



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122534** (13) **U**

(51) МПК (2017.01)

A61K 31/00

A61P 9/00

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2017 08390</p> <p>(22) Дата подання заявки: 14.08.2017</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2018</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2018, Бюл.№ 1</p>	<p>(72) Винахідник(и): Мостовой Юрій Михайлович (UA), Распутіна Леся Вікторівна (UA), Діденко Дар'я Вікторівна (UA), Черепій Наталія Вікторівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА СУПУТНІМ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

(57) Реферат:

Спосіб лікування пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень та супутнім гострим інфарктом міокарда, який полягає в тому, що застосовують іпратопропіуму бромід/формотерол (Беродуал) в дозі 20 крапель двічі на добу протягом 3-5 днів в поєднанні з фліксотидом 2 мг двічі на добу.

UA 122534 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до внутрішніх хвороб і може бути використана для диференційованого лікування хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що перебувають на лікуванні з приводу гострого інфаркту міокарда (ГІМ).

5 Відомий спосіб лікування загострення ХОЗЛ у пацієнтів ГІМ (див. Абрахманова Г.М., Зулкарнеев Р.Х., Загидуллин Ш.З. Анализ лекарственной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Медицинский вестник Башкортостана. - Т5. № 4. - 2010 - С. 51-55), що полягає у вибіркового призначенні різних груп препаратів для лікування загострення ХОЗЛ, а саме бета-2-агоністів короткої дії, комбінованих препаратів, препаратів теофіліну. Але цей спосіб має ряд недоліків, а саме вивчення проводилось у хворих з хронічними формами ІХС, а також у всіх хворих, які не мали загострення ХОЗЛ, що не може в повній мірі оцінити ефективність та безпечність даної терапії, в даному способі аналізувались різні схеми лікування, не оцінювалась терапевтична стратегія при ГІМ.

15 Відомий спосіб лікування ХОЗЛ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) (див. Яценко О.В. Взаємозв'язок хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: питання патогенезу та стратегія лікування // Запорізький медичний журнал - 2014. - № 3 (84). - С. 88-92), в якому проводиться детальний аналіз існуючих лікувальних стратегій у разі поєднання ХОЗЛ та ІХС, однак не проводиться оцінка ефективності та безпечності бронхолітичної терапії у разі загострення ХОЗЛ та фоні ГІМ. На нашу думку, цьому способу притаманно ряд недоліків, а саме: не враховано супутню терапію, не проводився аналіз групи пацієнтів ГІМ, не аналізувався вплив базисної терапії на клінічні ефекти загострення ХОЗЛ у пацієнтів ГІМ.

25 Відомий також спосіб лікування загострення ХОЗЛ у пацієнтів з ГІМ (див. Оюнарова Т.Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, влияние лекарственной терапии / Оюнарова Т.Н., Марков В.А., Черногорюк Г.Э., Антипов С.И., Катков В.А. // Современные проблемы науки и образования - 2013. - № 1. - С. 36-40), що полягає у використанні одного із препаратів іпратропіуму броміду, бета-2-агоністів короткої дії або комбінованого препарату іпратропіуму броміду/фенотеролу пацієнтам в палаті інтенсивної терапії. Але у даному способі не оцінено ефективність використання препаратів різних груп, не враховано прийом базисної терапії ХОЗЛ, не вказано зв'язку прийому препаратів із виникненням порушень серцевого ритму у пацієнтів.

35 В основу корисної моделі "Спосіб лікування пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень та супутнім гострим інфарктом міокарда" поставлене завдання забезпечити при лікуванні хворих ІХС, а саме ГІМ, що мають загострення супутнього ХОЗЛ стабільний, тривалий, протягом доби, патогенетично обґрунтований контроль функції зовнішнього дихання, що володіє мінімальним кардіоваскулярним ефектом, не сприяє негативному впливу на ішемію міокарда, не погіршує стан коронарного кровообігу.

40 Поставлене завдання досягається тим, що при лікуванні хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з загостренням хронічного обструктивного захворювання легень призначають Іпратропіуму бромід/фенотерол (Беродуал) та фліксотид, за допомогою небулайзера, протягом 3-5 днів.

