



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112751** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 11/00
A61P 19/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2016 07269</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.07.2016</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24</p>	<p>(72) Винахідник(и): Хайменова Галина Сергіївна (UA), Ждан В'ячеслав Миколайович (UA), Бабаніна Марина Юріївна (UA), Ткаченко Максим Васильович (UA), Волченко Григорій Вілійович (UA), Іваницький Ігор Валерійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ОСТЕОАРТРИТОМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом включає застосування нестероїдного протизапального препарату. Як препарат застосовується "Ереспал" (фенспірид гідрохлориду) по 80 мг 2 рази на добу, через кожні 12 годин, за 30 хвилин до прийому їжі, достатнього для одержання позитивного ефекту.

UA 112751 U

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) на сьогодні є одним із найпоширеніших захворювань людини, яким за даними ВООЗ уражено 0,8% населення планети (Глобальная стратегия: диагностика, лечение и профилактика хронической обструктивной болезни легких // Доклад рабочей группы Национального Института Сердца, Легких и Крови и ВОЗ, 2014).

5 Коморбідності ХОЗЛ із іншими захворюваннями належить важливе значення при підборі терапії. Супутні захворювання змінюють перебіг ХОЗЛ, спостерігається розвиток системних ефектів захворювання, таких як прогресуюча кахексія, вторинна анемія, системне запалення, системний остеопороз (Garcia-Olmos L. Comorbidity in patients with COPD in family practice / L. Garcia-Olmos, A. Alberquilla, V. Ayala et al. // BMC Fam Pract, 2013. - Jan 16; 14:11).

10 Останній, поряд із системним запаленням, може бути несприятливим предиктором розвитку остеоартриту (ОА).

Найбільш небезпечним станом при ХОЗЛ є інфекційне загострення, яке значно погіршує якість життя хворого, потребує збільшення обсягу визначених базисних засобів, погіршує прогноз захворювання. Цитокіни, простагландини і лейкотрієни є важливими учасниками місцевого та системного запалення. Оцінка виразності запалення може проводитися за динамікою концентрації інтерлейкіну-1 (IL-1 β). Інтерлейкін-1 β виконує ряд функцій в імунній системі: ініціює і регулює імунні процеси, бере участь у розвитку гострого і хронічного запалення, в кістковій резорбції (Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // Н.Э. Блюм / Русский медицинский журнал, 2006. - №22. - С. 1620-1621).

20 Системному низькоінтенсивному запаленню при ОА приділяється суттєве значення. Цитокінний механізм є учасником будь-якого запалення, в тому числі і при ОА (Багірова Г.Г. Остеоартрит: современный взгляд на проблему / Г.Г. Багірова, О.Ю. Майко, О.В. Попова // Учебное пособие для студентов VI курса лечебного факультета, врачей общей практики, интернов - М., 2013. - 178 с.).

Проте, вміст IL-1, зокрема IL-1 β , є недостатньо вивченим не тільки при загостренні ХОЗЛ, але і при загостренні ХОЗЛ у поєднанні з ОА.

Лікування при ХОЗЛ здійснюється із використанням комплексу базисних засобів, рекомендованих існуючими протоколами (Наказ МОЗ України № 555 від 30.10.2013 р., зі змінами від 16.04.2014 №270) із переважно місцевою дією у трахеобронхіальному дереві. При ОА застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), хондропротектори, місцеве лікування тощо. НПЗП є інгібіторами циклооксигенази-2. Ось чому пошук та розробка методів лікування поєданого перебігу ХОЗЛ та ОА з урахуванням додаткового впливу на всі механізми, що підтримують запалення, є актуальним.

35 На сьогоднішній день інформації та даних щодо лікування хворих на ХОЗЛ з сумісним ОА дуже мало, що і надає даному методу великої актуальності.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування констеляції остеоартрит і хронічне обструктивне захворювання легень Montuschi P., Macagno F., Parente P. et al. (Effects of cyclooxygenase inhibition on exhaled eicosanoids in patients with COPD. Thorax 2015; 60: 827-833), що включає призначення нестероїдного протизапального засобу - ібупрофену.

