



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95830** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2014 07619</b>	(72) Винахідник(и): <b>Ступницька Ганна Ярославівна (UA), Федів Олександр Іванович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>07.07.2014</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.01.2015</b>	(73) Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.01.2015, Бюл.№ 1</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ,  
ПОЄДНАНОГО ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із метаболічним синдромом, шляхом базисної терапії. Додатково призначають S(-)амлодипін бесилат у дозі 2,5 мг та аторвастатин кальцію у дозі 10 мг у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна) впродовж шести місяців.

**UA 95830 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до терапії та пульмонології, і може бути використана для лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із метаболічним синдромом.

Розповсюдженість метаболічного синдрому (МС) серед хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) становить від 21 % до 53 %, особливо на ранніх його стадіях (Watz H., 2009; Clini E., 2011). Збільшення кількості випадків МС серед хворих на ХОЗЛ може бути пов'язано з підвищенням поширеності ожиріння, зменшенням фізичної активності, курінням, використанням кортикостероїдів, а також з наявністю при зазначеній патології таких важливих механізмів патологічного процесу як запалення, оксидативного стресу та гіпоксії (Watz H., 2009; Küpeli E., 2010). Основними причинами прогресування ХОЗЛ на тлі МС і формування серцево-судинних ускладнень є інсулінорезистентність та дисліпідемія (Patel A.R.C., 2011). Доведено, що жирова тканина є активним метаболічним і ендокринним органом, який відіграє важливу роль в розвитку ожиріння і МС (Ткасова R., 2010; Patel A.R.C., 2011). Тому при поєднанні ХОЗЛ та МС субклінічне системне запалення виявляє адитивний вплив на прогресування та погіршення перебігу ХОЗЛ.

Згідно з даними експериментальних і клінічних досліджень, статини (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази), що використовуються для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ), окрім впливу на ліпідний спектр крові, виявляють також плейотропні ефекти (Dobler C.C., 2009). Для аторвастатину характерними є вплив на ендотеліальну функцію (збільшує синтез NO і опосередковану NO ендотелійзалежну вазодилатацію) та протизапальні (знижує концентрацію С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- $\alpha$ ), антитромбогенні (антиагрегантні, антитромботичні та профібринолітичні), антиішемічні, антиоксидантні, антипроліферативні і цитопротекторні властивості (Janda S., 2009; Young R.P., 2009). За останніми даними статини спричиняють імуномодулюючу та антибактеріальну дії (Cowan D.C., 2010), зменшують вираженість запального процесу в легенях, особливо пов'язаного з сигаретним димом, усуваючи таким чином структурні і функціональні порушення в легенях (Janda S., 2009).

Доведено, що багато пацієнтів, хворих на ХОЗЛ мають високий ризик ССЗ (John Mancini G. B., 2006; Lawes C.M.M., 2012). Опубліковані спостереження показали, що застосування статинів має позитивні наслідки для хворих на ХОЗЛ, сприяючи зменшенню смертності та загострень як пов'язаних, так і не пов'язаних з ХОЗЛ (Mortensen E.M., 2009; Lawes C.M.M., 2012).

Водночас антагоністи кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, є препаратами вибору в лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на ХОЗЛ (Адашева Т.В., 2008). Переваги застосування блокаторів кальцієвих каналів полягають у зменшенні легеневої гіпертензії та дисфункції правих відділів серця, релаксації мускулатури бронхів, в їх антиоксидантних та мембраностабілізуючих властивостях (Ахонтов Д.А., 2010; Кароли Н.А., 2011).

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби (Пат. 90884 Україна, МПК А61К 31/00 Спосіб лікування легеневої артеріальної гіпертензії при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби / Яковлева О.О., Маслоїд Т.М.; Заявник Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова - заява № 201400748 від 27.01.2014; опубл. 10.06.2014; бюл. № 11), в якому хворим призначають амлодипін у дозі 5 мг та раміприл у дозі 5 мг один раз на добу впродовж трьох місяців.

Недоліком аналогу є те, що для лікування ХОЗЛ на фоні гіпертонічної хвороби використовують комбінацію блокаторів кальцієвих каналів (амлодипін) з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (раміприл), які не володіють плейотропними ефектами і не впливають на перебіг ХОЗЛ, а тільки корегують артеріальну гіпертензію.

Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб лікування ХОЗЛ у поєднанні із ішемічною хворобою серця (Пат. 16079 Україна, МПК А61К 31/00 Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні із ішемічною хворобою серця / Кайдашев І.П., Расін М.С., Васильєв В.М., Петрушов А.В., Расін О.М.; Заявник Українська медична стоматологічна академія - заява № 200601799 від 20.02.2006; опубл. 17.07.2006; бюл. № 7), в якому використовують аторвастатин у дозі 20-40 мг один раз на добу впродовж 10-12 місяців.

Недоліком найближчого аналога є те, що для лікування ХОЗЛ використовують монотерапію аторвастатином.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєднаного із метаболічним синдромом шляхом призначення додатково до базисної терапії S(-)-амлодипіну бесилату та аторвастатину кальцію у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна).

Спільними ознаками найближчого аналогу та корисної моделі є те, що для лікування ХОЗЛ використовують аторвастатин.

Відмінність корисної моделі та найближчого аналог наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння корисної моделі та найближчого аналога за ознаками

Ознаки	Найближчий аналог	Корисна модель
Лікування ХОЗЛ	Лікування ХОЗЛ поєднаного із ішемічною хворобою серця	Лікування ХОЗЛ поєднаного із метаболічним синдромом
Призначення препаратів	Додатково до базисної терапії призначають аторвастатин у дозі 20-40 мг протягом 10-12 місяців	Додатково до базисної терапії призначають аторвастатин у дозі 10 мг та S(-)амлодипін у дозі 2,5 мг протягом півроку

5

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: хронічне обструктивне захворювання легень, аторвастатин, амлодипін.

10 Поєднання плейотропних ефектів аторвастатину (протизапальні, антитромботичні, антиоксидантні, антибактеріальні, цитопротекторні, антипроліферативні, корекція ендотеліальної дисфункції) та амлодипіну (окрім корекції артеріального тиску, мають бронхолітичні, антиоксидантні властивості, корекція ендотеліальної дисфункції) у вигляді комбінованого препарату дасть можливість покращити ефективність лікування ХОЗЛ, поєднаного із МС та мати економічну вигоду для пацієнта.

15 Корисну модель здійснюється наступним чином. Хворим на ХОЗЛ, поєднане із МС призначають додатково до базисної терапії S(-)амлодипін бесилат у дозі 2,5 мг та аторвастатин кальцію у дозі 10 мг у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна) впродовж півроку.

Приклади практичного використання.

Приклад.

20 Хворому К., 63 р., із діагнозом ХОЗЛ, поєднаним із МС був призначений водночас із традиційною терапією S(-)амлодипін бесилат у дозі 2,5 мг та аторвастатин кальцію у дозі 10 мг у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна) впродовж півроку.

Вже після першого місяця лікування у хворого істотно зменшились задишка, кількість хрипів в легенях при аускультції, покращились відходження харкотиння та показники спірографії.

25 Наприкінці лікування відмічалось покращення якості життя пацієнта - зменшення кількості балів за опитувальником ТОХ (тест оцінки ХОЗЛ) на 38 % та задишки за бальною шкалою - на 28 %. Відмічалися нормалізація показників ліпідного спектру крові, зменшення запального процесу, маси тіла, відсотку жирової маси, рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску.

30 Для оцінки ефективності корисної моделі обстежено 35 пацієнтів (28 чоловіків і 7 жінок), які перебували на лікуванні в пульмонологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці із загостренням ХОЗЛ II-III стадії. Обстежувані відносились до групи В і С за класифікацією ризику несприятливих подій і супутнього МС. Всім пацієнтам було проведено комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, яке включало збір скарг, фізикальний огляд, збір анамнезу, дослідження основних лабораторних показників крові, сечі і мокротиння, запис електрокардіограми, рентгенографію органів грудної клітки, спірометрію за допомогою спірометра "BTL-08 Spiro Pro" (Великобританія). 15 хворим з ХОЗЛ, поєднаного із МС додатково до стандартної терапії призначали S(-)амлодипін бесилат у дозі 2,5 мг та аторвастатин кальцію у дозі 10 мг у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна) впродовж півроку. Оцінювали масу тіла, індекс маси тіла, рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, толерантність хворого до фізичного навантаження за тестом із 6-хвилинною ходьбою, відсоток жирової маси за даними біоімпедансного аналізу, ліпідний спектр крові (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХЛ ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХЛ ЛПДНЩ)), рівень С-реактивного білка (СРБ), лептину та фактору некрозу пухлини-α (ФНП-α) у сироватці крові.

