



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114637** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61B 5/02 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

A61K 31/00

A61P 9/00

A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 10328	(72) Винахідник(и): Ждан В'ячеслав Миколайович (UA), Люлька Надія Олександрівна (UA), Хайменова Галина Сергіївна (UA), Потяженко Максим Макарович (UA), Соколюк Ніна Людвігівна (UA), Дубровінська Тетяна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 10.10.2016	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5	

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця включає забір крові та порівняння стану хворих до і після лікування розувастатином. Порівняння стану хворих до і після лікування виконують відповідно до комплексу лабораторних та клініко-інструментальних показників. Додатково здійснюють оцінку респіраторних симптомів захворювання у балах від 0 (відсутність симптомів) до 3 (значно виражені симптоми), ступеня вираженості задишки за модифікованою шкалою задишки MRC, толерантності до фізичного навантаження за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою, який проводився за стандартною методикою, функції зовнішнього дихання: обсяг форсованого видиху за першу секунду, індекс Генслара, рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові.

UA 114637 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб, і може бути використана для об'єктивної оцінки плейотропних ефектів статинів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

5 Останнім часом лікарі все частіше стикаються з так званим коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), який супроводжується синдромом взаємного обтяження і розвитком «порочного кола», що призводить до погіршення перебігу ХОЗЛ і негативно впливає на ефективність базисного лікування.

10 Призначення базисних препаратів для лікування ХОЗЛ, зокрема інгалаційних ГКС (глюкокортикостероїдів), що мають виражений протизапальний ефект, як на місцевому рівні, так і на системному рівні, не забезпечує повної ліквідації запалення. Результатами рандомізованих багатоцентрових досліджень продемонстровано, що прийом статинів в середніх дозах знижує ризик розвитку летальності хворих з ХОЗЛ, зменшує частоту загострень, уповільнює процеси розвитку емфіземи (Пристапа Л.Н., Циганкова Т.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування симвастатину у хворих при хронічному обструктивному захворюванні легень // Український терапевтичний журнал, 2010. - № 4 - С. 72-75.).

15 З огляду на вказані обставини в міжнародних консенсусах і протоколі ведення хворих з ХОЗЛ значна увага приділяється лікуванню супутніх захворювань (Ячник А.І., Свінцицький А.С., Шупер С.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності / А.І. Ячник, А.С. Свінцицький, С.В. Шупер // Український пульмонологічний журнал, - 2014. - № 4 - С. 38-42).

У комплексному лікуванні ХОЗЛ в поєднанні з ІХС все частіше приділяється увага плейотропним ефектам статинів.

25 Відомий спосіб оцінки ефективності лікування пепстатином хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією та артеріальною гіпертензією, поєднану з бронхіальною астмою, який полягає в порівнянні даних проб з дозованим фізичним навантаженням до і після лікування (Д.М. Аронов и соавт. Терапевтический архив, 1980. - Т. 52. - С. 19-22; Пат. 97337, Україна, МПК А61В 5/02, G01N 33/49/ Винахідники: Дебрецені К.О., Гречко М.М., Бичко М.В. (UA). - № u201410270; заявл. 19.09.2014; опубл. 10.03.2015, бюл. № 5).

30 Найбільш близьким до запропонованого є спосіб оцінки ефективності лікування розувастатином хворих на ішемічну хворобу серця зі стенокардією, поєднаною з хронічним обструктивним бронхітом, при якому проводять порівняння стану хворих до і після лікування за результатами аналізу рідинної властивості крові. (Пат. 79006, Україна, МПК А61В 5/02 G01N 33/49 Спосіб оцінки ефективності лікування розувастатином хворих на ішемічну хворобу серця з стенокардією, поєднаною з хронічним обструктивним бронхітом / Винахідники: Рішко М.В., Лазур Я.В., Бичко М.В. Власник: Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський Національний університет» UA № u201210878; заявл. 18.09.2012; 10.04.2013, бюл. № 7).

40 Проте, відомий спосіб має недостатній ступінь ефективності, обумовлений тим, що він не враховує оцінку респіраторних симптомів, толерантності до фізичного навантаження, функцію зовнішнього дихання, рівня холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів високої щільності, що знижує ступінь об'єктивізації оцінки плейотропного лікувального ефекту статинів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

45 В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця шляхом удосконалення відомого, досягти об'єктивізації оцінки плейотропного лікувального статинів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця та забезпечити підвищення ступеня його ефективності.

