



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **78289** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61P 31/00
A61K 35/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 11456	(72) Винахідник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна (UA), Лазур Янна Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 04.10.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.03.2013	(73) Власник(и): Лоскутова Ірина Володимирівна, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 5, кв. 10, м. Луганськ, 91045 (UA), Лазур Янна Василівна, вул. Гвардійська, 11, м. Ужгород, 88000 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2013, Бюл.№ 5	

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СПОЛУЧЕННІ З ПІСЛЯІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції при хронічному обструктивному захворюванні легень при сполученому перебігу з післяінфарктним кардіосклерозом, що включає введення антибактеріальних та протизапальних засобів, муколітиків, препаратів ангіотензинперетворюючого ферменту, ліпідознижувальних та антиангінальних засобів. Додатково вводять донатор оксиду азоту тівортін.

UA 78289 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування та профілактики внутрішніх хвороб.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана із широким розповсюдженням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), яке займає четверте місце у світі серед причин смерті. Частота сполучення ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця реєструється від 18 % до 53 %. Встановлено прямий асоціативний зв'язок між ХОЗЛ та кардіоваскулярними клінічними виходами, зокрема смертністю від інфаркту міокарда, а також формування післяінфарктного кардіосклерозу. При ХОЗЛ відбувається суттєва варіабельність темпів прогресування запального процесу у бронхах. Одночасний перебіг ХОЗЛ та післяінфарктного кардіосклерозу характеризується взаємним обтяженням - розвивається гіпоксія та її компенсаторні механізми, що викликають порушення мікроциркуляції. Порушення функції ендотелію клітин відбувається не лише при розвитку патології серцево-судинної системи, а також при хворобах системи дихання (Бугаєнко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких // Український кардіологічний журнал.-2011. - № 5. - С. 72-77).

Судинний ендотелій продукує та викидає у кров'яне русло та субендотеліальний простір біологічно активні речовини, які впливають на тонус судин, процеси росту, проліферацію фібробластів. Серед найбільш міцних вазоділататорів - оксид азоту (NO). Ендотеліальна дисфункція проявляється погіршенням ендотеліозалежного розслаблення завдяки зменшеному синтезу оксиду азоту (NO) при збереженій (чи збільшеній) продукції ендотеліозалежних вазоконстрикторів. Зниження синтезу NO призводить до зниження периферичного опору і зменшення циркулюючого об'єму крові (Григорьева Н.Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина.-2009. - № 8. - С. 41-44).

Поєднання ішемічної хвороби серця та ХОЗЛ суттєво змінює перебіг обох захворювань і викликає труднощі в лікуванні. До теперішнього часу раціональна терапія обох захворювань одночасно не розроблена.

Існуючий спосіб лікування включає призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), β-адреноблокатори, ліпідознижувальні засоби, антиангінальні препарати та діуретики (Лутай М.Ы., Лисенко А.Ф. Медикаментозное лечение ишемической хвороби серця: Методичні рекомендації робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. - К., 2010.-64 с). Існує спосіб лікування ХОЗЛ шляхом введення антибактеріальних препаратів, мукалітиків (лазолван, ацетилцистеїн), системних та топічних стероїдів (Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Український пульмонологічний журнал.-1997.- № 1. - С. 5-9). Цей спосіб єдиний, що відомий, і тому він вибраний як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що при використанні β-адреноблокаторів у хворих із ХОЗЛ погіршують прохідність дрібних дихальних шляхів, викликаючи спазм гладенької мускулатури бронхів та розширення судин слизової оболонки дихальних шляхів із збільшенням секреції слизу (Козлова Л.И. В чем опасность длительного применения β-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив.-2005. - № 3. - С. 18-23).

До недоліків вказаного способу - не знижується можливість розвитку ендотеліальної дисфункції при ХОЗЛ при сполученому перебігу з післяінфарктним кардіосклерозом, оскільки в них зберігається низький рівень NO у крові. Тому цей спосіб недостатньо ефективний та не забезпечує профілактику розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих із сполученою патологією, тому необхідно подальше удосконалення вказаного способу.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом.

Для реалізації цієї задачі заявлено додаткове призначення хворим на ХОЗЛ при сполученому перебігу з післяінфарктним кардіосклерозом, донатору оксиду азоту тівортину 4,2 % розчину для інфузій внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу, через день, курс лікування 10 ін'єкцій.

Корисна модель базується на вперше виявленій авторами закономірності, яка полягає в тому, що введення тівортину суттєво зменшує ризик розвитку ендотеліальної дисфункції, тому що препарат нормалізує тонус прекапілярів, покращує функціональний стан ендотелію судин, має цитопротекторну дію, та мембраностабілізуючу властивість.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом було обстежено дві групи пацієнтів із коморбідною патологією 76 хворих віком

від 43 до 65 років. Хворі першої групи (43 особи - 18 чоловіків і 25 жінок) одержували лікування ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом згідно з відомим способом-прототипу, хворі другої групи (33 особи - 14 чоловіків і 19 жінок) - згідно з заявленим способом. Як критерії ефективності лікування визначали ступінь зменшення основних клінічних проявів захворювання, покращення показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), загального стану та самопочуття хворого, позитивну динаміку лабораторних показників (рівень стабільних метаболітів NO у крові).

