



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43600** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 31/40
A61P 11/06 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

1

(21) u200902538

(22) 23.03.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ФЕЩЕНКО ЮРІЙ ІВАНОВИЧ, ЯШИНА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА, ДЖАВАД ІННА ВОЛОДИМИРІВНА, ПОЛЯНСЬКА МАРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА, МАТВІЄНКО ЮЛІЯ ОЛЕКСАНДРІВНА, МОСКАЛЕНКО СВІТЛАНА МИХАЙЛІВНА, КРАМАРСЬКА НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА, ІЩУК СВІТЛАНА ГЕНРІХІВНА

2

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМЕНІ Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ"

(57) Спосіб лікування хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом, що включає призначення інгаляційного кортикостероїду у поєднанні із пролонгованим β_2 -агоністом, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують аторвастатин дозою 10 мг на добу.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме, пульмонології і може бути застосована для лікування хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом.

За офіційними даними МОЗ України бронхіальна астма (БА) виявляється у 0,5-1,0% населення, в той час як за даними світової статистики - у 5-11% в загальній популяції, однак і ці дані є заниженими, завдяки гіподіагностиці захворювання, особливо на ранніх етапах його розвитку [див. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 (2007). Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". [Текст] - К.: 2007. - С. 146.]

Найбільш тяжко піддаються лікуванню, складають найтяжчі медичні, соціальні та економічні наслідки, забирають більш 50% коштів узагалі пов'язаних з бронхообструктивними захворюваннями хворі із тяжким перебігом БА. Основна частина загальних витрат припадає на госпіталізацію й надання невідкладної допомоги (73% загальних витрат) [див. Фещенко Ю.І. Трудно переоценить важність пульмонологических проблем для современного общества [Текст] / Ю.І. Фещенко // Здоров'я України. - 2008 р. - №3/1 - С. 3.].

БА - захворювання, в основі якого полягає запалення. Для його лікування застосовується протизапальна терапія. Стандарти надання допомоги хворим із бронхіальною астмою викладені в Національних узгодженнях - Наказі МОЗ України №128

від 19.03.2007 р. Але незважаючи на успіхи, досягнуті в діагностиці та веденні хворих з даним захворюванням, досягнення контролюваного перебігу БА залишається значною проблемою практичної охорони здоров'я. Тому розробка нових препаратів, пошук нових схем лікування, спроба застосування препаратів, що використовуються при інших захворюваннях, які б могли іншими шляхами, ніж глюкокортикостероїди, зменшувати запалення в повітряпроводних шляхах, спричинити додатковий ефект при бронхіальній астмі є актуальним.

Комбіновані препарати, до складу яких входять інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГК) та β_2 -агоністи тривалої дії рекомендуються в схемах лікування тяжкої персистуючої БА національними та міжнародними угодами. Ці препарати при адекватному застосуванні дозволяють досягти контроль захворювання у багатьох хворих. Але існує категорія хворих, у яких незважаючи на потужну протизапальну терапію, зберігаються клінічні, функціональні, лабораторні ознаки астми [див. Фещенко Ю.І. Современная стратегия ведения бронхиальной астмы [Текст] / Ю.І. Фещенко, Л.А. Яшина // Астма та алергія - 2007. - №3-4 - С. 8-11. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст]: Справочник врача "Пульмонолог Фтизиатр" / под ред. Ю.І. Фещенко, Л.А. Яшина. - К.: ТОВ "Доктор-Медиа", 2007. - 430 с. - (Серия "Бібліотека Здоров'я України").

(19) **UA** (11) **43600** (13) **U**

Дослідження останніх років довели, що статини, препарати, що застосовуються для зменшення вмісту холестерину, також мають протизапальні властивості.

Статини є інгібіторами ферменту гідроксиметилглютарил-коензим-А-редуктази (Гмг-КоА). Цей фермент регулює швидкість утворення мевалонної кислоти з ацетилкоензима А (перший етап ендогенного синтезу холестерину) [див. Callahan A.S. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms [Text] / A.S. Callahan // Curr. Atheroscler. Rep. - 2003. - Vol. 1, №5. - P. 33-37. Jiang, J.L. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells [Text] / J.L. Jiang, S. Wang, N.S. Li // Biochem. Cell. Biol. - 2007. - Vol. 1, №85. - P. 66-77.]

