



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **85076** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 05802	(72) Винахідник(и): Опарін Анатолій Георгієвич (UA), Опарін Олексій Анатолійович (UA), Тіткова Анна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 07.05.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.11.2013	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.11.2013, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ З СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих хронічним обструктивним захворюванням легень з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою здійснюють шляхом призначення медикаментозної терапії. Хворому призначають пантопразол (нольпаза) в дозі 40 мг/добу, антацид (маалокс) по 1 таблетці 4 рази на добу та прокінетик (мотиліум) 10 мг 3 рази на добу, протягом 6 тижнів.

UA 85076 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії, і може бути використана для лікування хворих хронічним обструктивним захворюванням легень з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з провідних причин захворюваності і смертності в сучасному суспільстві і є значною економічною і соціальною проблемою, яка поки не має тенденції до поліпшення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі ХОЗЛ страждають 600 млн. чоловік, і до 2020 р. число хворих подвоїться. Виникнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у хворих ХОЗЛ можливо як незалежне захворювання (із-за поєднаних поразок слизових оболонок дихальної і травної систем, що пов'язане з односпрямованими метаболічними і алергічними змінами, з однотипними порушеннями регуляції нервової, імунної і ендокринної систем і як первинно-залежних патологічних процесів (коли із-за прогресуючої бронхообструкції і гіпоксемії настають порушення мікроциркуляції і атрофія в слизовій оболонці шлунка і стравоходу з розвитком виразок і ерозій ґенезу гіпоксії). Важливу роль в розвитку поєднаної патології грає і наявність метаболічного синдрому, сполучною ланкою яких є розвиток системного субклінічного запалення. В даний час є очевидні докази ролі ГЕРХ у виникненні ХОЗЛ, проте до цих пір в цій області залишається багато спірних і невирішених питань. Продовжують активно обговорюватися механізми розвитку і взаємовідношення двох захворювань, методи діагностики, раціональні схеми лікарської терапії.

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОХЛ) характеризується високою смертністю у всьому світі і є одним з найпоширеніших захворювань. Вона призводить до величезного економічного і соціального збитку, представляючи справді соціальний тягар для охорони здоров'я будь-якої країни. Серед асоційованих захворювань, що найчастіше зустрічаються у хворих ХОХЛ, є ГЕРХ.

В даний час лікування хворих ГЕРБ проводиться зокрема препаратом фамотидин (гастросидин) в звичайних терапевтичних дозуваннях (по 20 міліграм або по 40 міліграм в добу). Цей препарат має ряд переваг: зручність застосування (1-2 рази на добу), висока ефективність в терапії "кислотозалежних" захворювань, у тому числі і в порівнянні з антацидними препаратами, а також велика безпека в порівнянні з циметидином. Проте спостереження показали, що у ряді випадків для підвищення ефективності терапії доцільне збільшення добової дози гастросидину, що, за деякими спостереженнями, знижує вірогідність появи побічних ефектів в порівнянні з використанням в підвищених дозах блокаторів H₂-рецепторів гістаміну першого (циметидин) і другого (ранітидин) покоління. Перевага фамотидину перед циметидином і ранітидином полягає в тривалішому ефекті на секрецію соляної кислоти.

Недоліки способу пов'язані з тим, що його використовують тільки при самостійній гастроєзофагеальній рефлексній хворобі.

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб лікування хворих на ГЕРХ в поєднанні з ХОЗЛ, який включає застосування як інгібітора протонної помпи (ІПП) препарату рабепразолу Рабімак усередину по 1 таблетці (20 мг) 1 раз на добу протягом 4-8 тижнів, а як селективного інгібітора індукцибельної синтази (i-NOS) - препарату сухого екстракту листя гінґко білоба Білобіл усередину по 1 капсулі (40 мг) 1 раз на добу протягом того ж терміну (Дудка І.В., Хухліна О.С., Дудка Т.В. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень: патогенез взаємообтяження та методи медикаментозної корекції. - Чернівці, 2010. - С. 94-104).