50 Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, що включає забір крові та порівняння стану хворих до і після лікування розувастатином, згідно з корисною моделлю, порівняння стану хворих до і після лікування виконують відповідно до комплексу лабораторних та клініко-інструментальних показників, додатково здійснюють оцінку респіраторних симптомів захворювання у балах від 0 (відсутність симптомів) до 3 (значно виражені симптоми), ступеня вираженості задишки за модифікованою шкалою задишки MRC, толерантності до фізичного навантаження за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою, який проводився за стандартною методикою, функції зовнішнього дихання: обсяг форсованого видиху за першу секунду, індекс Генслара, рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові.

Запропонований спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця здійснюють наступним чином.

5 До призначення лікування виконують всебічне обстеження хворого: комплекс лабораторних та клініко-інструментальних показників: оцінку загального стану, вимірювання ЧСС, ЕКГ, УЗД серця, аналіз крові (печінкові, ниркові проби, коагулограма, ліпідний спектр, електроліти, серомукоїд), оцінку рівня холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), оцінку респіраторних симптомів захворювання в балах, толерантність до фізичного навантаження, функцію зовнішнього дихання.

10 Діагноз хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) встановлюють, відповідно до наказу МОЗ України № 555 від 27.06.13 та положеннями, сформульовані в документі GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease). Діагноз ішемічна хвороба серця (ІХС) верифікують на підставі клініки, анамнезу, ЕКГ, тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWD).

15 Після всебічного обстеження та встановлення діагнозу призначають протокольну терапію ХОЗЛ, а саме: серевент 25 мкг по дві інгаляції два рази на добу, при необхідності Аерофілін 0,4 г два рази на добу, амброксол 0,3 г два рази на день та протокольну терапію ІХС, що включає ізосорбід-динітрат дозою 20-40 мг/добу, кардіомагніл дозою 75 мг/добу, 10 мг розувастатину.

20 Через 12 днів після лікування здійснюють комплекс лабораторних та клініко-інструментальних показників: оцінку респіраторних симптомів захворювання в балах, толерантність до фізичного навантаження, функцію зовнішнього дихання, оцінку рівню холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів високої щільності.

25 Оцінку респіраторних симптомів захворювання виконують у балах від 0 (відсутність симптомів) до 3 (значно виражені симптоми). Ступінь вираженості задишки оцінюють за модифікованою шкалою задишки MRC (Medical Research Council Dyspnoea Scale). Толерантність до фізичного навантаження вивчали за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWD), який проводився за стандартною методикою. Приймалася до уваги відстань, яку пацієнт долає за 6 хвилин. Функцію зовнішнього дихання визначають наступним чином: ОФВ1 (FEV1) обсяг форсованого видиху за першу секунду, ОФВ1/ФЖЕЛ - індекс Генслара (ІГ, модифікація індексу Тифно ОФВ1/ЖЕЛ). Визначають рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ПНЩ), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

30 Приклад. Хвора А., 54 р., госпіталізована на стаціонарне лікування в пульмонологічне відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського 15.05.14 р. зі скаргами на періодичне підвищення температури тіла до 37,5 °С, частіше вечірньої пори, кашель з відділенням мокротиння, значну задишку, загальну слабкість; відзначає низьку толерантність до фізичного навантаження, підвищену стомлюваність, відсутність апетиту, періодично виникаючі серцеві болі.

35 Об'єктивно: загальний стан середньої важкості. В легенях - дихання ослаблене везикулярне. ЧСС - 96 уд. в 1 хв., АТ 150/90 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний, печінка не виступає з-під краю реберної дуги, на ЕКГ гіпертрофія лівого шлуночка, дифузне порушення процесів реполяризації.

40 Діагноз при госпіталізації: хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця. Хворій були проведені всебічні клініко-діагностичні обстеження (загальний аналіз крові, ниркові проби, печінкові проби - білірубін, АСТ, АЛТ, загальний білок; коагулограма, електроліти, ліпіди, загальний аналіз сечі, ЕКГ, Ехо-КС, УЗД черевної порожнини). Оцінка респіраторних симптомів захворювання в балах, толерантність до фізичного навантаження, функцію зовнішнього дихання, оцінку рівня холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ).

45 Після всебічного обстеження та встановлення діагнозу була призначена протокольна терапія ХОЗЛ, а саме: серевент 25 мкг по дві інгаляції два рази на добу, при необхідності Аерофілін 0,4 г два рази на добу, амброксол 0,3 г два рази на день та протокольну терапію ІХС що включає ізосорбід-динітрат дозою 20-40 мг/добу, кардіомагніл дозою 75 мг/добу, 10 мг розувастатину.