Є припущення, що позитивні ефекти статинів пов'язані не тільки із пригніченням біосинтезу холестерину в гепатоцитах, що призводить до зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, але й наявністю численних плейотропних (pleiwn (грецк.) - більш; troposa - напрямки) ефектів. Плейотропні властивості статинів різноманітні й клінічно настільки суттєві, що їх можна назвати «новим аспірином», новим імуномодулятором, протизапальним засобом. Статини позитивно впливають на міграцію й функціональний стан макрофагів, а також на міграцію й проліферацію гладком'язевих клітин у судинній стінці, поліпшуючи тим самим її біохімічні й гістохімічні характеристики. Зокрема, шляхом інактивації макрофагів, статини зменшують продукцію в них металопротеаз і прозапальних цитокінів [див. Callahan A.S. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms [Text] / A.S. Callahan // Curr. Atheroscler. Rep. - 2003. - Vol. 1, №5. - P. 33-37. Thierry Le Jemtel, H. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure [Text] / H. Thierry Le Jemtel, Margherita Padeletti // J. of Am. College of Cardiology. - 2007. - Vol. 49, №2. - P. 171-180.]

Статини зменшують рівень С-реактивного протеїну (СРП), внаслідок зменшення продукції інтерлейкіну 6, цитокіну, який активує гостру фазу СРП відповіді. Враховуючи ці дані, було припущено, що статини можуть спричиняти наряду із зменшенням рівня холестерину, протизапальну, антитромботичну та імуномодулюючу дію.

В основі захисної дії статинів має місце не гіполіпідемічний ефект, а вплив на регуляцію імунної системи, що підтверджується відсутністю протективної дії у гіполіпідемічних препаратів інших груп [див. Hothersall E. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease [Text] / E. Hothersall, C McSharry, N.C. Thomson // Thorax. - 2006. - №61. - P. 729-734.]

Виявлено, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини) - широко застосовувані гіполіпідемічні засоби - можуть сповільнювати викликане палінням ураження легень. Результати дослідження, представлені на 72-му щорічному міжнародному з'їзді Американського Коледжу Пульмонологів (American College of Chest Physicians - ACCP)

CHEST 2006 (21-26 жовтня, Солт-Лейк-Сіті), свідчать, що у теперішніх і колишніх курців, що застосовували статини, сповільнювалося погіршення показників функції зовнішнього дихання в порівнянні з тими, хто їх не застосовував, причому незалежно від того, чи продовжували пацієнти курити чи ні.

Відомий спосіб лікування хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом, що включає застосування декількох альтернативних режимів: високі дози інгаляційних кортикостероїдів або комбіновану терапію середніми дозами інгаляційних кортикостероїдів у поєднанні з пролонгованими β_2 -агоністами або антагоністами лейкотриєнових рецепторів або пролонгованими теофілінами [див. Яшина Л.А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапиезистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л.А. Яшина // Астма та алергія. - 2002. - №1. - С. 71-76; Міністерство охорони здоров'я України. Наказ №499 від 28.10.2003 "Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень" [Текст] // Астма та алергія. - 2004. - №1-2. - С 19-23]. Інгаляційні глюкокортикостероїди у високих дозах (беклометазон або будесонід - 1000-2000мкг на добу, або флутиказон - 500-1000мкг на добу) призначають в поєднанні з інгаляційними β_2 -агоністами пролонгованої дії (сальметерол) або ж призначають фіксовану комбінацію в одній лікарській формі сальметеролу (25мкг в 1 дозі) та флутиказону (250мкг в 1 дозі) - препарат Серетид 25/250 - 1-2 дози 2 рази на добу.

Проте дані літературних джерел щодо ефективності цих режимів досить суперечливі. У ряді випадків відмічається резистентність до високих доз інгаляційних стероїдів (>2000мкг беклометазону; 1600мкг будесоніду, 1000мкг флутиказону на добу) в поєднанні (або без) з пролонгованими β_2 -агоністами або теофіліном (див. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапиезистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л.А. Яшина // Астма та алергія. - 2002. - №1. - С. 71-76).

Однак даний спосіб має такі недоліки:

- повний клінічний ефект досягається далеко не у всіх хворих (57%).

- у функціональному плані може спостерігатися відсутність повної зворотності у хворих БА, і в різній мірі фіксована бронхообструкція, яка не піддається дії терапії, що включає і курс преднізолону;

- відмічається прискорене падіння ОФВ₁ при довготривалому спостереженні;

- збільшується спонтанна або індукована гіперреактивність бронхів, добова варіабельність ОФВ₁, знижується відповідь на бронходилататори - β_2 -агоністи;

- в індукованому харкотинні хворих на резистентну до терапії БА визначається підвищений вміст еозин-катіонного протеїну, нейтрофілів, IL-8. Підвищена кількість нейтрофілів визначається також при тяжких загостреннях астми і у випадках

раптового виникнення її фатальних приступів.