Цей спосіб є єдиним з відомих способів лікування хворих на ГЕРХ саме в поєднанні з ХОЗЛ і тому вибраний як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що рабепразол має не дуже малий ефект міжлікарської взаємодії, що дуже важливо в терапії пацієнтів з даною коморбідною патологією. До того ж, у рабепразолу тривалість антисекреторного ефекту корелюється не з концентрацією препарату в плазмі крові, а з площею під фармакокінетичною кривою концентрація-час, яка віддзеркалює кількість препарату, що досяг протонної помпи.

Рабепразол класифікується як інгібітор протонного насоса шлунка, який блокує лише фінальну стадію вироблення кислоти. Нарешті, існуючий спосіб не враховує моменти фармакокінетики й фармакодинаміки ІПП при призначенні кислотосупресивної терапії, а використовуваний в ньому селективний інгібітор i-NOS гінґко білоба має недостатні властивості езофагопротекції, у зв'язку з чим не зовсім ефективний, зокрема у осіб з ерозивною формою ГЕРХ. Спосіб не впливає на цитокінові показники та рівень греліну.

А саме цитокіни забезпечують взаємодію всіх імунокомпетентних механізмів і від їх регулюючої ролі залежать всі ефекторні антитоксичні, антимутагенні, цитопротективні прояви імунітету і антитіло утворення. Вони також стимулюють дію макрофагів, природних кілерів,

пригнічують гіперчутливість, індукують селекцію, клонування, диференціювання і репродукцію клітин імунного захисту. При розвитку надмірного по інтенсивності або тривалості запальної відповіді втрачається його фізіологічна функція, що веде до напруженої роботи ендокринної системи з викидом в кров величезних концентрацій гормонів і нейромедіаторів, активації цитокинових механізмів з дисбалансом в системі про- і протизапальних цитокинів, депо яких є і жирова тканина. Адиipoцити виробляють величезну кількість біологічно активних речовин і гормонів (лептин, грелін, резистин, адипонектин), які специфічно впливають на гіпоталамо-гіпофізарну систему (Global Initiative for chronic obstructive Lung Diseases (Gold). Global strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary Disease. Updater 2007. - <http://www.goldcopd.com>).

Тому при такій складній поєднаній патології як ХОХЛ і ГЕРБ, з багатогранними патогенетичними механізмами, при лікуванні необхідно впливати на рівень гормону греліну, цитокинову регуляторну систему, відповідальну за міжклітинну взаємодію і виконуючу в імунній відповіді ендокринну, проліферативну функції і що здійснює запуск, контроль і взаємодію всіх кліток, що беруть участь в стадіях презентації антигенів, їх індукції і ефекторному захисті.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування супутньої гастроезофагеальної рефлексної хвороби у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, в якому за рахунок зміни схеми лікування, досягається покращення показників зовнішнього дихання, нормалізація рівню греліну та нормалізація показників цитокинової системи.

Поставлена задача вирішується в способі лікування хворих хронічним обструктивним захворюванням легень з супутньою гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, який здійснюють шляхом призначення медикаментозної терапії, згідно з корисною моделлю, хворому призначають пантопразол (нольпаза) в дозі 40 мг/добу, антацид (маалокс) по 1 таблетці 4 рази на добу та прокінетик (мотиліум) 10 мг 3 рази на добу, протягом 6 тижнів.

У хворих на ХОЗЛ при наявності стравохідних клінічних проявів та підтверджених ендоскопічних даних за ГЕРХ необхідно призначати зазначену терапію, яка поліпшує клінічні прояви хвороби, показники функції зовнішнього дихання, нормалізую дисбаланс в цитокиновій системі та нормалізує рівень греліну.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином, пацієнтам з поєднаною патологією призначають пантопразол (нольпаза) в дозі 40 мг/добу, антацид (маалокс) по 1 таблетці 4 рази на добу та прокінетик (мотиліум) 10 мг 3 рази на добу, протягом 6 тижнів.