45 Принцип методу полягає у диференційованому підході до вибору бронхолітика у пацієнтів з ГІМ. Протягом тривалого періоду часу для лікування загострення ХОЗЛ рекомендовано бета2-агоністи короткої дії (сальбутамол) в комбінації з інгаляційним глюкокортикостероїдом або Іпратропіуму бромід/фенотерол в комбінації з інгаляційним глюкокортикостероїдом.

50 Проблема застосування бронхолітиків та інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у хворих на серцево-судинні захворювання активно вивчається в численних клінічних дослідженнях. Відомо, що при застосуванні β -агоністів короткої дії в середньому ЧСС збільшується на 9,12 ударів за хвилину, а тривале застосування цих препаратів асоційовано з ризиком виникнення синусової тахікардії, що звичайно у хворого ГІМ є додатковим фактором ризику несприятливого перебігу захворювання. Вплив тривалого прийому інгаляційних кортикостероїдів на перебіг серцево-судинних захворювань вивчено у ряді клінічних досліджень, зокрема встановлено, що прийом будесоніду протягом 3-х років асоціювався зі зниженням ішемічних коронарних подій на 43 % (EUROCOR (Lofdahl C.G. et al., Eur Respir J 007; 29: 1115-1119); тривале застосування ІКС та β -агоністів тривалої дії привело до зниження кардіальних побічних явищ на 31 %, загальної смертності на 56 % в порівнянні з монотерапією тіотропієм (INSPIRE Wedzicha J.A. et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 19-26.). Застосування ІКС асоціювалось з 20 % зниженням ризику смерті від серцево-судинних захворювань (Lee T.A., et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 2008;

149: 380-390.). Мета-аналіз 12 рандомізованих клінічних плацебо-контрольованих досліджень III-IV фази у хворих ХОЗЛ вивчались серцево-судинні події, які зустрічались у 6 хворих (0,85 %), що свідчить про відсутність зв'язку між розвитком серйозних небажаних явищ зі сторони серцево-судинної системи у хворих ХОЗЛ, що отримували комбінацію сальметерол/флутиказон. Також встановлено, що при застосуванні комбінації сальметерол/флутиказон відсутній вплив на подовження QT, на концентрацію калію в сироватці крові.

Нами встановлено, що частота хворих ГІМ та супутнім ХОЗЛ серед хворих, котрі лікувались в кардіологічному відділенні становила 12,8 % серед всіх хворих. В період січня 2015 - квітня 2017 років у блоці реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного відділення пацієнтів, що мали супутній ХОЗЛ було 302 пацієнта (22,8 %). Пацієнтів, що мали загострення ХОЗЛ було 52 (17,2 %). Серед них 36 чоловіків (69,2 %), середній вік $62,3 \pm 3,5$ років та 16 жінок (30,8 %), середній вік $72,5 \pm 5,2$ роки. Слід відмітити, що серед пацієнтів з ХОЗЛ та інфарктом міокарда у 41 (78,8 %) відмічався STEMPra у 11 (21,2 %) - nSTEMI. Всі пацієнти отримали реперфузійну терапію (ургентну коронарографію з стентуванням інфаркт-залежної артерії). У пацієнтів, що госпіталізовані з ГІМ та загостренням ХОЗЛ відмічались інші супутні захворювання: 50 пацієнтів мали гіпертонічну хворобу, 34 - цукровий діабет, 18 - ожиріння, 5 - перенесли гострий інфаркт міокарда, 5 - фібриляцію передсердь. Тривалість ХОЗЛ була $7,6 \pm 2,8$ років. Серед осіб з діагностованим ХОЗЛ базисну терапію отримували постійно 2 пацієнта (3,8 %), 8 - періодично (15,3 %). Аналізуючи анамнестичні відомості щодо об'єму форсованого видиху за 1 секунду, ступінь задишки за модифікованою шкалою задишки Медичної дослідницької ради, тесту з оцінки ХОЗЛ та кількості загострень за минулий рік, всі пацієнти були розподілені на наступні клінічні групи: група А - 6 (11,5 %); група В - 14 (26,9 %); група С - 15 (28,8 %); група Д - 17 (32,6 %).

