



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59080

(13) A

(51) 7 A61B5/08

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ТА КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ**

1

2

(21) 2003010066

(22) 03 01 2003

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Єфімов Володимир В'ячеславович, Воейкова Любов Степанівна, Блажко Віктор Іванович

(73) ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб прогнозування та контролю ефективності лікування інгаляційними кортикостероїдами у хворих на обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), який полягає у здійсненні спірографічного обстеження хворих і вимірюванні швидкісних показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) - об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та у функціональній пробі з бронхолітиком (ОФВ₁ дилат.) до призначення інгаляційних кортикостероїдів та після 6-ти тижневого курсу лікування у

встановленні дозі, далі визначають відсоток змін ОФВ₁ стосовно вихідного значення і судять про доцільність призначення інгаляційних кортикостероїдів при прирості ОФВ₁ більш, ніж на 15%, який відрізняється тим, що в динаміці лікування інгаляційними кортикостероїдами, через 3 тижні від початку лікування, додатково вимірюють вказані показники зовнішнього дихання - ОФВ₁ та ОФВ₁ дилат. I, при відсутності приросту ОФВ₁ у порівнянні з його вихідним значенням більш ніж на 15%, оцінюють значення показника об'єму форсованого видиху у функціональній пробі з бронхолітиком ОФВ₁ дилат. I, при збільшенні приросту ОФВ₁ дилат. у межах 5-12%, лікування інгаляційними кортикостероїдами продовжують у призначеній дозі, а при відсутності збільшення приросту ОФВ₁ дилат. I, на вказану величину, дозу збільшують

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до пульмонології і може застосовуватися при амбулаторному лікуванні і спостереженні за хворими, а також у стаціонарних умовах для прогнозування та контролю ефективності лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) у хворих II та III стадії на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ).

ХОЗЛ є однією з найбільш поширених причин інвалідизації та смертності у світі. Ця хвороба швидко прогресує і для хворого обтяжлива у соціальному та економічному плані.

Дані про розповсюдженість ХОЗЛ неповні, спостерігається неадекватна оцінка важкості захворювання. Наявна піддіагностика ХОЗЛ у популяції-діагностують тільки 25% випадків. Пацієнти звертаються за медичною допомогою проходять лікування переважно при загостренні захворювання, та приблизно 1/3 проводять лікування з використанням інгаляційних препаратів (Ю. І. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горовенко "Хронические обструктивные заболевания легких" // Київ, - "Морион" - 2001).

Встановлено, що 20% пацієнтів на ХОЗЛ ефективно реагують на довготривалу терапію кортикостероїдів, тому що хоча кортикостероїди не зупиняють нейтрофільне запалення, вони позитивно впливають за рахунок зменшення набряку слизової оболонки бронхів, а також відновлення чутливості β_2 - адренорецепторів до дії бронхолітиків (Ю. І. Фещенко Хронические обструктивные заболевания легких - зеркало медицинских проблем Украины // Новости медицины и фармации, - октябрь/2002 - №19-20 (123-124) - стр. 14).

Оглядаючи на це, розробка глобальної стратегії, що включає рекомендації щодо діагностики, веденню і профілактики ХОЗЛ є актуальною. При мониторингу захворювання необхідно перш за все враховувати терапію, що проводиться відповідно стану II, III стадії хворого на ХОЗЛ, а також здійснювати контроль дози препарату, яка є ефективною.

Відомий спосіб оцінки ефективності лікування інгаляційними кортикостероїдами хворих на ХОЗЛ (Див. Ю. І. Фещенко, Л. А. Яшина, Н. Г. Горовенко "Хронические обструктивные заболевания легких"

(13) A

(11) 59080

(19) UA

// Київ - "Морион" - 2001) - прототип, який полягає у проведенні інструментального обстеження хворих на ХОЗЛ вимірюванні швидкісних показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) - об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) до призначення інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) – ОФВ_{1вих} та після проведення шеститижневого курсу лікування – ОФВ₁ та в пробі з бронхолітиком (ОФВ_{1дилат}). Визначають відсоток зміни ОФВ₁ стосовно вихідного значення. При значенні приросту ОФВ₁ 15% і більш призначення ІКС вважають доцільним.

