



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44424 (13) U
(51) МПК (2009)
A61P 31/00
A61K 35/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, СПОЛУЧЕНОЇ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

1

2

(21) u200901188

(22) 13.02.2009

(24) 12.10.2009

(46) 12.10.2009, Бюл.№ 19, 2009 р.

(72) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ІВА-
НОВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, ШУПЕР СЕРГІЙ
ВІКТОРОВИЧ

(73) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ІВА-
НОВА ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА, ШУПЕР СЕРГІЙ
ВІКТОРОВИЧ

(57) 1. Спосіб профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки із супутньою гіпертонічною хворобою, що включає введення антибактеріальних та антигіпертензивних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково вводять ідонатор оксиду азоту тивортин.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вводять тивортин 4,2 % розчину для інфузій внутрішньовенно по 100 мл 1 раз на добу, через день, курс лікування 10 ін'єкцій.

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

Актуальність проблеми корисної моделі пов'язана із широким розповсюдженням пептичної виразки дванадцятипалої кишки (ПВ ДПК), особливо у теперішній час частота зустрічаємості хвороби у сполученні з іншою патологією внутрішніх органів, зокрема із гіпертонічною хворобою. Порушення функції ендотелію клітин відбувається не лише при розвитку серцево-судинної патології, а також при виникненні патології шлунково-кишкового тракту. 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 ендотелію залежного розслаблення завдяки зменшеному синтезу оксиду азоту (NO) при збереженні (чи збільшенні) продукції ендотелію залежних вазоконстрикторів. Зниження синтезу NO призводить до стимуляції секреції у слизовій оболонці шлунку, з порушенням мікроциркуляції, що викликає рецидивування ПВ ДПК. До теперішнього часу раціональна терапія обох захворювань одночасно не розроблена.

Існуючий спосіб лікування ПВ ДПК включає призначення антихелікобактерної терапії: де-нол (вісмуту субцитрат) по 240мг 2 рази на день, амоксицилін 500мг 2 рази на день, фуразолідон по

50мг 3 рази на день та омепразол 20мг на ніч [Кирика Н.В. и соавт. Эффективность различных схем антихеликобак-терной терапии при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки //Терапевтический архив. - 2004. - №2. - С.18-22]. Цей спосіб єдиний, що відомий, і тому він обраний в як найближчий аналог.

Для лікування ПВ ДПК з гіпертонічною хворобою в використовуються інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, β-блокатори, діуретики [Глеезер М.Г. Комбинированная терапия как первый шаг при лечении артериальной гипертензии //Терапевтический архив.- 2005.- №10.-С.93-96].

До недоліків найближчого аналога відноситься те, що при використанні вказаного способу не знижується можливість розвитку ендотеліальної дисфункції при ПВ ДПК в осіб з гіпертонічною хворобою, 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 ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою.

Для реалізації цієї задачі заявлено додаткове призначення хворим на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою донатору оксиду азоту тивортину 4,2% розчину для інфузій внутрішньовенно

U
(13)

44424
(11)

UA
(19)

но по 100мл 1 раз на добу, через день, курс лікування 10 ін'єкцій.

Корисна модель базується на вперше виявленій авторами закономірності, яка заключається в тому, що введення тівортину суттєво зменшує ризик розвитку ендотеліальної дисфункції, тому що препарат нормалізує тонус прекапілярів, покращує функціональний стан ендотелія судин, володіє цитопротекторною дією, та мембраностабілізуючою властивістю.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу профілактики розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою було обстежено дві групи пацієнтів із коморбідною патологією було обстежено дві групи пацієнтів 76 хворих віком від 28 до 56 років. Хворі першої групи (43 особи - 18 чоловіків і 25 жінок) одержували лікування ПВ ДПК із сполученою гіпертонічною хворобою згідно до відомого способу-прототипу, хворі другої групи (33 особи - 14 чоловіків і 19 жінок) - згідно до заявленого способу.

При проведенні клінічному обстеженні хворих обох груп вивчали можливість з'явлення клінічної симптоматики, яка свідчила про розвиток рецидивів ПВ ДПК : скарги на печію і голодні болі пред'являли 80% осіб першої і 78% пацієнтів другої групи, сухість у роті та виникнення болю в епігастрії через 20-30хв. після їжі – 69% і 71% хворих відповідно, нудота і зниження апетиту – 40% і 54% відповідно. При об'єктивному обстеженні виявило болючість в епігастрії і в правому підребер'ї у 89% хворих першої і 92% пацієнтів другої групи.

На фоні проведеної терапії з використанням тівортину у 36 (83,7%) пацієнтів першої групи до кінця лікування повністю купірувалися болі в епігастрії, нудота і зниження апетиту. В той же час у пацієнтів другої групи болі в епігастрії зникли лише у 16 (48,5%) обстежених. Отже, заявлений спосіб

має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом, оскільки він сприяє прискоренню ліквідації проявів рецидиву ПВ ДПК із супутнім синдромом подразненого кишечника в середньому 1,73 рази.

В результаті проведених досліджень встановлено, що в першій групі хворих на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою клінічні прояви загострення виразкової хвороби виникли у 5 пацієнтів, що склало 11,6±1,9%, крім того у 6 хворих (14,0±1,9%) було зареєстровано загострення гастро-дуоденіту. Таким чином, у 11 (25,6±3,8%) першої групи були клініко-лабораторні ознаки ураження слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Клінічна симптоматика рецидиву ПВ ДПК в цій групі була виникала 1-2 рази на рік.