При проведенні клінічного обстеження хворих обох груп вивчали можливість з'явлення клінічної симптоматики у вигляді короточасних або тривалих ниючих болів в ділянці серця з різноманітною іррадіацією, а також порушення ритму та провідності, задишку при фізичному навантаженні, кашель з відділенням слизового мокротиння, наростаюча загальна слабкість, підвищена втомлюваність, зниження толерантності до фізичної напруги, порушення сну, емоційна лабільність. Дані ФЗД свідчили про наявність значних порушень функції зовнішнього дихання за обструктивним типом: відмічено значне збільшення загального бронхіального опору, залишкового об'єму, зменшення форсованої життєвої ємності легень на об'єм форсованого видиху за 1 секунду.

На фоні проведеної терапії з використанням тівортину у 36 (83,7 %) пацієнтів першої групи до кінця лікування зменшувалася загальна слабкість, нормалізувався нічний сон, у 27 (62,8 %) пацієнтів відновилася працездатність. В той же час у пацієнтів другої групи болі і загальна слабкість зникли лише у 16 (48,5 %) обстежених, працездатність відновилася у 12 (36,4 %) хворих. У хворих першої групи виділення значної кількості мокротиння скоротилося в 1,8 разу, значної кількості сухих хрипів у легенях - в 1,8 разу, наявності вологих хрипів при аускультатії - в 1,9 разу, субфебрилітет - в 2 рази при порівнянні з другою групою. Отже, заявлений спосіб має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом, оскільки він сприяє прискоренню ліквідації проявів психовегетативного синдрому, що попереджає розвиток загострення ХОЗЛ у хворих із сполученим перебігом з післяінфарктним кардіосклерозом.

За даними ФЗД відмічалася збільшення форсованої життєвої ємності легень, об'єму форсованого видиху за 1 секунду, та пікової швидкості видиху. Загальний бронхіальний опір та залишковий об'єм також зменшувалися.

Зміни показників метаболізму NO у хворих першої та другої групи були однотиповими (таблиця 1). В першій групі хворих рівень нітритів та нітратів у крові складав $7,8 \pm 0,8$ і $9,9 \pm 0,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$) відповідно, тобто кратність зниження означених показників до норми була 1,5 разу як для NO₂, так і NO₃. Сума кінцевих метаболітів NO в цій групі достовірно менша за показники референтної норми в 1,5 разу. В другій групі аналогічні показники складали: NO₂ $8,0 \pm 0,8$ мкмоль/л, NO₃ $9,5 \pm 0,8$ мкмоль/л, що було менше норми в 1,4 і 1,5 разу відповідно. Показник, що характеризує суму нітритів і нітратів, практично не відрізнявся від показника NO_x в основній групі ($17,5 \pm 1,2$; $p > 0,1$). Отже, в обох групах обстежених хворих з розглядуваною сполученою патологією ендотеліальна дисфункція була виражена однотипово і характеризувалася зменшенням метаболітів оксиду азоту в крові.

Таблиця 1

Рівень нітритів та нітратів у хворих на ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом до лікування ($M \pm m$)

Показники	норма (n=31)	Перша група (n=43)	Друга група (n=33)	P
NO ₂ , мкмоль/л	$11,5 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,8^*$	$8,0 \pm 0,8^*$	$> 0,05$
NO ₃ мкмоль/л	$14,1 \pm 0,6$	$9,7 \pm 0,9^{**}$	$9,5 \pm 0,8^{**}$	$> 0,05$
NO ₂ +NO ₃	$25,6 \pm 1,8$	$17,6 \pm 1,2^{**}$	$17,5 \pm 1,2^{**}$	$> 0,1$

Примітки: в табл... 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; P - показник різниці між першою та другою групами

Після лікування засобами загальноприйнятої терапії (спосіб-прототип) показник NO_x у сироватці крові хворих першої групи мав тенденцію до зростання і дорівнював $19,9 \pm 2,7$ мкмоль/л, що було на 12,1 % вище початкового рівня, однак залишався вірогідно нижчим за референтну норму в 1,3 рази ($P < 0,01$). Показник NO₂ у крові хворих зростав на 15,8 % ($P < 0,05$) і складав у середньому $9,1 \pm 1,4$ мкмоль/л. Вміст NO₃ у хворих першої групи вірогідно підвищувався до $11,8 \pm 1,2$ мкмоль/л, тобто на 19,8 % (таблиця 2).