Недоліком прототипу є обмеженість призначення способу лише для оцінки доцільності призначення ІКС, що недостатньо. Спосіб не дає можливість здійснювати контроль за ефективністю лікування.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення відомого способу і розробки такого способу для оцінки та контролю ефективності лікування ІКС хворих на ХОЗЛ, у якому вибір критеріїв для оцінки ефективності лікування, дозволить здійснювати корекцію дози препарату у динаміці лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування та контролю ефективності лікування ІКС у хворих на ХОЗЛ, який полягає у здійсненні спірографічного обстеження хворих і вимірюванні швидкісних показників зовнішнього дихання - об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та у функціональній пробі з бронхолітиком (ОФВ_{1дилат}) до призначення інгаляційних кортикостероїдів та після 6-тижневого курсу лікування у встановленій дозі. Далі визначають відсоток зміни ОФВ₁ стосовно вихідного значення і судять про доцільність призначення ІКС при значенні приросту ОФВ₁ більш ніж 15%.

Згідно винаходу, відрізняючими ознаками є те, що в динаміці лікування ІКС через 3 тижні від початку їх прийому, додатково вимірюють вищевказані показники зовнішнього дихання – ОФВ₁ та ОФВ_{1дилат}, і при відсутності приросту ОФВ₁ у порівнянні з вихідним значенням більш ніж на 15% оцінюють значення показника об'єму форсованого видиху у функціональній пробі з бронхолітиками (ОФВ_{1дилат}), і при збільшенні значення приросту ОФВ_{1дилат} у межах 5-12% лікування ІКС продовжують у рекомендованій дозі, а при відсутності збільшення приросту ОФВ_{1дилат} на вказану величину - дозу ІКС збільшують.

Вибір у якості прогностичного та оціночного критеріїв ефективності лікування ІКС швидкісних показників ФЗД ОФВ₁ та ОФВ_{1дилат} до лікування, та після 6-тижневого курсу лікування, додатково визначення цих показників у динаміці лікування, порівняння не тільки ОФВ₁ та ОФВ_{1вих}, а ще й оцінка ОФВ_{1дилат} (при відсутності приросту ОФВ₁ у порівнянні з його вихідним значенням) дозволяє одержати прогностично більш значну інформацію, яка забезпечує прогнозування доцільності призначення ІКС в дозі, яка рекомендована, а у динаміці лікування забезпечує здійснення контролю дози ІКС і у разі необхідності (при відсутності збільшення приросту ОФВ_{1дилат}) можливість дозу збільшувати.

Це обумовлено тим, що найбільш клінічно значимим та об'єктивним прогностичним показником, що характеризує обструкцію, є ОФВ₁ та пояснюється тим, що ОФВ₁ легко визначається при звуженні просвіту як великих, так і малих бронхів, дозволяє оцінити зворотність бронхообструкції у функціональних пробах з бронхолітиками та при довготривалій терапії, корелює з тяжкістю бронхообструкції, задишки, смертності, відтворювальний, об'єктивний параметр.

Відомо, що враховуючи, що у здорових людей залежно від деяких причин (в тому, стан нервової системи, тощо) трапляються відхилення функції зовнішнього дихання, патологічними вважаються відхилення більш ніж на 15-20% (Ю. М. Мостовий, Т. В. Константинович-Чічирельо та ін. "Інструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхолегенової системи" // Методичні рекомендації - Київ 2001 - с. 6).

Крім цього вибір межі приросту ОФВ_{1дилат} 5 - 12% обумовлена наявністю зворотного компонента бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ II і III ступеня при низьких вихідних значеннях ОФВ₁.

Дослідження запропонованого способу проведені в пульмонологічному відділенні Інституту терапії АМН України по 140 хворих.

Використання запропонованого способу у медичній практиці у порівнянні з прототипом забезпечує не тільки визначення ефективності призначення ІКС та ще й корекцію дози цих препаратів у динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ (див таблицю).