- позитивні зміни при призначенні ІГКС не тривали та не стабільні, бо інгаляційні кортикостероїди діють як виражені імунодепресанти, різко пригнічують загальний імунітет і особливо місцевий імунітет бронхів. Тому, в слизовій оболонці бронхів змінюється характер мікробного пейзажу і підтримується запальний процес.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом, в якому на тлі застосування інгаляційного кортикостероїду у поєднанні із пролонгованим β_2 -агоністом, додатково призначають аторвастатин в дозі 10мг на добу, в результаті чого підвищується ефективність лікування даної категорії хворих: відмічається зменшення нічних симптомів, кашлю, ранкової, нічної та добової потреби в бронхолітиках для зняття симптомів; зменшення рахунку задишки, загально-го астма-рахунку; покращення бронхіальної прохідності; покращення переносимості фізичних навантажень: зменшення ступеню задишки за шкалою Борга перед шаттл-тестом, після нього та збільшення кількості пройдених метрів, покращення клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту та зниження в індукованому харкотинні рівня інтерлейкіну 8.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом, який полягає у призначенні інгаляційного кортикостероїду у поєднанні із пролонгованим β_2 -агоністом, згідно корисної моделі, додатково застосовують аторвастатин дозою 10мг на добу.

Аторвастатин (Ліпримар) є селективним конкурентним інгібітором редуктази 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензиму А (ГМГ-КоА) - ензиму, який регулює швидкість перетворення ГМГ-КоА в мевалонат - прекурсор стеролів (в т.ч. - холестерину), відноситься до препаратів, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Всмоктавшись і потрапивши у воротну вену, аторвастатин поглинається гепатоцитами за участю транспортера органічних аніонів ОАТР-С. Аторвастатин метаболізується, головним чином, СYP3A4 до активних метаболітів (орто- і парагідроксильовані похідні). Частина аторвастатину і його метаболітів зазнає глюкурованню двома ізоформами глюкуронілтрансферази UGT1A1 і UGT1A2. Аторвастатин активно секретується в жовч за допомогою іншого транспортера, гликопротеїна - Р. Характерною рисою фармакокінетики аторвастатина, що відрізняє його від інших статинів, є великий період напіввиведення - він становить від 15 до 32 годин, що дозволяє призначати його в незалежності від часу доби.

В літературних джерелах відсутні дані щодо застосування аторвастатину у лікуванні БА як імуномодулятора та протизапального препарату.

Спосіб здійснюють таким чином.

Одні й ті ж хворі, в залежності від лікування, що їм проводилось в перші 4 тижні спостереження, складали контрольну групу (протягом перших 4-х

тижнів досліджувані хворі продовжували прийом сальметеролу 25мкг та флутиказону пропіонату 250мкг - по 2 інгаляції (50/500мкг) 2 рази на добу (інгаляції сальбутамолу за потребою), та основну (протягом наступних 4-х тижнів), коли до вищезазначеної терапії було додано аторвастатин дозою 10мг на добу.

Хворі обстежувались тричі - перед початком дослідження, по закінченні перших 4-х тижнів терапії та через 4 тижні прийому комплексного лікування з додаванням аторвастатину.

Усім досліджуваним хворим тричі проводилось загально-клінічне обстеження, лабораторні дослідження (загальний, біохімічний аналіз крові), ЕКГ, рентгенологічне обстеження легень (при відсутності даних за попередні 6 міс для виключення іншої патології легень) [див. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст]: Справочник врача „Пульмонолог Фтизиатр” / под ред. Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина. - К.: ТОВ „Доктор-Медиа”, 2007. - 430 с. - (Серия „Бібліотека Здоров'я України”)], дослідження переносимості фізичного навантаження за допомогою шаттл-теста із оцінкою задишки за шкалою Борга [див. Полянская, М.А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы [Текст] / М.А. Полянская // Здоров'я України. - 2008 р. - №3/1 - С. 48-49.], функціональні дослідження - дослідження ФЗД (спірометрія з аналізом кривої "потік-об'єм форсованого видиху", тест на зворотність бронхообструкції з бронхолітиком короткої дії, загальна плетизмографія тіла проводились на апараті "MasterLab", "Erich Jaeger" (Німеччина) (вивчалися: життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 сек. (FEV₁), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25, 50, 75% життєвої ємності легень (MEF25 %, MEF50 %, MEF75 %), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), ємність вдиху, загальний бронхіальний опір (R_{tot}), загальна ємність легень (TLC), залишковий об'єм легень (RV), резервний об'єм видиху (ERV), співвідношення RV/TLC). Дослідження проводилось зранку, через 2-3 години після сніданку та після 12-14 годинної перерви в прийманні ліків. Дослідження ФЗД проводилось до та після 15-20 хвилин після 2-х інгаляцій β_2 -агоністів короткої дії. Досліджувались сила дихальної мускулатури та нейро-респіраторний драйв (P_{lmax} - максимальний тиск на вдосі, P_{Emax} - максимальний тиск під час видиху) та дихальний привід (P_{0,1} - тиск під час вдиху через 0,1 сек.) за методикою фірми "Erich Jaeger", Німеччина, на апараті "Masterscope" цієї ж фірми [див. Полянская, М.А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы [Текст] / М.А. Полянская // Здоров'я України. - 2008 р. - №3/1 - С. 48-49. Полянская, М.А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы [Текст] / М.А. Полянская // Здоров'я України. - 2008 р. - №3/1 - С. 48-49.].