Для оцінки можливого впливу антирефлюксної терапії на перебіг основного захворювання з групи хворих ХОЗЛ з супутньою ГЕРБ була виділена підгрупа з 34 чоловік (група 1А), яка отримувала базисну терапію ХОЗЛ (β 2-агоністи, М-холіноблокатори, інгальційні глюкокортикостероїди) і антирефлюксну терапію (пантопразол, антациди, прокінетики) протягом 6 тижнів. В групі 1Б (35 чоловік) отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ.

Проведене лікування привело до достовірної регресії клінічних проявів основного захворювання у пацієнтів з ізольованою ХОЗЛ: зменшення частоти задишки, що зустрічається (з 97,8 % до 53 %) ($p < 0,05$), кашлю (з 94,1 % до 30,8 %). Навпаки, в групі хворих з поєднаною патологією спостерігалось не таке значуще зменшення частоти задишки, що зустрічається (з 100 % до 68 %), кашлю (з 95,5 % до 58,4 %) ($p < 0,05$). Причому у пацієнтів з поєднаною патологією, які отримували антирефлюксну терапію (група 1А) відмічено достовірніше зменшення клінічних проявів основного захворювання: зменшення частоти задишки, що зустрічається (з 100 % до 53 %) ($p < 0,05$), кашлю (з 95,5 % до 34,2 %), охриплості голосу (з 59 % до 29,4 %) і першіння в горлі (з 65 % до 28,5 %). Навпаки, в групі хворих, що отримували тільки базисне лікування (група 1Б), спостерігалось не таке значуще зменшення частоти задишки, що зустрічається (з 100 % до 71 %), кашлю (з 95 % до 62,2 %), першіння в горлі (з 61 % до 42,3 %) і охриплості голосу (з 52 % до 32 %) ($p < 0,05$).

Також у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ було відмічено значне збільшення середніх показників ОФВ1 з $65,18 \pm 2,34$ % до $72,34 \pm 2,25$ % після лікування ($p < 0,05$). Збільшилися також показники ЖЄЛ з $77,28 \pm 2,29$ % до $84,13 \pm 2,43$ %, ФЖЄЛ з $75,89 \pm 2,73$ % до $78,45 \pm 2,78$ %, індексу Тіффно з $66,13 \pm 2,47$ % до $72,06 \pm 1,35$ % ($p < 0,05$) в порівнянні з пацієнтами з поєднаною патологією, які не одержують антирефлюксну терапію (група 1Б). В групі 1Б відмічено незначне збільшення середніх показників ОФВ1 з $57,97 \pm 2,84$ % до $64,23 \pm 2,47$ % через 6 тижнів ($p > 0,05$). Трохи збільшилися також показники ЖЄЛ з $72,85 \pm 3,65$ % до $74,65 \pm 2,28$ %, ФЖЄЛ з $70,96 \pm 3,95$ % до $73,65 \pm 4,03$ %, індексу Тіффно з $59,65 \pm 2,68$ % до $61,98 \pm 1,97$ % ($p > 0,05$). Причому проведене комплексне лікування привело до достовірного збільшення основних показників функції зовнішнього дихання, таких як ЖЄЛ, індекс Тіффно і ОФВ1 у пацієнтів, що отримали антирефлюксне лікування (група 1А), які практично досягли показників пацієнтів з