Таблиця 1

Перевага заявляемого способу над відомим (прототипом)

Показники, які порівнюють	Прототип	Заявляемый
Ступінь тяжкості захворювання	II та III стадія ХОЗЛ	II та III стадія ХОЗЛ
Оціночні критерії ефективності лікування ІКС	Оцінюють приріст ОФВ ₁ (> ніж 15%) у порівнянні з його вихідним значенням	Оцінюють приріст ОФВ _{1дилат} (у межах 5-12%)
Періодичність визначення оцінюючих критеріїв	До призначення ІКС, та після 6-ти тижневого курсу лікування	В динаміці лікування через 3-ти тижні від початку лікування
Підбір дози ІКС	Відсутній	Здійснюють у динаміці лікування хворих
Розширення сфери застосування способу	Для визначення ефективності призначення ІКС хворим на ХОЗЛ	Для корекції дози ІКС у хворих на ХОЗЛ

Запропонований спосіб здійснюють у такий послідовності

Для виявлення хворих на ХОЗЛ II та III стадій (якщо ОФВ₁ менш ніж 70%), яким показана довготривала терапія ІКС, проводять тест на зворотність бронхообструкції - пробний курс лікування ІКС

Тест здійснюють у період клінічно - стабільного стану хворого (у період ремісії)

1 До призначення ІКС хворим II та III стадій ХОЗЛ здійснюють спірографічне обстеження вимірюють швидкісні показники ФЗД - об'єм форсованого видиху за першу секунду ОФВ₁ згідно стандартної методики (Общая пульмонология, под ред Н В Путова в кн Болезни органов дыхания руководство для врачей Под общей ред Н Р Палеева - т 1 - с 305) з використанням спірографа "Спиросифт-3000" (Японія) Реєструють вихідне значення ОФВ₁-ОФВ₁ вих

2 Далі хворому пропонують зробити інгаляцію бронхолітиком - 400мкг сальбутамолу (β_2 - агоніст швидкої дії)

3 Через 15хв знов проводять спірографію, вимірюють ОФВ₁ у пробі з бронхолітиком, реєструють ОФВ₁дилат

4 Оцінюють значення приросту ОФВ₁дилат (ОФВ₁-ОФВ₁дилат)

5 Призначають пробний курс ІКС терапії, а саме будесонід у добовій дозі 800мкг-400мкг x 2 рази на добу

6 Згідно з винаходом, у динаміці лікування ІКС, через 3 тижні, додатково здійснюють спірографічне дослідження, реєструють ОФВ₁

7 У випадку збільшення ОФВ₁ у порівнянні з вихідним значенням на 15% терапію ІКС вважають доцільною і продовжують у дозі, яка призначена

8 При відсутності приросту ОФВ₁ у порівнянні з ОФВ₁ вих більш ніж на 15% хворому додатково пропонують зробити інгаляцію 400мкг сальбутамолу

9 Через 15 хвилин знов проводять спірографію, вимірюють ОФВ₁дилат

10 Оцінюють значення приросту ОФВ₁дилат (ОФВ₁дилат - ОФВ₁)

11 При збільшенні приросту ОФВ₁дилат на 5-12% лікування будесонідом проводжують у дозі 800мкг

12 При відсутності збільшення ОФВ₁ дилат на 5-12% дозу будесоніду збільшують до 400мкг x 3 рази - 1200мкг на добу

13 Через 6 тижнів знову вимірюють ОФВ₁ і ОФВ₁дилат

14 При відсутності збільшення приросту ОФВ₁ у порівнянні з вихідним його значенням більш ніж на 15% і ОФВ₁дилат - у межах 5-12% терапію ІКС вважають недоцільною

Можливість здійснення запропонованого способу підтверджується прикладами

Приклад 1

Хворий Р, 54 роки надійшов до пульмонологічного відділення Інституту терапії АМН України з діагнозом ХОЗЛ II стадії, період ремісії, ДН-I (дихальна недостатність)

Скарги на момент огляду кашель з невеликою кількістю густим харкотинням, переважно по ран-

ках, задишка при помірному фізичному навантаженні

В анамнезі кашель, харкотиння турбують протягом 5 років, загострення захворювання 3-4 рази на рік, лікувався амбулаторно й у стаціонарі. Палить протягом 10 років - 1/2 пачки сигарет у день

Об'єктивно стан хворого задовільний. У легенях вислухуються розсіяні сухі хрипи в невеликій кількості. Тони серця приглушені, ритмічні, АД 150/90, ЧСС 84 у 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі

R-графія - легені без вогнищевих змін, корені неструктурні, середня тень у нормі

Клініко - біохімічні лабораторні дані в межах норми

Проводять спірографічне обстеження для оцінки зворотності обструкції дихальних шляхів та ступеню тяжкості захворювання

Реєструють ОФВ₁вих - 58%. Пропонують хворому зробити інгаляцію 400мкг сальбутамолу. Через 15 хвилин вимірюють ОФВ₁, реєструють ОФВ₁дилат - 63%