50 Через 12 днів після лікування здійснюють повторний комплекс лабораторних та клініко-інструментальних досліджень: оцінку респіраторних симптомів захворювання в балах, толерантність до фізичного навантаження, функцію зовнішнього дихання, оцінку рівню холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та ліпопротеїнів високої щільності.

60 Після проведеного лікування у пацієнтки відзначалося поліпшення клінічного стану за рахунок зменшення інтенсивності вираженості респіраторних симптомів захворювання: кашлю, кількості харкотиння, вираженості задишки, а також збільшення толерантності до фізичного навантаження і поліпшення лабораторно-інструментальних показників.

Запропонованим способом оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця нами було обстежено 30 хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ІХС (стабільна стенокардія напруги ФК II) у віці від 51 до 67 років (середній вік склав $57,03 \pm 3,51$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського.

Середня тривалість ХОЗЛ у обстежених хворих становила від 10 до 15 років. Діагноз ХОЗЛ встановлювався, відповідно до наказу МОЗ України № 555 від 27.06.13 та положеннями, сформульовані в документі GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Діагноз ІХС був верифікований на підставі клініки, анамнезу, ЕКГ, тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWD).

Хворі відбиралися за методом «випадок-контроль» таким чином, щоб групи були порівнянні за віком, групою ХОЗЛ, ФК стабільної стенокардії, всі хворі були розділені на дві групи.

Пацієнти основної групи (n=15) отримували протокольну терапію ХОЗЛ, а саме: серевент 25 мкг по дві інгаляції два рази на добу, при необхідності призначався Аерофілін 0,4 г два рази на добу, амброксол 0,3 г два рази на день. Протокольна терапія ІХС включала ізосорбиду-динітрат в дозі 20-40 мг/добу, Кардіомагніл в дозі 75 мг/добу, 10 мг розувастатину. Пацієнти контрольної групи (n=15) не приймали розувастатину.

Обстеження хворих проводилося до початку і через 12 днів після лікування, включало в себе оцінку респіраторних симптомів захворювання в балах від 0 (відсутність симптомів) до 3 (значно виражені симптоми). Ступінь вираженості задишки оцінювали за модифікованою шкалою задишки (задишка) MRC (Medical Research Council Dyspnoea Scale). Толерантність до фізичного навантаження вивчали за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою (6MWD), який проводився за стандартною методикою.

Приймалася до уваги відстань, яку пацієнт долає за 6 хвилин. Визначали рівень холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ. Визначали функцію зовнішнього дихання: ОФВ1 (FEV1) обсяг форсованого видиху за першу секунду, ОФВ1/ФЖКЛ - індекс Генслара (ІГ, модифікація індексу Тифно ОФВ1/ЖЕЛ).

Середню частоту загострень протягом останнього року оцінювали за рахунок ретроспективного вивчення анамнезу.

Статистична обробка результатів була проведена з використанням табличного редактора "Excel 7.0". Результати дослідження представлені в таблицях як середнє арифметичне \pm середньоквадратичне відхилення ($M \pm m$). Для оцінки відмінностей показників у порівнянні з вихідними даними був використаний t-критерій Стюдента. Достовірною вважали відмінності при ймовірності помилки $p < 0,05$.

Таблиця 1

Клініко-інструментальні показники у хворих ХОЗЛ В у поєднанні з ІХС II ФК

Показники	I група (основна)		II група (контрольна)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кашель (бали)	$2,2 \pm 0,13$	$1,75 \pm 0,05^* \#$	$2,3 \pm 0,13$	$1,9 \pm 0,06^*$
Мокрота (бали)	$2,32 \pm 0,17$	$1,61 \pm 0,06^* \#$	$2,4 \pm 0,16$	$1,78 \pm 0,07^*$
Задишка (бали)	$2,33 \pm 0,12$	$1,83 \pm 0,10^*$	$2,27 \pm 0,11$	$1,82 \pm 0,10^*$
6-хвилинний тест (м)	$411,47 \pm 20,57$	$467,17 \pm 19,35^*$	$409,20 \pm 20,46$	$453,47 \pm 18,58$
ОФВ ₁ , %	$56,23 \pm 3,01$	$65,57 \pm 3,27^*$	$55,51 \pm 2,98$	$62,8 \pm 3,02$
ІГ	$62,7 \pm 3,76$	$72,1 \pm 3,61^*$	$63,33 \pm 3,8$	$70,26 \pm 3,51$

* ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) достовірною різниця показників в динаміці лікування;

($p < 0,05$) достовірною різниця показників між групами після лікування.

