх показників функціональної активності ендотелію (табл. 2). Введення до стандартної терапії піоглітазону призводило до статистично достовірного збільшення показників ендотелійзалежної (максимальної лінійної швидкості кровотоку (ТАМХ) після проби з РГ, індексу реактивності (IP) і Δ% діаметра ПА) і ендотелійнезалежної вазодилатації (IP і Δ% діаметр ПА). При цьому, в основній групі при порівнянні з групою порівняння у пацієнтів достовірно збільшилися показники ЕЗВД (діаметр ПА після проби з РГ ($p < 0,01$), IP ($p < 0,001$), А% діаметра ПА ($p < 0,001$)) і ЕНВД (діаметр ПА після проби з НГ ($p < 0,01$), IP ($p < 0,001$), Δ% діаметра ПА ($p < 0,001$)), але знизилися показники ТАМХ після проби з НГ ($p < 0,05$).

При прийомі стандартної терапії встановлено достовірне зниження рівня показника системного запалення вч-СРБ в 5,25 раз ($p < 0,001$) та впри прийомі піоглітазону в 3,1 рази ($p < 0,001$), рівня загального холестерину в 1,1 рази ($p < 0,02$). Приклади використання способу.

Приклад 1. Хвора В., 53 роки, діагноз: Бронхіальна астма, персистуючий перебіг - важкого ступеню. ІХС: стенокардія напруги ФК II (другий), дифузний кардіосклероз, СН I ФК II по NYHA.

Об'єктивно: ЧДР 18 за 1 хвилину. В легенях аускультативно дихання жорстке, поодинокі сухі свистячі хрипи. Пульс 77 ударів за хвилину ритмічний, задовільного наповнення та напруження. АТ 130/80 мм рт ст. Cor-серцева діяльність ритмічна, тони звучні, ЧСС 77 уд./хв. При ультразвуковому дослідженні стану ендотелію виявлена ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна дисфункція.

Проведене лікування інгаляційним глюкокортикостероїдом в комбінації з pV агоністом тривалої дії, антагоністом кальцію, статином, нітратом, антитромбоцитарним препаратом та піоглітазоном зменшило бронхіальну обструкцію, значно покращило функціональний стан ендотелію, рівень системного запалення та клінічні прояви БА і ІХС. Об'єктивно: ЧДР 17 за 1 хвилину. В легенях аускультативно дихання жорстке. Пульс 75 ударів за хвилину ритмічний, задовільного наповнення та напруження АТ 120/80 мм рт. ст. Cor-серцева діяльність ритмічна, тони звучні, ЧСС 75 уд./хв. В динаміці через 3 місяці рівень вч-СРП зменшився з 12,6 мг/л до 0,8 мг/л, збільшились $ОФВ_1$ з 57 % до 70 %, індекс Тіффно з 66 до 72, ЕЗВД з 2,43 % до 6,67 % та IP з 1,00 до 1,06 під час проби РГ, ЕНВД з 10,73 % до 12,23 % та IP з 1,00 до 1,08 під час проби з нітрогліцерином.

Приклад 2. Хворий К., 53 роки, діагноз: Бронхіальна астма, персистуючий перебіг середнього ступеню. ІХС: стенокардія напруги ФК I (другий), дифузний кардіосклероз, СН 0 ФК 0 по NYHA.

Об'єктивно: ЧДР 17 за 1 хвилину. В леґенях аускультативно дихання жорстке, поодинокі сухі свистячі хрипи. Пульс 77 ударів за хвилину ритмічний, задовільного наповнення та напруження. АТ 130/85 мм рт ст. Cor-серцева діяльність ритмічна, тони звучні, ЧСС 64 уд./хв. При ультразвуковому дослідженні стану ендотелію виявлена ендотелійзалежна та ендотелійнезалежна дисфункція.

Проведене лікування інгаляційним глюкокортикостероїдом в комбінації з β_2-агоністом тривалої дії, антагоністом кальцію, статином, нітратом, антитромбоцитарним препаратом суттєво не вплинуло на бронхіальну обструкцію, функціональний стан ендотелію, рівень

системного запалення та клінічні прояви БА і ІХС. Об'єктивно: ЧДР 17 за 1 хвилину. В легенях аускультативно дихання жорстке. Пульс 62 ударів за хвилину ритмічний, задовільного наповнення та напруження. АТ 135/90 мм рт. ст. Cor-серцева діяльність ритмічна, тони звучні, ЧСС 62 уд./хв. В динаміці через 3 місяці зменшився рівень вч-СРП з 2,1 мг/л до 1,2 мг/л, $ОФВ_1$ з 65 % до 61 %, індекс Тіффно з 66 до 62, ЕНВД з 8,57 % до 8,43 % та ІР з 1,00 до 0,99 під час проби з нітрогліцерином, ЕЗВД з 3,25 % до 3,2 %, ІР збільшився з 0,96 до 0,97 під час проби РГ.