Ознаками загострення ХОЗЛ було: підсилення задишки, підсилення кашлю, свистяче дихання, збільшення кількості харкотиння, поява гнійного харкотиння. Ознаки загострення ХОЗЛ оцінювали тільки на основі клінічних проявів (скарг, фізикального обстеження), функція зовнішнього дихання не оцінювалась. Перші ознаки загострення ХОЗЛ виникали на 1-3 добу гострого інфаркту міокарда. У хворих з супутнім ХОЗЛ ускладнення гострого інфаркту міокарда діагностовано у 76,5 % випадків: порушення ритму у 69,2 % хворих, порушення провідності у 30,8 % випадків, гостра серцева недостатність 15,4 %, рецидивуючий больовий синдром - 7,6 %. У хворих без супутнього ХОЗЛ ускладнення діагностовано у 45,7 % випадків: порушення ритму діагностовано у 51 % випадків, гостра серцева недостатність 64,7 %, рецидивуючий больовий синдром - 31 %.

Спосіб здійснюється таким чином: пацієнти з інфарктом міокарда, що мали ознаки загострення ХОЗЛ були розподілені на 2 групи, у I групу увійшли 28 пацієнтів (53,8 %), що для лікування загострення ХОЗЛ отримували комбінацію іпратропіум броміду/фенотеролу (доза 20 крапель двічі на добу) та фліксотиду (2 мг двічі на добу); у II групу включено 24 пацієнта (46,2 %), котрим для лікування загострення ХОЗЛ призначали небулізацію сальбутамолу 2 мг двічі на добу та фліксотиду 2 мг двічі на добу. Групи були репрезентативними за статтю, віком, супутніми захворюваннями. Поряд з лікуванням загострення ХОЗЛ всім пацієнтам було призначено базисну терапію ХОЗЛ у вигляді сальметерол/фліксотид 50/500 мг двічі на добу. Всі пацієнти отримували в адекватних дозах: ацетилсаліцилову кислоту 75 мг на добу, клопідогрель 75 мг на добу, аторвастатин 40 мг на добу, раміприл 5-10 мг на добу, петльові діуретики (торасемід) - 17 пацієнтів (32,6 %), антагоністи альдостерону - 10 осіб (19,2 %), нітрогліцерин (розчин) - 13 осіб (25 %), антикоагулянти - 48 осіб (92,3 %), бета-адреноблокатори в період загострення не призначались.

Нами проведено диференційоване лікування пацієнтів з ГІМ і загостренням ХОЗЛ протягом 5-7 днів. Проводили аналіз наступних показників: ЧСС, артеріального тиску (АТ), частоти дихання (ЧД), сатурації кисню, клінічних та електрокардіографічних параметрів, динаміка задишки за модифікованою шкалою задишки, рівень тропоніну I. Аналізували всі показники щоденно.

Встановлено, що в I групі нормалізація клінічних симптомів (суб'єктивні прояви, свистяче дихання) спостерігалась на 3 (2;4) добу, в II групі на 6 (4;8) добу ($p=0,05$). На 3 добу лікування в I групі відмічалось зменшення ЧСС та ЧД ($p=0,05$; $0,001$). Достовірної різниці в динаміці АТ не відмічалось серед пацієнтів обох груп. Протягом періоду спостереження відмічалось збільшення кількості електрокардіографічних ознак порушень ритму серця у пацієнтів II групи, а саме синусової аритмії ($p=0,05$), екстрасистолії ($p=0,05$), фібриляції передсердь ($p=0,05$). Динаміка рівня тропоніну I, що визначався через 12 год. від початку болю та на 3 добу, свідчить про суттєве зменшення рівня тропоніну I в пацієнтів I групи ($p=0,05$) через 3 доби лікування.