Протягом усього періоду дослідження хворі вели щоденник самоспостереження, де відмічали симптоми, прийом "швидкодіючого" препарату (сальбутамолу), показання пікової швидкості видиху зранку та ввечері.

Стан місцевого імунітету бронхів оцінювали в індукованому харкотинні за вмістом лейкоцитів - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів [див. Kim C.K. Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma [Text] / C.K. Kim, J.B. Hagan // Ann. Allergy Asthma Immunol. - 2004. - V. 93, №2. - P. 112-122. Предтеченский В.Е. Лабораторные методы исследования [Текст] / В.Е. Предтеченский, В.М. Боровик, Л.Т. Марголини // Медгиз. - 1950. - 804 с. Pin J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma [Text] / J. Pin, P. Gibson // Thorax. - 1992. - N 1. - P. 25-29.], а також за їх функціональною активністю - за вмістом прозапальних цитокінів IL-6 та IL-8.

Стан системного імунітету оцінювали вибірково за функціональною активністю нейтрофільних гранулоцитів крові, а саме визначали процент фагоцитозу нейтрофілів (ПФ), їх фагоцитарне число (ФЧ) та кисеньозалежний метаболізм в НСТ - тесті спектрофотометричним методом. Визначали рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові [див. Clearfield M.B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease [Text] / M.B. Clearfield // J. Am. Osteopath. Assoc. - 2005. - N 105. - Vol 9. - 409-416.].

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level №17016297. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel і полягала у визначенні часток (відсотків) та їх середньої похибки з подальшим порівнянням, з метою визначення достовірності відмінностей часток, з використанням t-критерію Ст'юдента [див. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Text] / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. // К.: Морион, 2000. - 320 с].

Критеріями поліпшення являються: зменшення нічних симптомів, кашлю, ранкової, нічної та добової потреби в бронхолітиках для зняття симптомів у хворих; зменшення рахунку задишки, загального астма-рахунку; покращення бронхіальної прохідності; покращення переносимості фізичних навантажень: зменшення ступеню задишки за шкалою Борга перед шатл-тестом, після нього та збільшення кількості пройдених метрів, покращення клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту та зниження в індукованому харкотинні рівня інтерлейкіну 8.

Наводимо конкретні приклади здійснювання способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом).

Хвора К., 70 років. Знаходилась на амбулаторно-

рному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми. Поступила із скаргами на постійну наявність денних симптомів БА, часті загострення, часті нічні симптоми, обмеження фізичної активності, кашель, епізоди свістячого дихання. Добові коливання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид}) при проведенні пікфлоуметрії становили >20%. Хвора відмічала приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 20мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість. Хворіє протягом 40 років. Загострення 2-3 рази на рік. При призначенні постійної (базисної) терапії із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі відповідно тяжкості захворювання (флутиказону пропіонату) - 1000мкг на добу в поєднанні з β_2 -агоністом пролонгованої дії (сальметерол), який застосовувався у дозі 100мкг на добу, та сальбутамол при потребі не було отримано належного контролю симптомів БА і функціональних порушень.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються поодинокі сухі хрипи. Тони звучні, серцеві скорочення ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються корені фіброзні, легені емфізематозні. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструктивному типу (FEV1 - 70,3%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV1 складала 13%. До початку лікування середній астма-рахунок складав 5,0 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала - 0,7.

Хворій була призначена базисна медикаментозна терапія із застосуванням Флохалу, кожна доза якого містить 250мкг флутиказону пропіонату та Серобіду, кожна доза якого містить 25мкг сальметеролу - по 2 інгаляції 2 рази на добу протягом 2 місяців.

На фоні базисної терапії у хворой незначно зменшився кашель, харкотиння виділялось у невеликій кількості, задишка турбувала при помірно-му фізичному навантаженні, турбували нічні симптоми, денні симптом БА не зменшились. Середній астма-рахунок складав 4,8 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 0,8. Деякі покращились показники ФЗД (FEV1 збільшилось до 75,9%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV1 складала 2,6%.