В другій групі, хворі якої отримували профілактику загострення ПВ ДПК згідно із заявленим способом, клінічна симптоматика загострення виразкової хвороби спостерігалася у 2 хворих (6,01±1,1%), тобто в 1,93 рази рідше; клініко-лабораторні та ендоскопічні ознаки запалення у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки (гастродуоденіт) мали місце також у 3 хворих (9,09±1,5%). Сумарно клініко-лабораторні та інструментальні ознаки рецидиву виразкової хвороби ДПК виявлені у 5 хворих цієї групи (15,1±2,6%), тобто в 1,7 рази рідше, ніж в обстежених хворих першої групи.

Отже, заявлений спосіб має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом, оскільки він сприяє зниженню частоти розвитку загострення ПВ ДПК у хворих із гіпертонічною хворобою у сполученні майже удвічі відносно найближчого аналога.

Зміни показників метаболізму NO у хворих першої та другої групи були однотиповими (таблиця 1).

Таблиця 1

Рівень нітритів та нітратів у хворих на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою до лікування (M±m)

| Показники | норма (n=31) | Перша група (n=43) | Друга група (n=33) | P |
|----------------------------------|--------------|--------------------|--------------------|-------|
| NO ₂ , мкмоль/л | 11,5±0,6 | 7,9±0,8* | 8,0±0,8* | >0,05 |
| NO ₃ мкмоль/л | 14,1±0,6 | 9,7±0,9** | 9,5±0,8** | >0,05 |
| NO ₂ +NO ₃ | 25,6±1,8 | 17,6±1,2** | 17,5±1,2** | >0,1 |

Примітка: вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при P<0,05 - *; P<0,01 - ** та P<0,001 - ***

В першій групі хворих рівень нітритів та нітратів у крові складав 7,8±0,8 і 9,9±0,9мкмоль/л (p<0,05) відповідно, тобто кратність зниження означених показників до норми була 1,5 рази як для NO₂, так і NO₃. Сума кінцевих метаболітів NO в цій групі достовірно менша за показники референтної норми в 1,5 рази. В другій групі аналогічні показники складалі: NO₂ 8,0±0,8мкмоль/л, NO₃ - 9,5±0,8мкмоль/л, що було менше норми в 1,4 і 1,5 разів відповідно. Показник, що характеризує суму нітритів і нітратів, практично не відрізнявся від показника NO_x в основній групі (17,5±1,2; p>0,1). Отже, в обох групах обстежених хворих з розглядаємою сполученою патологією ендотеліальна

дисфункція була виражена однотипово і характеризувалася зменшенням метаболітів оксиду азоту в крові.

Після лікування засобами загальноприйнятої терапії показник NO_x у сироватці крові хворих групи зіставлення мав тенденцію до зростання і дорівнював 19,9±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±1,4мкмоль/л. Вміст NO₃ у хворих групи зіставлення вірогідно підвищувався до 11,8±1,2мкмоль/л, тобто на 19,8% (таблиця 2).

Таблиця 2

Рівень нітритів та нітратів у хворих на ПВ ДПК у
сполученні з гіпертонічною хворобою 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 |

Примітки: вірогідність різниці відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; P - показник різниці між основною групою і групою зіставлення

Після лікування згідно до способу найближчого аналога 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%.

В групі хворих, які згідно до заявленого способу одержували тівортін відмічалася нормалізація показників кінцевих метаболітів NO у крові. У хворих другої групи вірогідно підвищувався вміст NO₂ у крові до $11,1 \pm 0,8$ 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 $13,5 \pm 0,8$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Після проведеного лікування концентрація NO_x (NO₂+NO₃) зросла в сироватці крові хворих до $24,6 \pm 1,7$ мкмоль/л. Таким чином, у хворих на ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою після проведення терапії згідно до заявленого способу відзначалася позитивна тенденція до зменшення проявів ендотеліальної дисфункції, що полягало в зростанні рівня кінцевих метаболітів NO у крові.

Приводимо конкретні приклади використання заявленої корисної моделі.

Приклад 1.

Хворий В., 1971р. н., історія хвороби №390/79.

З анамнезу - хворіє на ПВ ДПК протягом 3 років, з частотою рецидивів захворювання 2 рази на рік (весна, осінь); 1 рік тому виставлено діагноз - гіпертонічна хвороба І ст.

Хворий скаржився на тупий біль у животі, запаморочення, похолодіння кінцівок, нестабільний рівень артеріального тиску ($150/95-170/100$ мм рт ст.).

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

Призначено лікування: де-нол (вісмуту субцитрат) по 240мг 2 рази на день, амоксицилін 500мг 2 рази на день, фуразолідон по 50мг 3 рази на день, омепразол 20мг та інгібітори АПФ, β-блокатори і додатково 4,2% розчин тівортину по 100мл внутрішньовенно через день, всього 10 ін'єкцій.

Під впливом призначеного лікування самопочуття та загальний стан хворого поступово поліпилися вже на третю добу вживання тівортину, на 4-у добу лікування зникли болі в епігастрії, а на 6-у добу від початку лікування - почуття тяжкості у голові та припинилися запаморочення.

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

При диспансерному спостереженні протягом 1 року у хворого не було ознак рецидиву ПВ ДПК і артеріальний тиск був стабільний ($140/85$ мм рт ст.).

Таким чином, заявлений спосіб сприяє вірогідному зниженню ендотеліальної дисфункції у хворих із ПВ ДПК у сполученні з гіпертонічною хворобою, що клінічно проявлялося без рецидивним перебігом виразкової хвороби і стабільним рівнем артеріального тиску у порівнянні із відомим способом-прототипом. Заявлений спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на введення тівортину. Спосіб не потребує коштовних препаратів, економічно корисний і може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.