Позитивний результат заявленого способу полягає у підвищенні ефективності лікування за рахунок покращення клінічного перебігу захворювань, підвищення рівня контролю над їх перебігом, покращення функціональної активності ендотелію та зниження рівня системного запалення. Запропоноване лікування з введенням до комплексу стандартної терапії піоглітазону дозволяє підвищити ефективність лікування, попередити розвиток хронічного запалення та ендотеліальної дисфункції.

Таблиця 1

Аналіз скарг хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця при лікуванні піоглітазоном

Показник		Група порівняння (n=25)			Група основна (n=25)		
		До лікування (%)	Після лікування (%)	Достовірність (p_1)	До лікування (%)	Після лікування (%)	Достовірність (p_2)
Частота нападів бронхіальної астми і застосування сальбутамола в тиждень	0-1	10 (40)	2 (8)	<0,01	10 (40)	13 (52)	>0,05
	2-3	0	7 (28)		3 (12)	6 (24)	>0,05
	4-5	0	2 (8)		1 (4)	2 (8)	>0,05
	6 і більше	15 (60)	14 (56)	>0,05	11 (44)	4 (16)	<0,05
Суб'єктивна оцінка болі в серці	помірна	18 (72)	15 (60)	>0,05	16 (64)	22 (88)	<0,05
	виражена	7 (28)	10 (40)	>0,05	9 (36)	3 (12)	<0,05
Тривалість больового нападу, хвилин	3-5	7 (28)	3 (12)	>0,05	5 (20)	17 (68)	<0,01
	5-7	14 (56)	13 (52)	>0,05	15 (60)	7 (28)	<0,01
	7-10	4 (16)	9 (36)	<0,05	5 (20)	1 (4)	<0,05
Частота ангінозних нападів в день	0-1	0	0	-	0	8 (32)	
	1-2	6 (24)	5 (20)	>0,05	8 (32)	13 (52)	>0,05
	2-3	10 (40)	8 (32)	>0,05	12 (48)	5 (20)	<0,05
	3-4	5 (20)	7 (28)	>0,05	5(20)	1 (4)	<0,05
Частота серцевих скорочень		71,52±2,16	72,6±1,87	>0,5	72,84±2,32	69,36±2,06	>0,5
Частота дихальних рухів		17,40±0,26	17,76±0,01	>0,5	17,20±0,17	16,88±0,13	>0,5
Спірографія	об'єм форсованого видоху за 1 секунду, %	69,00±4,46	59,64±3,86	>0,5	72,92±4,33	74,56±3,96	>0,5
	індекс Тіффно	77,56±2,70	76,48±3,83	>0,5	82,56±3,41	86,04±3,86	>0,5
	бронходилатаційний тест, %	20,16±2,14	20,08±1,83	>0,5	17,26±1,99	13,88±1,36	>0,5

Примітка в табл. p_1 - порівняння до і після лікування в групі порівняння, p_2 - порівняння до і після лікування в групі спостереження.

Таблиця 2

Показники функціональної активності ендотелію у хворих у хворих на бронхіальну астму на фоні ішемічної хвороби серця при лікуванні піоглітазоном

Показник		Група порівняння (n=25)			Група основна(n=25)		
		До лікування (%)	Після лікування (%)	Достовірність (p_1)	До лікування (%)	Після лікування (%)	Достовірність (p_2)
Ендотелій-залежна вазодилатація (проба с РГ)	IP	0,95±0,01	0,95±0,01	0,5	0,96±0,01	1,07±0,01	0,001
	Δ% діаметр ПА	3,08±0,21	2,82±0,24	0,5	3,51±0,15	6,2±0,17	0,001
Ендотелій-незажна вазодилатація (проба з НГ)	IP	0,96±0,01	0,95±0,01	0,5	0,95±0,01	1,09±0,01	0,001
	Δ% діаметр ПА	9,86±0,21	9,23±0,24	0,5	9,59±0,27	12,2±0,34	0,001
вч-СРБ, пг/мл		8,92±1,21	1,7±0, 35	0,001	10,07±1,25	3,28±0,97	0,001

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції хронічного системного запалення та ендотеліальної дисфункції при бронхіальній астмі на фоні ішемічної хвороби серця, що включає призначення патогенетичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до складу комплексного лікування вводять призначення піоглітазону в дозі 15 мг 1 раз на день впродовж 3 місяців, а контроль за ефективністю здійснюється за допомогою визначення показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації та рівня системного запалення.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601