При дослідженні стану місцевого та системного імунітету до лікування було відмічено значне підвищення числа нейтрофілів індукованого харкотиння до 73%, підвищення рівнів прозапальних цитокінів - IL6 до 18,5пкг/мл та IL8 до 700пкг/мл.

Таблица 1

Показники	Нф %	Еф %	Лф %	АМф %	IL6 (пкг/мл)	IL8 (пкг/мл)
До лікування	73	3	7	17	18,3	700
Базисна терапія	70	5	13	12	12,1	610

З боку системного імунітету також мали місце негативні зрушення, що проявились зменшенням

проценту фагоцитуючих клітин до 17% та НСТ тесту до 17,6 ум. од.

Таблиця 2

Показники	ПФ _{нф} %	ФЧ _{нф} (ум. од.)	НСТ _{гр.} (ум. од.)	СРП (мг/мл)
До лікування	17	6,18	17,6	5
Базисна терапія	29	7,07	18,8	5

Після проведеного лікування на фоні базисної терапії клітинний перерозподіл клітин залишився на тому ж рівні. Вміст нейтрофілів складав 70% від всієї популяції клітин індукованого харкотиння. Знизились рівні прозапальних цитокінів - IL6 до 12,1пкг/мл та IL8 до 610пкг/мл. Незначною мірою підвищився процент фагоцитуючих клітин, їх фагоцитарне число та кисень-залежний метаболізм.

Приклад 2 (за способом, який заявляється)

Хвора К., 70 років. Продовжувала знаходитись на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої бронхіальної астми і прийшла на повторну консультацію через 4 тижні. При призначенні постійної (базисної) терапії із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі відповідно тяжкості захворювання (флутиказону пропіонату - 1000мкг на добу) в поєднанні з β_2 -агоністом пролонгованої дії (сальметерол), який застосовувався у дозі 100мкг на добу, та сальбутамол при потребі стан дещо поліпшився, але не було отримано належного контролю симптомів БА і функціональних порушень. Хвора відмічає приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 10-15мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість.

Об'єктивно: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються поодинокі сухі хрипи. Тони звучні, серцеві скорочення ритмічні. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні порушення по обструк-

тивному типу (FEV1 - 75,9%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV1 складала 2,6%. До початку лікування середній астма-рахунок складав 4,8 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала - 0,8.

Хворій була продовжена базисна медикаментозна терапія із застосуванням Флохалу, кожна доза якого містить 250мкг флутиказону пропіонату та Серобіду, кожна доза якого містить 25мкг сальметеролу - по 2 інгаляції 2 рази на добу на протязі 2 місяців. На фоні базисної терапії хворій було призначене лікування аторвастатином (Ліпримаром) в дозі 10мг на добу.

У хворої через 1 місяць проведеної терапії зменшився кашель, харкотиння виділялось у невеликій кількості, задишка турбувала при помірно-му фізичному навантаженні, нічні симптоми практично не турбували, вираженість денних симптомів БА значно зменшилась. Середній астма-рахунок складав 2,1 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу складала 0,2. Показники ФЗД (FEV1 збільшилось до 76,7%). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV1 складала 2,0%.

На фоні базисної терапії стан місцевого імунітету залишався змінним на користь нейтрофільних гранулоцитів індукованого харкотиння, рівні прозапальних цитокінів були значно вищі за нормальні. Стан системного імунітету був пригнічений.

Таблиця 3

Показники	Нф %	Еф %	Лф %	АМф %	IL6 (пкг/мл)	IL8 (пкг/мл)
До лікування	73	3	7	17	18,3	700
Базисна терапія	70	5	13	12	12,1	610
Базисна терапія + Аторвастатин	7	0	7	82	29,2	70

Включення аторвастатину до базисної терапії значно покращало показники як системного, так і місцевого імунітету. Повністю нормалізувався клітинний склад індукованого харкотиння, значно

знизився рівень інтерлейкіну IL 8 до 70пкг/мл, але рівень нтерлейкіну IL 6 трохи підвищився до 29,2пкг/мл, можливо за рахунок активізації макрофагів.

Таблиця 4

Показники	ПФ _{нф} %	ФЧ _{нф} (ум. од.)	НСТ _{гр.} (ум. од.)	СРП мг/мл
До лікування	17	6,18	17,6	5
Базисна терапія	29	7,07	18,8	5
Базисна терапія + Аторвастатин	56	12,5	93,3	5

Значно підвищився процент фагоцитозу до 56% і фагоцитарне число НФ до 12,5 ум. од. та кисень-залежний метаболізм гранулоцитів до 93,3 ум. од.