За результатами проведених досліджень встановлений діагноз ХОЗЛ II стадії період ремісії

Хворому призначають ІКС - будесонід в дозі 800мкг на добу - 400мкг x 2 рази у день

Згідно з винаходом, у динаміці лікування через 3 тижні від його початку додатково проводять спірографію, реєструють показник ОФВ₁ - 63%. Оцінка приросту ОФВ₁ у порівнянні з вихідним значенням 5%, тому проводять функціональну пробу з бронхолітиком сальбутамолу. Реєструють показник ОФВ₁дилат - 67%, Оцінюють приріст значення ОФВ₁дилат (ОФВ₁дилат - ОФВ₁) - 4%, це менш ніж 5%, тому дозу будесоніду збільшено до 1200мкг на добу (400мкг x 3 рази в день) і рекомендують хворому продовжити прийом препарату. Через 6 тижнів від початку лікування знову проводять обстеження хворого

Хворий відзначає клінічне поліпшення і зменшення задишки, зникнення кашлю. Проводять спірографічне обстеження, реєструють ОФВ₁ - 73% та оцінюють приріст ОФВ₁ у порівнянні з його вихідним значенням. ОФВ₁- ОФВ₁вих. Приріст значення складає 15%, що свідчить про присутність оборотного компонента бронхіальної обструкції у хворого, доцільність його лікування ІКС

Висновок Використання запропонованого способу дозволяє контролювати дозу ІКС, яка призначена хворому у динаміці лікування. Призначення будесоніду доцільно в дозі 1200мкг на добу, тому що в динаміці лікування виявлено відсутність приросту ОФВ₁ у порівнянні з вихідним значенням на 15% і приросту ОФВ₁дилат у межах 5-12% при призначенні будесоніду в дозі 800мкг на добу, а збільшена доза ІКС покращила стан хворого та його показники ФЗД

Приклад 2

Хворий М, 63 роки надійшов до пульмонологічного відділення Інституту терапії АМН України з діагнозом ХОЗЛ III стадії період ремісії ДН-II (дихальна недостатність) для визначення доцільності ІКС терапії

Скарги на момент огляду кашель з грузлим харкотинням продовж дня, задишка при помірному фізичному навантаженні

В анамнезі перераховані вище скарги відрізняє протягом 15 років, лікувався не регулярно, приймав відхаркувальні препарати, бронхолітики згідно по потребі. Палить більш 20 років 1 пачку сигарет у день

Об'єктивно стан хворого задовільний. У легенях вислухуються розсіяні сухі хрипи в невеликій кількості. Тони серця приглушені, ритмічні, АД 160/90, ЧСС 80 у 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка вкрай реберної дуги, селезінка не збільшена. Фізіологічні відправлення в нормі.

R-графія - легені без вогнищевих змін, легеневої малюнок посилений, деформований, середня тень у нормі.

Клініко - біохімічні лабораторні дані в межах норми.

Проводять спірографічне обстеження для оцінки зворотності бронхіальної обструкції та ступеню її тяжкості. Хворому проводять вимірювання $ОФВ_{1\text{вих}}$ і в функціональній пробі з бронхолітиком - $ОФВ_{1\text{дилат}}$ реєструють $ОФВ_{1\text{вих}}$ - 49%, $ОФВ_{1\text{дилат}}$ - 53%.

За результатами проведених досліджень встановлений діагноз ХОЗЛ III стадії період ремісії.

Хворому призначають ІКС - будесонід в дозі 800мкг на добу - 400мкг х 2 рази у день.

Згідно з винаходом, в динаміці лікування через 3 тижні від його початку додатково проводять спірографію, реєструють показник $ОФВ_1$ - 53%. Оцінка приросту $ОФВ_1$ у порівнянні з вихідним значенням 4%, тому проводять функціональну пробу з бронхолітиком салбутамолом. Реєструють показник $ОФВ_{1\text{дилат}}$ - 57%, оцінюють приріст значення $ОФВ_{1\text{дилат}}$ ($ОФВ_{1\text{дилат}}$ - $ОФВ_1$) - 4%, це менш ніж 5%, тому дозу будесоніду збільшено до 1200мкг на добу і рекомендують хворому приймати ще 3 тижні будесонід 400мкг х 3 рази у день.

Через 6 тижнів від початку лікування знов проводять обстеження хворого.