Основними клінічними ефектами при аналізі лікування в обох групах є зменшення тривалості перебування в блоці інтенсивної терапії та реанімації на 2,1 день та 2,8 днів відповідно.

Таким чином, проведене нами дослідження перш за все доводить, що існує досить велика когорта хворих, що мають поєднання захворювань серцево-судинної системи та ХОЗЛ. У пацієнтів, що мають загострення ХОЗЛ слід диференційовано підходити до вибору бронхолітика, особливо у пацієнтів з супутнім гострим інфарктом міокарда. Доведено, що застосування іпратропіуму броміду/фенотеролу (Беродуал) асоційовано з високою ефективністю та безпечністю у пацієнтів з ГІМ. Наші спостереження та аналіз дозволяє рекомендувати в схемі лікування загострення ХОЗЛ у пацієнтів з ГІМ іпратропіуму бромід/фенотерол (Беродуал) поряд з ІКС. Комплексне, диференційоване лікування таких пацієнтів, особливо при поєднанні загострення ХОЗЛ, дозволяє зменшити кількість ускладнень, зменшити термін перебування хворого в стаціонарі, зменшити фармакоеконімічні затрати на лікування цих хворих.

Клінічний приклад. Хворий П., чоловік, 65 років, житель Вінницької обл., Гайсин, пенсіонер, госпіталізований бригадою швидкої медичної допомоги в блок інтенсивної терапії та реанімації кардіологічного відділення Комунального закладу "Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології".

Скарги на момент госпіталізації: болі за грудиною, тиснучого характеру, задишка змішаного характеру, що підсилюється при незначному фізичному навантаженні та в спокої, серцебиття, перебої в роботі серця, набряки, кашель вологий з виділенням слизового харкотиння в об'ємі до 20 мл, загальна слабкість.

Анамнез хвороби. Болі в серці виникли гостро, раптово, у зв'язку з чим викликав швидку медичну допомогу та був госпіталізований в кардіологічне відділення, задишка турбує більше 5 років, пов'язує її з хворобою органів дихання, відмічає підвищення артеріального тиску 20 років, лікується не регулярно, отримувач лізиноприл, конкор, амлодипін, проте не дотримувачся режиму та кратності прийому.

Анамнез життя. Хворів жовтяницею в 1965 році, апендектомія в 1987 році, пневмонією в 1987, 1996, 2003 рр., з 2004 року хворіє на ХОЗЛ, отримує сальбутамол (Вентолін) за потребою, з 2010 року призначено сальметерол/флутиказон (Серетид) 50/500 мг двічі на добу (не регулярно). Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковий анамнез не обтяжений. Професійний анамнез - працював близько 38 років слюсарем. Курить 45 років близько 20 цигарок на добу.

Загальний огляд. Загальний стан хворого важкий, свідомість ясна, тіло будова гіперстенічна, положення активне, шкіра блідо-сірого кольору, волога, тепла, акроціаноз губ, носа, пальців. Відмічають пальці у формі "барабанних" паличок. Частота дихання 30 за хвилину, перкуторно над легеньми коробковий перкуторний звук, дихання ослаблене везикулярне з подовженням видихом, поодинокі сухі свистячі розсіяні хрипи, пульс 116 уд за хвилину, симетричний, аритмічний, поодинокі екстрасистоли, твердий. Артеріальний тиск 146/100 мм рт. ст., тони серця аритмічні, ослаблені. Живіт збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини, м'який, безболісний, печінка у края реберної дуги, безболісний м'який, еластичний край. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін, на гомілках варикозно розширені підшкірні вени, набряки до середини гомілок, щільні, симетричні.