Отже включення аторвастатину до базисної терапії хворої К. проявлялося нормалізацією стану фагоцитуючих клітин, зникненням або суттєвим зменшенням ознак запального процесу, нормалізацією клітинного складу індукованого харкотиння і покращанням функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

Ефективність лікування у хворих на бронхіальну астму із тяжким перебігом була вивчена у 31 хворого.

До початку курсу лікування всі хворі отримували однаково базисну терапію протягом 3-х місяців: сальметеролу 25мкг / флютиказону пропіонату 250мкг - по 2 інгаляції (50/500мкг) 2 рази на добу, інгаляції сальбутамолу за вимогою.

Одні й ті ж хворі, в залежності від лікування, що їм проводилось в перші та другі 4 тижні спостереження, складали контрольну групу (протягом перших 4-х тижнів хворі продовжували прийом сальметеролу 25мкг / флютиказону пропіонату 250мкг - по 2 інгаляції (50/500мкг) 2 рази на добу, інгаляції сальбутамолу за потребою), та основну

групу (протягом наступних 4-х тижнів), коли до вищезазначеної терапії було додано аторвастатин в дозі 10мг на добу.

Протягом усього періоду дослідження хворі вели щоденник самоспостереження, де відмічали симптоми, прийом "швидкодіючого" препарату (сальбутамолу), показання пікової швидкості видиху зранку та ввечері.

Прийом базисної терапії у хворих на БА, який проводився впродовж останніх 4 тижнів перед початком дослідження, не призвів до статистичної динаміки клінічних показників та до змін показників щоденника самоспостереження. По закінченні перших 4-х тижнів вони зберігались на вихідному рівні.

Додавання до базисної терапії аторвастатину призвело до достовірного ($p < 0,05$) зменшення нічних симптомів, кашлю, задишки та загального астма-рахунку, ранкової ПОШвид, нічної та добової потреби в бронхолітиках для зняття симптомів відносно вихідних даних та результатів, отриманих по закінченню перших 4-х тижнів дослідження. ПОШвид. ввечері збільшилась, але без статистичної достовірності, та визначалась тенденція до зменшення денних симптомів (табл. 5).

Таблиця 5

Характеристика клінічних симптомів за даними щоденників самоспостереження у досліджуваних хворих на БА, ($M \pm m$)

Показники	I візит (n = 31)	II візит (n = 31)	III візит (n = 31)
Загальний астма-рахунок	7,60±0,76	7,58±0,68	5,74±0,87#
Ранкова ПШВ	267,45±12,09	274,13±12,70	298,87±13,51#
Середній рахунок нічних симптомів	1,07±0,18	1,04±0,15	0,68±0,14#
Середній рахунок кашлю	1,13±0,15	1,04±0,12	0,73±0,14#
Середній рахунок задишки (MRCDS)	3,00±0,09	2,87±0,10	2,45±0,10#
Кількість інгаляцій сальбутамолу за ніч	1,09±0,19	1,08±0,23	0,85±0,17#
Добове використання сальбутамолу, кількість інгаляцій	2,71±0,36	2,70±0,41	2,05±0,37#

Примітка.

- статистично достовірна відмінність показника між II та III візитами ($p < 0,05$).

Таким чином, при дослідженні ефективності лікування хворих на БА з тяжким перебігом було виявлено, що додавання аторвастатину було достовірно ефективним, що проявлялось в зменшенні нічних симптомів БА: кашлю, задишки, ранкової ПОШвид, нічної та добової потреби в бронхолітиках для зняття симптомів (таб. 5).

До початку лікування показники загального опору (R_{tot} , %) мали підвищені значення у хворих на БА. Під впливом лікування з додаванням аторвастатину цей показник достовірно ($p < 0,05$) зменшився порівняно з контролем з (280,11±22,07)% до (236,39±30,49)% (табл. 6).

При включенні в комплексну терапію аторвастатину внутрішньогрудний об'єм газу зменшився у

хворих з (116,60±4,70% до (108,23±5,41) %, але без статистично достовірних розбіжностей між візитами. Залишковий об'єм зменшувався у хворих при призначенні статину (143,59±6,71)% до (129,73±6,73) %, без статистичної достовірності отриманих розбіжностей. Загальна ємність легень була без змін. Включення аторвастатину призвело до збільшення FEV1 у хворих з (57,67±2,20)% до (61,66±2,66) %, достовірно порівняно з контролем, $p < 0,05$. Відношення FEV1/FVC збільшилось у пацієнтів від (56,46±1,94)% до (63,50±1,70)% під впливом лікування із доданням аторвастатину. Прогідність на рівні середніх та дрібних бронхів збільшувалася, але статистично недостовірно.