При проведенні порівняльного аналізу клінічної симптоматики між групами було відзначено, що регрес респіраторних симптомів в основній групі хворих був більш вираженим. Так, у пацієнтів основної групи мало місце достовірно значуще зменшення інтенсивності кашлю і кількості мокротиння, ніж у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

Така ж закономірність спостерігається і при аналізі показника толерантності до фізичних навантажень між цими групами хворих. Після проведеного лікування у пацієнтів спостерігалася підвищення толерантності до фізичного навантаження, але у пацієнтів II групи вона не носила

суттєвий характер, тоді як у пацієнтів основної групи пройдено відстань була достовірно більше ($p < 0,05$).

У пацієнтів основної групи після лікування мало місце достовірне зменшення бронхообструкції, за рахунок підвищення ОФВ1, ІГ ($p < 0,05$).

5

Таблиця 2

Показники ліпідограми у хворих ХОЗЛ В групи у поєднанні з ІХС II ФК

Показники ліпідограми	I група(основна)		II група (контрольна)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холестерин	5,88±0,35	4,20±0,25*#	5,77±0,35	5,75±0,35
Тригліцериди	2,17±0,11	1,68±0,08*#	2,14±0,11	2,16±0,08
ЛПНП	3,38±0,20	2,43±0,15*#	3,25±0,20	3,23±0,19
ЛПВП	0,95±0,05	1,16±0,06*	1,06±0,05	1,05±0,05

* ($p < 0,01$ - $p < 0,001$) достовірна різниця показників у динаміці лікування;

($p < 0,001$) достовірна різниця показників між групами після лікування.

Аналізуючи показники ліпідного спектра крові хворих основної та контрольної групи до і після лікування, була відзначена істотна різниця. Так, після проведеного лікування у пацієнтів основної групи, як видно з таблиці 2, можна говорити про достовірне зниження рівнів в крові загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНП, а також підвищення ЛПВП ($p < 0,01$).

10

Ретроспективне вивчення анамнезу показало, що частота загострень протягом останнього року спостерігалася від 1 до 2 разів на рік ($1,6 \pm 0,48$).

Після проведеного лікування у пацієнтів обох груп відзначалося поліпшення клінічного стану за рахунок зменшення інтенсивності вираженості респіраторних симптомів захворювання: кашлю, кількості харкотиння, вираженості задишки, а також збільшення толерантності до фізичного навантаження і поліпшення лабораторно-інструментальних показників.

15

Включення розувастатину в схему лікування дозволяє зменшити і стабілізувати основні клінічні прояви цієї констеляції захворювань, підвищити якість життя.

Дана група препаратів, крім головної ліпідознижучої дії, має плейотропну (протизапальну, імуномодулюючу, антиоксидантну) дію, впливаючи не тільки на стан судинної стінки, а й на перебіг захворювань бронхолегеневої системи.

20

Під дією статинів відбувається зниження рівня маркерів системного запалення і С-реактивного білка (СРБ), за рахунок зменшення продукції інтерлейкіну-6.

Таким чином включення розувастатину в комплексне лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС дозволяє зменшити і стабілізувати основні клінічні прояви цієї констеляції захворювань за рахунок плейотропних дії; значно зменшити частоту загострень ХОЗЛ у хворих з поєднаною серцево-судинною патологією, що сприяє підвищенню якості життя пацієнтів.

25

Запропонований спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, впроваджений на кафедрі внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів з шкірними та венеричними хворобами ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія".

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб оцінки ефективності лікування статинами хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з ішемічною хворобою серця, що включає забір крові та порівняння стану хворих до і після лікування розувастатином, який **відрізняється** тим, що порівняння стану хворих до і після лікування виконують відповідно до комплексу лабораторних та клініко-інструментальних показників, додатково здійснюють оцінку респіраторних симптомів захворювання у балах від 0 (відсутність симптомів) до 3 (значно виражені симптоми), ступеня вираженості задишки за модифікованою шкалою задишки MRC, толерантності до фізичного навантаження за допомогою тесту з 6-хвилинною ходьбою, який проводиться за стандартною методикою, функції зовнішнього дихання: обсяг форсованого видиху за першу секунду, індекс Генслара, рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові.

35

40

45

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