40 На нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) при ХОЗЛ також покладали певні надії. Роль їх при захворюваннях системи сполучної тканини з суглобовим синдромом важко переоцінити. Однак НПЗП не ввійшли в рекомендації з лікування ХОЗЛ. Доведено, що вплив тютюнового диму на тлі прийому ібупрофену призводить до великих змін в легенях. Пригнічення циклооксигеназного шляху призводить до посилення шкідливої дії тютюнового диму на легені. Цей неселективний ЦОГ-інгібітор приводив до зниження вмісту простагландину ПГЕ2 в конденсаті повітря, що видихається у хворих на ХОЗЛ, тоді, як відомо, що ПГЕ2 грає важливу протизапальну і бронхопротективну роль, розслаблює гладку мускулатуру бронхів. Однак відомий спосіб лікування, застосування НПЗП у хворих на ХОЗЛ призводить до збільшення ймовірності розвитку раку легень (Патент 23734 UA, МПК G01N 33/50, G01N 33/48. Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан; заявник та патентовласник: Дніпропетровська державна медична академія; Патент № U200613104; заявл. 11.12.06; Опубл. 11.06.07, Бюл. №8. 10 с.); (Рак в Україні, 2011-2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. національного канцер-реєстру України. № 14. - К., 2013. - 12 с.).

55 Пошук нових оригінальних препаратів для контролю над запаленням ведеться досить давно. Було доведено протиалергічний і кортикосекреторний ефекти препарату гідрохлориду 8-(2-фенілетил)-1-оксу-3,8-діазаспіро-декану-2, найменуванням цієї молекули став «Ереспал» (фенспірид гідрохлориду) (ТМ «Ереспал», Франція). Застосування орально і внутрішньом'язово достовірно поліпшує ЖЕЛ, ОФВ1 і залишкового обсягу. Доведено

позитивний вплив фенспірид на бронхіальну прохідність. На особливу увагу заслуговують роботи Є.І. Шмельова і співавторів, в яких була показана більш висока протизапальна активність фенспірида в порівнянні з ІГКС (Шмелев Е.І., Овчаренко С.І., Цой А.Н. и др. Эффективность фенспирида («Эреспала») у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2011; 5:93 - С. 101-105).

Тому при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з остеоартритом необхідно особливо обережно та ретельно підбирати протизапальну терапію для цієї категорії пацієнтів з урахуванням можливих побічних реакцій вказаної групи препаратів.

В основу корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом шляхом удосконалення відомого, досягти підбору лікувального засобу з урахуванням патогенетичних механізмів поєднаної патології органів дихання та опорно-рухового апарата з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією, забезпечити максимальний лікувальний ефект з мінімальними побічними явищами та підвищення ступеня ефективності лікування.

Поставлену задачу вирішують створенням способу лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом, що включає застосування нестероїдного протизапального препарату, який відрізняється тим, що як препарат застосовується «Ереспал» по 80 мг 2 рази на добу, через кожні 12 годин, за 30 хвилин до прийому їжі, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Фенспірид гідрохлориду має антибронхоконстрикторні і протизапальні властивості, зумовленими взаємодією кількох пов'язаних механізмів:

- блокування H_1 -гістамінових рецепторів і спазмолітичну дію на гладку мускулатуру бронхів;
- протизапальну дію, яка є результатом зменшення продукції різних прозапальних факторів (цитокінів, фактора некрозу пухлини- α , похідних арахідонової кислоти, простагландинів, лейкотриєнів, тромбоксану, вільних радикалів), деякі з яких також надають бронхоконстрикторну дію;

- блокування α_1 -блокаторів, які стимулюють секрецію в'язкого слизу.

Зменшуючи активність фосфоліпази A2, фенспірид знижує синтез простагландинів, тромбоксанів і лейкотриєнів - основних прозапальних білків, що ініціюють судинну фазу запалення; запобігає скороченню гладкої мускулатури бронхів, що викликається дією цих агентів. Доведено, що лейкотриєни є ще і хемоаттрактанти для еозинофілів і нейтрофілів, які грають величезну роль в процесі запалення. Нейтрофіли здатні виробляти протеолітичні ферменти і оксиданти, які ушкоджують паренхіму легень і інактивують інгібітори протеїназ, що призводить до руйнування еластичної тканини легень. У свою чергу, білки, які утворюються при руйнуванні еластину, колагену та інших компонентів інтерстицію легень, привертають нові нейтрофіли, які підтримують коло пошкодження, сприяють хронізації процесу і призводять до формування необоротних змін.