Хворий відзначає деякі зменшення кашлю. При проведенні спірографічного обстеження визначено $ОФВ_1$ - 53%. У порівнянні з $ОФВ_{1\text{вих}}$ приріст значення $ОФВ_1$ складає 53%-49%=4%, це менш ніж 5%, тому проводять функціональну пробу з бронхолітиком салбутамолом. Реєструють показник $ОФВ_{1\text{дилат}}$ - 55%, оцінюють приріст значення $ОФВ_{1\text{дилат}}$ ($ОФВ_{1\text{дилат}}$ - $ОФВ_1$) - 2%, це менш ніж 5%, що свідчить про відсутність оборотного компоненту бронхіальної обструкції у хворого, не доцільність його лікування ІКС у будь якій дозі.

Висновок у процесі лікування виявлено відсутність зворотного компоненту обструкції та відновлення чутливості β_2 -адренорецепторів до дії бронхолітиків, про що свідчить відсутність приросту $ОФВ_1$ у порівнянні з вихідним значенням і $ОФВ_{1\text{дилат}}$ у межах 5-12% при підвищенні дози ІКС. Довготривала терапія ІКС у хворого недоцільна.

Приклад 3

Хворий А. 45 років поступив до пульмонологічного відділу Інституту терапії АМН України з діаг-

нозом ХОЗЛ II стадії, період ремісії для визначення доцільності ІКС терапії.

Скарги на момент огляду кашель з невеликою кількістю харкотиння з ранку, задишка при помірному фізичному навантаженні.

Анамнез. Вперше кашель з'явився після вірусної інфекції 3 роки тому загостренні симптоми відзначає взимку. Регулярно не лікувався. Не палить.

Об'єктивно стан хворого задовільний. У легенях вислухуються одиничні розсіяні сухі хрипи. Тони серця ясні, ритмічні, АД 140/80, ЧСС 80 у 1 хвилину. Живіт м'який, безболісний. Печінка і селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення в нормі.

R-графія - легені без вогнищевих змін, середня тень у нормі.

Клініко - біохімічні лабораторні дані в межах норми.

Проводять спірографічне обстеження для оцінки зворотності обструкції дихальних шляхів та ступеню тяжкості захворювання.

Реєструють $ОФВ_{1\text{вих}}$ - 69%. Пропонують хворому зробити інгаляцію 400мкг салбутамолу. Через 15 хвилин вимірюють $ОФВ_1$, реєструють $ОФВ_{1\text{дилат}}$ - 75%.

Хворому призначають ІКС - будесонід в дозі 800мкг на добу - 400мкг х 2 рази у день.

Згідно з винаходом, в динаміці лікування через 3 тижні від його початку додатково проводять спірографію, реєструють показник $ОФВ_1$ - 73%. Оцінка приросту $ОФВ_1$ у порівнянні з вихідним значенням 73%-69%=4%, тому проводять функціональну пробу з бронхолітиком салбутамолом. Реєструють показник $ОФВ_{1\text{дилат}}$ - 85%, оцінюють приріст значення $ОФВ_{1\text{дилат}}$ ($ОФВ_{1\text{дилат}}$ - $ОФВ_1$) - 12%, лікування будесонідом продовжують у дозі 800мкг на добу (400мкг х 2 рази у день) ще 3 тижні.

Через 6 тижнів від початку лікування знов проводять обстеження хворого.

Хворий відзначає зникнення кашлю значне зменшення задишки.

При проведенні спірографічного обстеження визначено $ОФВ_1$ - 84%. У порівнянні з $ОФВ_{1\text{вих}}$ приріст значення $ОФВ_1$ складає 84%-69%=15%, що свідчить про присутність оборотного компоненту бронхіальної обструкції у хворого, доцільність його лікування ІКС у дозі, яка призначена (800мкг на добу).

Висновок. Використання запропонованого способу дозволяє визначити ефективну дозу ІКС, яка доцільна для лікування хворого. Ефективність дози підтверджують приріст $ОФВ_{1\text{дилат}}$ на 12% через 3 тижні від початку лікування, покращення стану хворого на фоні нормалізації спірографічних показників після лікування ІКС (приріст $ОФВ_1$ у порівнянні з вихідним значенням 15%).

Технічний результат. Застосування запропонованого способу дозволяє визначити доцільність призначення ІКС, вибір оціночних критеріїв ефективності препаратів дозволяє коректувати дозу ІКС у динаміці лікування, що поширює сфери використання способу.