Таблиця 6

Результати легеневих функціональних тестів у досліджуваних хворих на БА, (M±m)

Показники	I візит (n = 31)	II візит (n = 31)	III візит (n = 31)
R tot, %	297,90±27,84	280,11±22,07	236,39±30,49#
FEV ₁ , % до проби	52,62±2,28	57,67±2,20	61,66±2,66#
FEV ₁ /FVC, %	55,97±1,76	56,46±1,94	63,50±1,70#

Примітка.

1. # - статистично достовірна відмінність показника між II та III візитами (p<0,05).

Всім досліджуваним хворим на кожному візиті було проведено шаттл тест (табл. 7). У пацієнтів спостерігалися зменшення ступеню задишки за шкалою Борга перед тестом і після нього та зби-

льшення кількості пройдених метрів після лікування із застосуванням аторвастатину - статистично достовірні відмінності порівняно з контролем (p<0,05).

Таблиця 7

Результати шаттл-тесту у досліджуваних хворих на БА, (M±m)

Показники	I візит (n = 31)	II візит (n = 31)	III візит (n = 31)
Оцінка задишки за шкалою Борга перед тестом	3,00±0,08	2,90±0,05	2,65±0,09#
Кількість пройдених метрів	249,71±5,64	262,81±5,99	281,00±6,29#
Оцінка задишки за шкалою Борга після тесту	4,32±0,15	3,97±0,12	3,23±0,11#

Примітка.

1. # - статистично достовірна відмінність показника між II та III візитами (p<0,05).

Таким чином, додавання аторвастатину до базисної терапії було ефективним у хворих на БА, що проявлялось: покращанням бронхіальної прохідності - збільшення FEV₁ з (57,67±2,20)% до (61,66±2,66) %, та покращанням переносимості фізичних навантажень: зменшенням ступеню задишки за шкалою Борга перед тестом, після нього та збільшення кількості пройдених метрів

Дослідження місцевого імунітету дихальних шляхів проведено у 31 хворого на БА із тяжким перебігом - контрольна група (отримували базисну терапію), основна група - ті ж хворі, які отримували базисну терапію з додаванням аторвастатину, додатково обстежили 20 здорових осіб - донорів крові.

Стан місцевого імунітету бронхів оцінювали в індукованому харкотинні за вмістом в ньому лейкоцитів - еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів, а також за функціона-

льною активністю головних ефекторних клітин запального процесу дихальних шляхів за вмістом прозапальних цитокінів IL-6 та IL-8.

Стан системного імунітету оцінювали вибірково за функціональною активністю нейтрофілів крові, а саме визначали процент фагоцитозу нейтрофілів (ПФ), їх фагоцитарне число (ФЧ) та кисень залежний метаболізм в НСТ тесті спектрофотометричним методом. Визначали рівень С-реактивного протеїну в сироватці крові.

При обстеженні було з'ясовано, що у хворих на БА із тяжким перебігом мають місце характерні для хронічного запального процесу зміни показників місцевого захисту бронхіальних шляхів, а саме: перерозподіл клітинного складу індукованого харкотиння на користь гранулоцитарних лейкоцитів - нейтрофілів та еозинофілів, підвищені рівні основних прозапальних цитокінів ILm-6 та ILm-8 (табл. 8).

Таблиця 8

Клітинний склад індукованого харкотиння та рівні прозапальних цитокінів у хворих на тяжку БА до та після проведення лікування за стандартними схемами з додаванням аторвастатину ($M \pm m$)

Показники		n	Нф %	Еф %	Лф %	АМф %	IL6 (пкг/мл)	IL8 (пкг/мл)
БА	До лікування	31	25,7 \pm 3,0*	17,6 \pm 2,3*	14,2 \pm 1,2	42,6 \pm 2,8*	19,8 \pm 5,9*	472,0 \pm 39,6*
	Після лікування контрольна група	31	36,3 \pm 4,0*◇	21,4 \pm 3,1*	11,6 \pm 0,9	29,5 \pm 3,4*◇	31,3 \pm 7,6*◇	395,7 \pm 36,9*◇
	Після лікування основна група	31	24,0 \pm 3,8*◆	10,3 \pm 1,4*◆	12,4 \pm 1,3	47,3 \pm 4,1*◆	31,9 \pm 3,6*	221,7 \pm 31,6*◆
Здорові особи		20	1,8 \pm 0,5	3,0 \pm 0,8	12,4 \pm 1,5	85,8 \pm 3,0	5,2 \pm 0,6	40,6 \pm 2,2

Примітки:

1. * - достовірно стосовно здорових осіб ($p < 0,05$);
2. ◇ - достовірно між контрольною групою та до лікування ($p < 0,05$);
3. ◆ - достовірно стосовно між контрольною та основною групами ($p < 0,05$).