Крім того, «Ереспал» знижує продукцію і обсяг секреції муцину за рахунок зменшення гіперплазії келихоподібних клітин, що позитивно відбивається на властивостях мокротиння у хворих з респіраторними захворюваннями.

Експериментальні дослідження *in vitro* показали, що «Ереспал» має додаткові протизапальні механізми, що включають регулювання інших медіаторів запалення, у тому числі таких, як прозапальні цитокіни і гістамін. Показано, що фенспірид здатний блокувати H_1 -гістамінові рецептори, надаючи протинабрякову дію, і α_1 -адренорецептори, тому випадки передозування препарату можуть призвести до зниження артеріального тиску.

Препарат найбільшою мірою інгібує фактор некрозу пухлини (TNF- α) і знижує міграцію клітин запалення за рахунок зменшення утворення факторів хемотаксису. Таким чином, протизапальний механізм дії «Ереспал» складається зі зниження активності метаболізму арахідонової кислоти, блокування H_1 -гістамінових і α_1 -адренергічних рецепторів, зниження секреції бокаловидних клітин, зменшення утворення TNF- α та інших медіаторів запалення, придушення міграції ефекторних запальних клітин.

Максимальна концентрація в плазмі крові досягається в середньому через 6 годин після перорального застосування. $T_{1/2}$ 12 ч. «Ереспал» виводиться з організму переважно з сечею.

Запропонований спосіб здійснюється наступним чином.

Після проведення всебічного обстеження: оцінки загального стану, лабораторні показники (загально-клінічний та біохімічний аналіз крові), використання опитувальників SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status), опитувальник госпіталю святого Георгія (SGRQ), суглобового індексу Річі, вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індексу Lequesne, WOMAC (Western Ontario and McMaster University), спірограми, рентгенологічного дослідження легень і суглобів, призначають «Ереспал» 80 мг 2 рази на добу,

через кожні 12 годин, за 30 хвилин до прийому їжі, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Приклад. Хворий П., 60 років, звернувся на кафедру сімейної медицини і терапії ВДНЗУ «УМСА», що знаходиться на базі пульмонологічного та ревматологічного відділення Полтавської обласної лікарні ім. М. В. Скліфосовського зі скаргами на задишку змішаного характеру при фізичному навантаженні, періодичний кашель з незначною кількістю слизового харкотиння, підвищення температури тіла до 37,3 °С, біль у кульшових та тазостегнових суглобах, скутість, набряк нижніх кінцівок, загальну слабкість.

Об'єктивно: загальний стан хворого середньої важкості, температура тіла 37.2 С°. Шкіра звичайного кольору. Легкий ціаноз губ. Набряки нижніх кінцівок. Припухлість кульшових та тазостегнових суглобів. Дихання через ніс вільне. ЧДР 22/хв. У легенях перкуторно легеневий звук, при аускультатії жорстке дихання над всією поверхнею легень з поодинокими сухими хрипами на видиху. Пульс 78/хв., ритмічний, АТ 150/90 мм. рт. ст. При перкусії відносні межі серця: ліва зміщена на 1,5 см вліво від лівої середньо-ключичної лінії, права - по правому краю грудни в 4-му міжребер'ї, верхня - III міжребер'я. Діяльність серця правильна, тони ритмічні, ослаблені. Шумів немає. Живіт м'який, безболісний.

Були проведені клініко-діагностичні обстеження.

Загальний аналіз крові: Нb - 130 г/л, КП - 0,86, лейкоцити - 12×10^9 , ШОЕ - 35 мм/год. Загальний аналіз сечі без патології. Аналіз харкотиння: сіра, в'язка. Лейкоцити - 10-20 в полі зору, еритроцити 0-1 в полі зору. Мікобактерії не виявлені. Гриби помірно, змішана флора. Спірограма: ОФV₁ 70 %, індекс Тифно 65 %. Рентгенографія ОГК: на фоні підвищеної пневматизації легеневої паренхіми визначаються деформації легеневого малюнку. Корені розширені. Тінь серця розширена в поперечнику.