Таблиця 2

Рівень нітритів та нітратів у хворих на ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	норма (n=31)	Перша група (n=43)	Друга група (n=33)	P
NO ₂ , мкмоль/л	11,5±0,6	9,1±1,4**	11,1±0,8*	<0,05
NO ₃ , мкмоль/л	14,1±0,6	11,8±1,2**	13,5±0,8	<0,05
NO ₂ +NO ₃	25,6±1,8	19,9±2,7**	24,6±1,7**	<0,05

В групі хворих, які згідно з заявленим способом одержували тівортін відмічалася нормалізація показників кінцевих метаболітів NO у крові. У хворих другої групи вірогідно підвищувався вміст NO₂ у крові до 11,1±0,8 мкмоль/л, тобто кратність зростання складала 1,5 і показник досягав нижньої межі норми. Рівень NO₃ у крові хворих другої групи підвищувався в 1,4 рази і дорівнював 13,5±0,8 мкмоль/л (P<0,05). Після проведеного лікування концентрація NO_x (NO₂+NO₃) зросла в сироватці крові хворих до 24,6±1,7 мкмоль/л. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом після проведення терапії згідно з заявленим способом відзначалася позитивна тенденція до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, що полягало в зростанні рівня кінцевих метаболітів NO у крові.

Приводимо конкретний приклад використання заявленої корисної моделі.

Хворий К., 53 років, протягом 6 років хворіє на хронічне обструктивне захворювання легень, періодично (в середньому 2 рази на рік) відмічаються загострення патологічного процесу у бронхолегеневій системі. Останнє загострення з'явилося після перенесеного 2 тижні тому ГРВІ. В анамнезі 4 роки тому - інфаркт міокарда задньої стінки лівого шлуночка. СН I, ФК П-Ш.

Хворий скаржиться на загальну слабкість, нездужання, зниження працездатності, кашель з виділенням слизового мокротиння, задишку вже при незначному фізичному навантаженні.

При огляді встановлено наявність кашлю, при аускультції в легенях жорстке дихання, в підлопаткової ділянці - значна кількість сухих та помірної кількості вологих хрипів. Частота дихальних рухів 25 в 1 хвилину. Серце - тони ритмічні, приглушені. Пульс 90 уд/хв., задовільних якостей, АТ 150/85 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний, печінка виступає з - під краю реберної дуги на 2 см.

Клінічний діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень, фаза нестійкої ремісії. ІХС: післяінфарктний кардіосклероз, СН I, ФК П-Ш.

Призначено лікування відповідно до запропонованого способу, яке включало антибактеріальні препарати (ампіокс та гентаміцин), муколітики, аспірин, статини і додатково 4,2 % розчин тівортину по 100 мл внутрішньовенно через день, всього 10 ін'єкцій.

Рівень метаболітів оксиду азоту: NO₂ 7,4 мкмоль/л, NO₃ 9,8 мкмоль/л.

Під впливом призначеного лікування самопочуття та загальний стан хворого поступово поліпшилися вже на третю добу вживання тівортину.

Під впливом запропонованого способу лікування відмічалась позитивна динаміка клінічних показників: загальна слабкість зберігалась 7 діб, нездужання - 8 діб від початку лікування, зниження працездатності - 10 діб. На при кінці другого тижня від початку лікування зникли кашель, задишка та відділення мокротиння. При фізикальному обстеженні встановлено, що до кінця другого тижня від початку лікування суттєво зменшилася кількість сухих хрипів у легенях та зникли вологі хрипи. Субфебрилітет ліквідувався на 9-ту добу від початку лікування. Отже, використання запропонованого способу лікування хворого на ХОБ забезпечило прискорення одужання та досягнення повноцінної клінічної ремісії.

Рівень метаболітів оксиду азоту: NO₂ 10,8 мкмоль/л, NO₃ 13,8 мкмоль/л.

При диспансерному спостереженні протягом 1 року у хворого вдалося встановити тривалість досягнутої ремісії та відсутність рецидивів захворювання.

Таким чином, заявлений спосіб сприяє вірогідному зниженню ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ у сполученні з післяінфарктним кардіосклерозом, що клінічно проявлялося стабільною відсутністю больового синдрому, зменшенням задишки при фізичному навантаженні, а також безрецидивним перебігом ХОЗЛ і у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення тівортину. Спосіб не потребує дорогих препаратів, економічно корисний і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції при хронічному обструктивному захворюванні легень при сполученому перебігу з післяінфарктним кардіосклерозом, що включає введення антибактеріальних та протизапальних засобів, муколітиків, препаратів ангіотензинперетворюючого ферменту, ліпідознижувальних та антиангінальних засобів, який **відрізняється** тим, що додатково вводять донатор оксиду азоту тівортін.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вводять тівортін 4,2 % розчину для інфузій внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу, через день, курс лікування 10 ін'єкцій.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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

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