ізолюваним ХОЗЛ ($p > 0,05$). У пацієнтів, що приймають антирефлюксну терапію відмічено значне збільшення середніх показників ОФВ1 з $56,68 \pm 2,71$ % до $70,34 \pm 2,65$ %, в порівнянні з пацієнтами, що приймають тільки базисну терапію ХОЗЛ ($p < 0,05$). Збільшилися також показники ЖЄЛ з $71,42 \pm 3,65$ % до $82,67 \pm 3,26$ %, індексу Тіффно з $57,69 \pm 2,28$ % до $68,48 \pm 2,17$ % ($p < 0,05$) після комплексного лікування. У групі 1А рівень ІЛ-6 знизився з $14,27 \pm 1,97$ пг/мл до $4,93 \pm 0,59$ пг/мл, рівень греліну також знизився з $33,45$ пг/мл до $17,45$ пг/мл, а рівень ІЛ-4 підвищився з $3,37 \pm 1,28$ пг/мл до $3,95 \pm 0,23$ пг/мл ($p < 0,001$) після комплексного лікування і склали статистично достовірну різницю ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками у пацієнтів групи 1Б, у яких рівень ІЛ-6 знизився з $7,87 \pm 0,84$ пг/мл до $6,41 \pm 0,59$ пг/мл, рівень греліну також знизився з $30,23 \pm 3,45$ пг/мл до $21,45 \pm 3,23$ пг/мл, а рівень ІЛ-4 підвищився з $1,79 \pm 0,21$ пг/мл до $2,15 \pm 0,25$ пг/мл.

Приклад 1. Хворий М., 1964 р.н., знаходився на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні ХГКБ № 8 з 1 червня по 12 червня 2012 року.

Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень II ст., ст. загострення. Легенева недостатність (ЛН) I ст. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ст. загострення.

Під час госпіталізації скарги на: кашель з важко відокремлюваною мокротою, задишку при фізичному навантаженні, печію після їди, при нахилах тулуба вперед, в горизонтальному положенні, відрижку з'їденою їжею, відчуття першіння в горлі, паління язика, загальну слабкість, підвищену стомлюваність.

Анамнез хвороби: Страждає ХОЗЛ протягом 14 років. Періодично проходив стаціонарні і амбулаторні курси лікування, але постійно інгаляторами не користувався. Відзначає 2-3 загострення в рік. Погіршення стану протягом 8 днів, коли виникли вище перелічені скарги. По допомогу не звертався, оскільки поліпшення стану не спостерігалось, поліклінікою був направлений на госпіталізацію в терапевтичне відділення ХГКБ № 8.

Анамнез життя: Страждає хронічним гастродуоденітом, ГЕРХ протягом 15 років, періодично приймає нексиум, гавіскон. Спадковість обтяжена по материнській лінії по бронхолегеневим і серцево-судинним захворюванням. Туберкульоз, цукровий діабет, вірусний гепатит, шкірно-венеричні захворювання заперечує. Епід. анамнез без особливостей. Алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички: куріння протягом 18 років (20 сигарет на день). Індекс куріння 18.

ФГДС (10.02.12): ознаки гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Спірографія (14.02.12): ОФВ1 57 %, ЖЄЛ 71 %, ФЖЄЛ 69 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 57 %. Після проби "Беродуал": ОФВ1 66 %, ЖЄЛ 72 %, ФЖЄЛ 70 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 60 %.

Показники маркерів імунізапалення і греліну до лікування: ІЛ-6-14,08 пг/мл, ІЛ-4-3,42 пг/мл, грелін - 33,78 пг/мл.

Було проведено лікування на протязі 6 тижнів: пантопразол (нольпаза 40 мг на добу, KRKA, Словенія); прокінетики; антациди.

Спірографія (27.03.12): ОФВ1 70 %, ЖЄЛ 82 %, ФЖЄЛ 75 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 67 %. Після проби "Беродуал": ОФВ1 72 %, ЖЄЛ 84 %, ФЖЄЛ 80 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 69 %.

Показники маркерів імунізапалення і греліну після лікування (27.03.13): ІЛ-6 - 4,34 пг/мл, ІЛ-4 - 3,96 пг/мл, грелін - 17,34 пг/мл.

Приклад 2. Хвора Б., 1961 г.р., знаходилась на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні ХГКБ № 8 з 15 серпня по 31 серпня 2012 року.

Діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень II ст., ст. загострення. Емфізема легень. Пневмосклероз. ЛН I ст. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, ст. ремісії.

Під час госпіталізації скарги на: кашель з важко відокремлюваною мокротою, задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, підвищену стомлюваність.