На рентгенограмі колінних суглобів зліва визначається кістковий анкілоз, праворуч помірно виражені прояви деформуючого артрозу у вигляді звуження суглобової щілини.

Висновок: деформуючий артроз колінних суглобів II ст.

ЕКГ: ритм синусів, частота серцевих скорочень (ЧСС) 78/хв., нормальна електрична вісь серця.

Діагноз після проведеного обстеження: ХОЗЛ, II стадія, середньотяжкий перебіг з бронхоспастичним синдромом, фаза загострення, група С. Пневмосклероз. ДН II. Остеоартрит колінних суглобів, СФН II ст.

Хворому призначено лікування запропонованим способом лікування хронічного обструктивного захворювання у поєднанні з остеоартритом: призначають «Ереспал» 80 мг 2 рази на добу, через кожні 12 годин, за 30 хвилин до прийому їжі, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво поліпшилися, зникла температура, зменшились задишка та кашель, перестав турбувати біль в суглобах, зникли набряки.

При повторному лабораторному обстеженні після завершення лікування була встановлена нормалізація показників периферичної крові, показників функції зовнішнього дихання та даних опитувальних анкет.

Лікування хворих з поєднаною патологією вимагає більш прискіпливої оцінки ступеня безпечності та ефективності того чи іншого препарату або ж їх комбінацій.

Запропонованим способом лікування хронічного обструктивного захворювання у поєднанні з остеоартритом було проліковано 40 хворих віком 45-59 років (середній вік 52,3±2,5 років) із яких жінки склали переважну більшість (37). Хворі страждали на ХОЗЛ II та III стадій середньотяжкого перебігу в фазі нестійкої ремісії і в анамнезі мали супутній ОА середня тривалість якого складала 8,6±1,7 років.

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 30.10.2013 р., зі змінами від 16.04.2014 та GOLD 2014. ОА на підставі критеріїв Американської ревматологічної асоціації.

Критеріями виключення з дослідження були бронхіальна астма, серцева недостатність III функціонального класу і вище, ниркова недостатність, ІХС, вади серця, вторинна гіпертензія.

Усім хворим на початку та наприкінці дослідження проводили загальноклінічні обстеження, оцінювали біохімічні показники, результати визначення якості життя (опитувальники SF-36, госпіталь святого Георгія (SGRQ), суглобового індексу Річі, вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), індексу Lequesne, WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Визначення ІL-ІP в сироватці крові досліджених хворих проводилось методом імуноферментного аналізу. Динамічне спостереження за показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД): життєва ємність легенів (ЖЕЛ) та об'єм форсованого видиху за одну (ОФV₁)

проводили за допомогою комп'ютерного спірографа з записом петлі «потік-об'єм» (спірограф «Spirobank» (MIR, Італія).

Хворим проводили рентгенологічне дослідження легень і суглобів.

Усім пацієнтам призначали лікування запропонованим способом лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом, призначали «Ереспал» 80 мг 2 рази на добу, через кожні 12 годин, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Тривалість спостереження складала 3 місяців.

Отримані результати порівнювали з використанням методу варіаційної статистики, достовірність різниці показників оцінювали за критеріями Стьюдента та Хі-квадрат.

Після 3 місяців патогенетичної терапії запропонованим способом лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом відзначено позитивний клінічний ефект: зменшилась інтенсивність задишки, у більшості була відсутня, кашель не турбував, зниження частоти та інтенсивності суглобового болю, відчуття «важкості» в кінцівках, числа скваності, а також підвищення працездатності. Як правило, хворі добре переносили призначену терапію, кількість побічних реакцій була незначною.

Так, у одного пацієнта на 2-й день відмічалось почервоніння обличчя і незначна тахікардія. Цей прояв ми розцінили як допустимий для даного препарату, яке не потребувало відміни «Ереспал», лише корекції його дози - зменшення до 120 мг на добу в два прийоми.

Рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у пацієнтів при госпіталізації становив (53,4 ± 3,9%), тест на зворотність бронхіальної обструкції в тесті з бронхолітиком перед лікуванням надав результат (2,9±0,3) %, сатурація кисню - (92,3± 2,4) %.