Додаткові методи обстеження: загальний аналіз крові: гемоглобін 162 г/л, лейкоцити $11,8 \times 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів 34 мм/с, цукор крові 7,6 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза 0,56 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза 0,63 мкмоль/л, холестерин загальний 7,3 ммоль/л, бета-ліпопротеїди 67 од., якісний тест на тропонін позитивний, тропонін I 29,5 ммоль/л, зальний аналіз сечі солом'яно-жовтого кольору, кисла реакція, білок 0,0033 г/л, цукор, ацетон відсутні, епітеліальні клітини - 3-5 в полі зору, лейкоцити 5-6 в полі зору. Пульсоксиметрія: сатурація кисню 87 %. Електрокардіографія. Ритм синусовий, неправильний, ЧСС 102 уд. в хвилину, тахікардія, суправентрикулярні екстрасистоли, напіввертикальне положення електричної осі серця, елевація ST в I, avl, V₅, V₆, патологічний Q в I, avl, V₅, V₆.

Діагноз: ІХС. Гострий Qінфаркт міокарда передньої та бокової стінки лівого шлуночка. Коронарографія (Оклюдія передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії, стентування - 1 металевий стент. Стеноз правої коронарної артерії 50 %). Кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III ст. 2 ст., Ризик серцево-судинних ускладнень - дуже високий. Гостра серцева недостатність Killip I. Синусова тахікардія. Суправентрикулярна екстрасистолія. ХОЗЛ III ст., неінфекційне загострення середньої ступені важкості. ЛН II ст. Ожиріння II ст. аліментарно-конституційного типу.

Призначено лікування. Режим ліжковий. Киснева терапія. Розчин Нітрогліцерину в/в крапельно повільно, Фондапаринукс 2,5 мг підшкірно, Клопідогрель 300 мг в перший день, в

послідуючому 75 мг щоденно, Аспірин-кардіо 100 мг щоденно, Аторвастатин 40 мг щоденно, Трифас 10 мг 1 раз на добу, Раміприл 10 мг на добу. Небулізація розчином Беродуалупо 20 крапель двічі на добу, фліксотид 2 мг двічі на добу.

5 На 2 добу перебування в блоці інтенсивної терапії та реанімації: загальний стан середньої ступені важкості, турбує задишка змішаного характеру, серцебиття, болі в ділянці серця зменшились. Об'єктивно: акроціаноз губ, ЧД 25 уд. в хв., перкуторно коробковий перкуторний звук, дихання ослаблене везикулярне з подовженим видихом, хрипи відсутні, Пульс 100 уд. в хв., ритмічний, твердий, АТ 135/95 мм рт. ст. Тони ритмічні, ослаблені. Живіт м'який, безболісний, набряків немає. Сатурація кисню 92 %. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 102
10 уд. в хв., напіввертикальне положення електричної осі серця, елевація ST в I, aVL, V₅, V₆, патологічний Q в I, aVL, V₅, V₆. Інші дані без змін. Лікування: продовжує планове лікування в повному об'ємі. Стан стабілізувався на 3 добу, пацієнт переведений з блоку інтенсивної терапії в палату, продовжує базисне лікування ХОЗЛ та ІХС, небулізацію. Больовий синдром відсутній,
15 відмічає зменшення задишки, кашель не турбує, навантаження відповідає періоду гострого інфаркта міокарда. Гемодинаміка стабільна, ЧСС 87 уд. в хв., АТ 130/85 мм рт. ст. Тони серця ритмічні, ослаблені. ЧД 23 уд. в хв., Дихання везикулярне ослаблене, подовжений видих, хрипів немає. Отримує лікування: Клопідогрель 75 мг на добу, Аспірин-кардіо 100 мг на добу, Аторвастатин 40 мг щоденно, Раміприл 10 мг на добу, Сальметерол/Флютиказон 50/500 мг. Хворого виписано через 9 днів задовільному стані.

20 Таким чином використання розробленого способу лікування загострення ХОЗЛ в поєднанні з ГІМ у клініці забезпечувало стабільний контроль ЧСС, зменшення ускладнень, відсутність негативних бронхолегеневих ефектів, що сприятиме зменшенню серцево-судинних ризиків.

25 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування пацієнтів із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень та супутнім гострим інфарктом міокарда, який полягає в тому, що застосовують іпратопропіуму бромід/формотерол (Беродуал) в дозі 20 крапель двічі на добу протягом 3-5 днів в поєднанні з
30 фліксотидом 2 мг двічі на добу.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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