Анамнез хвороби: Страждає ХОЗЛ протягом 7 років. Відзначає 2 загострення на рік. При загостренні приймає теопек або еуфілін. Погіршення стану протягом 5 днів, коли виникли вище перелічені скарги. Оскільки поліпшення стану на тлі використання інгаляторів не спостерігалось, за направленням ХМАПО була направлена на госпіталізацію в терапевтичне відділення ХГКБ №8.

Анамнез життя: Страждає ГЕРХ, хронічним гастритом протягом 6 років, не лікується. Навесні 2012 року вперше проходила стаціонарне лікування з приводу загострення ГЕРХ. Спадковість обтяжена по батьковій лінії по бронхолегеневим захворюванням. Туберкульоз, цукровий діабет, вірусний гепатит, шкірно-венеричні захворювання заперечує. Епід. анамнез без особливостей. Алергологічний анамнез не обтяжений. Шкідливі звички: заперечує.

ФГДС (16.04.12): ознаки гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

Спірографія (16.08.12): ОФВ1 57 %, ЖЄЛ 72 %, ФЖЄЛ 70 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 59,4 %. Після проби "Беродуал": ОФВ1 59 %, ЖЄЛ 81 %, ФЖЄЛ 76 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 63,6 %.

Показники маркерів імунозапалення і греліну до лікування (16.08.13): ІЛ-6 - 9,52 пг/мл, ІЛ-4 - 1,75 пг/мл, грелін - 31,96 пг/мл.

Протягом 6 тижнів антирефлюксну терапію хвора не отримувала.

5 Спірографія (26.09.12): ОФВ1 65 %, ЖЄЛ 74 %, ФЖЄЛ 73 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 61,3 %. Після проби "Беродуал": ОФВ1 68 %, ЖЄЛ 81 %, ФЖЄЛ 79 %, ОФВ1/ФЖЄЛ 64,4 %.

Показники маркерів імунозапалення і греліну через 6 тижнів (26.09.13): ІЛ-6 - 6,38 пг/мл, ІЛ-4 - 2,35 пг/мл, грелін - 23,73 пг/мл.

10 Як видно з прикладів у хворих ХОЗЛ з супутньою ГЕРХ через 6 тижнів після антирефлюксної терапії є достовірне зниження рівня ІЛ-6 та греліну до рівня контрольної групи та достовірне підвищення показників спірограми і рівня ІЛ-4, що говорить про активацію протизапальної ланки цитокінової системи, направленої на зниження запальних змін у хворих ($p < 0,01$).

15 Тим часом у хворих з супутньою патологією, які не отримували антирефлюксне лікування спостерігалась тенденція до зниження рівня ІЛ-6 та греліну, підвищення рівня ІЛ-4 та показників спірограми, але достовірних відмінностей між цими показниками на момент вступу до стаціонару та через 6 тижнів не було виявлено ($p > 0,05$). Відмінності між показниками через 6 тижнів у хворих ХОХЛ з супутньою ГЕРХ, які отримували та які не отримували антирефлюксну терапію, були достовірними ($p < 0,05$).

20 Встановлено, що у хворих ХОЗЛ з супутньою ГЕРХ, які отримували антирефлюксне лікування, рівні ІЛ-6 та греліну досягли показників групи контролю та підвищилися показники спірографії та рівня ІЛ-4, що підтверджують наведені приклади.

Таким чином, хворим ХОЗЛ з супутньою ГЕРХ обов'язково необхідно включати в комплексне лікування антирефлюксні препарати, що буде сприяти швидшій нормалізації цитокінового дисбалансу, зниженню рівня греліну, підвищенню показників спірографії та покращенню самопочуття пацієнтів.

25

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб лікування хворих хронічним обструктивним захворюванням легень з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, який здійснюють шляхом призначення медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що хворому призначають пантопразол (нольпаза) в дозі 40 мг/добу, антацид (маалокс) по 1 таблетці 4 рази на добу та прокінетик (мотиліум) 10 мг 3 рази на добу, протягом 6 тижнів.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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