Концентрація IL-1β в сироватці крові в осіб основної групи була незначно вищою за аналогічну у осіб контрольної групи. Між вмістом IL-1β у сироватці крові хворих із ХОЗЛ, поєднаним із ОА, та значеннями їх ОФВ₁ був наявним міцний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,812$; $p < 0,05$), що вказувало на тісний зв'язок маркерів запалення із станом бронхіальної прохідності. Перед випискою із стаціонару у всіх пацієнтів покращився загальний стан - зменшилась задишка, епізоди виникнення задухи, зменшилася виразність кашлю, кількість мокротиння у пацієнтів, яке стало слизово-гнійним або слизовим.

ОФВ₁ перед випискою у пацієнтів основної групи став дорівнювати 65,6±5,2%, у контрольної 58,1±3,9 %, зворотність бронхіальної обструкції в обох групах дещо підвищилася: в основній до 4,5±0,7 %, в контрольній до 3,8±0,5 %.

Після курсу терапії у пацієнтів контрольної групи рівень IL-1β знизився у 1,7 разу ($p < 0,01$). Після проведення лікування із додаванням до базисних засобів «Ереспал» в осіб основної групи це зниження було більш значущим - у 2,9 разу ($p < 0,001$). Зменшення концентрації інших медіаторів запалення під впливом вказаних препаратів спостерігалось і в інших дослідженнях. Очевидно, плеєтропний протизапальний ефект «Ереспал» забезпечив і зниження продукції IL-1β. Міцний негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,812$; $p < 0,05$) між вмістом IL-1β у сироватці крові хворих основної групи, та значеннями їх ОФВ₁, який був наявним до лікування, після лікування став середньонегативним у хворих основної групи ($r = -0,681$; $p < 0,05$) та слабким - у осіб контрольної групи ($r = -0,475$; $p < 0,05$). Термін госпіталізації пацієнтів групи контроль складав 13,3±0,4 днів, основної групи - менше і становив 10,0±0,5 днів.

Важливим результатом проведення терапії загострення ХОЗЛ, поєднаної із додатковим застосуванням «Ереспал», був час до наступного загострення ХОЗЛ, тому що саме частота загострень визначає прогноз захворювання. У контрольній групі цей час дорівнював 10,3±0,9 міс, основній групі - 15,7±1,1 міс.

Спостереження протягом 3 місяців не виявило негативних зрушень біохімічних показників печінки і нирок, що свідчить про безпечність використаних препаратів.

Таким чином, додаткове застосування «Ереспал» під час загострення ХОЗЛ, поєднаного із ОА, сприяє зменшенню концентрації IL-1β у сироватці крові пацієнтів, що вказує на зменшення виразності системного запалення, і сприяє подовженню ремісії, поліпшенню результату лікування пацієнтів із вказаною коморбідністю.

Таким чином тривале лікування запропонованим способом лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом, з використанням «Ереспал» є ефективним та безпечним для пацієнтів з поєднаною патологією ХОЗЛ і АГ. Окрім плавного та тривало-сталого ефекту, прийом цього препарату покращує клініко-лабораторні показники, знижує легеневий судинний опір, не підвищує гіперреактивність бронхів.

Це можна пояснити, по-перше, високою безпекою та ефективністю; по-друге, нівелюванням побічних явищ, які виникають під час монотерапії даним препаратами; по-третє, метаболічною нейтральністю, що дозволяє використовувати цей препарат у хворих з порушеним ліпідним

спектром крові, цукровим діабетом, ендокринопатіями та ожирінням, метаболічним синдромом, а також у пацієнтів з порушеним обміном пуринів.

5 Виходячи з вищевикладеного можна зробити висновок, що спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом, відповідає поставленій задачі і забезпечує максимальний лікувальний ефект з мінімальними побічними явищами, з урахуванням особливостей патогенетичних механізмів розвитку поєднаної патології органів дихання та опорно-рухового апарату з широким спектром дії та з мінімальною побічною дією, не викликає побічних ефектів, підвищує ступінь ефективності лікування.

10 **ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ**

15 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з остеоартритом, що включає застосування нестероїдного протизапального препарату, який **відрізняється** тим, що як препарат застосовується "Ереспал" (фенспірид гідрохлориду) по 80 мг 2 рази на добу, через кожні 12 годин, за 30 хвилин до прийому їжі, достатнього для одержання позитивного ефекту.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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