У хворих на БА із тяжким перебігом також мало місце дисфункція нейтрофільних гранулоцитів крові, їх поглинальна здатність та рівень кисень-залежного метаболізму виявилися значно меншими за показники здорових осіб. Також був підви-

щений рівень С-реактивного протеїну сироватки крові. Отже стан нейтрофільних гранулоцитів крові хворих на тяжку БА був пригнічений та відповідав такому при тяжкому хронічному запаленні (табл. 9).

Таблиця 9

Стан нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у хворих на важку БА після проведення базисного лікування з додаванням аторвастатину ($M \pm m$)

Показники		n	ПФ _{Нф} %	ФЧ _{Нф} умов. од.	НСТ _{Гр} од.	СРП мг/мл
БА	До лікування	31	24,9 \pm 1,8*	7,7 \pm 0,3	20,8 \pm 1,9*	8,8 \pm 1,1*
	Після лікування контрольна група	31	29,8 \pm 1,8*	8,3 \pm 0,3	21,5 \pm 1,6*	9,0 \pm 1,1*
	Після лікування основна група	31	45,7 \pm 1,84◆	10,6 \pm 0,2*◆	55,5 \pm 10,1◆	9,3 \pm 1,3*
Здорові особи		20	49,2 \pm 3,3	7,5 \pm 0,4	53,0 \pm 9,8	3,9 \pm 1,1

Примітки:

1. * - достовірно стосовно здорових осіб ($p < 0,05$);
2. ◆ - достовірно стосовно між контрольною та основною групами ($p < 0,05$).

Після проведення терапії протягом одного місяця за стандартними схемами лікування у пацієнтів на БА із тяжким перебігом спостерігалися незначні зміни в індукованому харкотинні з боку альвеолярних макрофагів, еозинофілів та нейтрофілів, а саме достовірне зменшення АМф по відношенню до вихідних даних та збільшення вмісту нейтрофілів та еозинофілів індукованого харкотиння, зростання концентрації прозапальних цитокінів IL6 та IL8 і незначне збільшення проценту фагоцитуючих клітин крові (табл. 8, 9). Після курсу лікування з додаванням до базисної терапії аторвастатину у пацієнтів в харкотинні достовірно зменшилась кількість нейтрофілів та еозинофілів, збільшилось число альвеолярних макрофагів та зменшився вміст IL 8, проте рівень IL 6 продовжував залишатись підвищеним в порівнянні з вихідними даними (табл. 8). Стан нейтрофільних гранулоцитів крові після лікування з додаванням аторвастатину значно покращився. Це обумовило достовірне зростання проценту фагоцитуючих клітин, збільшення фагоцитарного числа та підви-

щення рівня НСТ-тесту Нф до нормальних рівнів здорових осіб. Рівень С-реактивного протеїну продовжував залишатись високим.

Отже, у хворих на БА із тяжким перебігом, в терапевтичних схемах яких додатково було застосовано аторвастатин, імунологічна ефективність лікування виявилася вищою, ніж в контролі, коли пацієнти отримували лише стандартну терапію. Це проявлялося нормалізацією стану фагоцитуючих клітин, зникненням або суттєвим зменшенням ознак запального процесу, покращенням клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

Таким чином у порівнянні із способом-прототипом способів, що заявляється має такі переваги:

- підвищення клінічної та функціональної ефективності лікування хворих на БА з тяжким перебігом з додаванням аторвастатину до стандартної терапії, що проявляється:

- у зменшенні нічних симптомів, кашлю, ранкової ПОШвид, нічної та добової потреби в бронхолі-

тиках для зняття симптомів у хворих;

- зменшенні рахунку задишки, загального астма-рахунку у хворих;
- покращанні бронхіальної прохідності - збільшення FEV₁ з (57,67±2,20)% до (61,66±2,66)%;
- покращанні переносимості фізичних навантажень: зменшенні ступеню задишки за шкалою Борга перед тестом з 3,00±0,08 до 2,65±0,09, після тесту з 4,32±0,15 до 3,23±0,11 та збільшенні кількості пройдених метрів від 249,71±5,64 до 281,00±6,29

- покращання показників системного та місцевого імунітету у досліджуваних хворих на БА, що проявляється:

- в достовірному зростанні проценту фагоцитуючих клітин, збільшенні фагоцитарного числа та підвищенні рівня НСТ-тесту Нф крові до нормальних рівнів у здорових осіб;

• покращенні клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

- досліджуваний курс лікування однаково добре переносився усіма хворими, будь яких небажаних проявів, погіршення клінічних, функціональних, лабораторних показників не було виявлено.

Спосіб може знайти застосування у пульмонологічній та терапевтичній практиці.