45 Хворі були розділені на дві групи: контрольна (додатково до базисної терапії отримували аторвастатин у дозі 20 мг впродовж 10 місяців) та основну (отримували лікування за корисною моделлю).

Таблиця 2

Порівняння показників при використанні найближчого аналога та корисної моделі у хворих на ХОЗЛ

Показники	Контрольна група (найближчий аналог) n=20		Основна група (корисна модель) n=15	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Маса тіла, кг	93,62±1,44	91,54±1,58	94,97±5,18	87,06±3,98
% жиру в організмі	29,53±1,45	27,62±1,36	28,69±2,00	25,75±1,86
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,94±0,82	29,90±0,86	32,43±1,31	28,88±1,12
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	147,41±2,08	148,52±2,14	146,43±3,29	131,43±2,59
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	90,16±1,02	91,19±1,20	90,36±1,43	81,43±1,33
Тест з 6-хвилинною ходьбою, м	320,71±6,05	340,28±7,10	314,67±10,94	356,6±11,39
Тригліцериди, ммоль/л	2,35±0,12	2,18±0,14	2,69±0,21	2,07±0,18
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, од	59,63±1,97	57,89±1,88	60,86±3,14	52,29±1,66
Холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, ммоль/л	1,05±0,05	0,86±0,07	1,22±0,09	0,77±0,07
С-реактивний білок, мг/л	11,17±0,92	7,19±0,60	9,36±1,34	5,14±0,49
ФНП-α, пг/мл	136,38±5,54	89,60±6,62	139,75±8,63	70,82±6,74
Лептин, пг/мл	56,81±2,71	42,53±2,50	57,07±4,25	35,60±3,89

Примітка: \*дані наведені при  $p < 0,05$ .

З таблиці видно, що застосування корисної моделі у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, призводило до зниження маси тіла на 8,3 %, процентного вмісту жирової маси та ІМТ на 10,2 % і 10,9 %, відповідно. Слід відзначити і зниження рівня систолічного та діастолічного артеріального тиску на 10,5 % і 9,9 %. Показники ліпідного обміну характеризувалися зниженням рівня тригліцеридів, ХЛ ЛПНЩ і ХЛ ЛПДНЩ. Останні два показники наближалися до контрольних значень у здорових осіб. Рівні СРБ і ФНП-α через півроку лікування значно знизилися (на 45 % і 49,3 % відповідно), а також відзначалося зниження рівня лептину на 37,6 %. Пройдена хворими, які приймали комбінацію аторвастатину і амлодипіну, відстань за 6 хвилин зросла на 11,8 % ( $p_1 < 0,001$ ).

При використанні найближчого аналога спостерігалось покращення показників ліпідного спектру крові, зниження рівня СРБ, лептину та ФНП-α, проте ці показники були вищими порівняно із показниками, отриманими при використанні запропонованого способу. Слід відзначити, що спостерігалось збереження високого систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Корисна модель шляхом призначення додатково до базисної терапії S(-)амлодипіну бесилату у дозі 2,5 мг та аторвастатину кальцію у дозі 10 мг у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна) впродовж півроку дозволяє покращити ефективність лікування, знизити дозу ліків, що зменшить ризик виникнення побічних ефектів та принести економічну вигоду пацієнтові.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень, поєданого із метаболічним синдромом, шляхом базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають

S(-)амлодипін бесилат у дозі 2,5 мг та аторвастатин кальцію у дозі 10 мг у вигляді комбінованого препарату "Амлостат" (КУСУМ ФАРМ, Україна) впродовж шести місяців.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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