



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14700 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОЄДНАНІ АЛКОГОЛЬНІ ГЕПАТИТ ТА ПАНКРЕАТИТ

1

2

(21) u200512106

(22) 16.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Губергріц Наталя Борисівна, Лобас Катерина Володимирівна

(73) Губергріц Наталя Борисівна, Лобас Катерина Володимирівна

(57) Спосіб лікування хворих на поєднані алкогольні гепатит та панкреатит шляхом рекомендації

лікувального дієтичного харчування, призначення базового курсу фітогепатопротекторів, полівітамінів, блокаторів протонної помпи, ферментів, спазмолітиків, прокінетиків в рекомендованих дозах, а також перорального прийому препарату "Цитрагрінін" по 10 мл тричі на день протягом трьох тижнів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат "Атоксіл" по 4 г перорально у вигляді водної суспензії тричі на день за годину до вживання їжі та прийому ліків протягом 10 днів.

Корисна модель належить до медицини, точніше до гастроентерології, і може бути використана для лікування хворих на поєднані алкогольні гепатит та панкреатит (ПАГП).

Алкоголь вважають найчастішим етіологічним фактором як гострого, так і хронічного панкреатиту. Частка хронічного алкогольного панкреатиту серед всіх випадків хронічного панкреатиту складає близько 75%. Не викликає сумнівів, що довготривале зловживання алкоголем не може викликати тільки хронічний алкогольний панкреатит. Паралельно розвивається алкогольна хвороба печінки, клінічні прояви якої часто передують клінічним проявам хронічного алкогольного панкреатиту.

Методи лікування поєднаних алкогольних хвороб підшлункової залози та печінки ще не розроблені, хоча являються частиною проблеми як хронічного алкогольного панкреатиту, так і алкогольного гепатиту. Тому пошук ефективного лікування ПАГП є важливою науковою та практичною задачею.

Відомий обраний за прототип спосіб лікування хворих на ПАГП [Н.Б. Губергріц, К.В. Лобас. Патогенетическое обоснование и эффективность цитрагрина при лечении сочетанных алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - Т.14, №4. - С.59-62]. За відомим способом хворим на ПАГП рекомендують дотримання лікувального дієтичного харчування, призначають базову терапію: курс фітогепатопротекторів, полівітамінів, блокаторів

протонної помпи, ферментів, спазмолітиків, прокінетиків в рекомендованих дозах, а також пероральний прийом препарату "Цитрагрінін" по 10мл тричі на день впродовж трьох тижнів.

Недоліком відомого способу-прототипу є недостатня ефективність та небезпечність терапії для хворого.

Причиною недостатньої ефективності відомого способу є відсутність впливу застосовуваних лікарських засобів на супутню хронічну алкогольну інтоксикацію, неможливість його застосування у хворих на цукровий діабет та зі схильністю до підвищення концентрації глюкози в крові. Небезпечність для хворого терапії за відомим способом представляє прийом "Цитрагрініну", оскільки він спричиняє порушення вуглеводного обміну.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування хворих на ПАГП шляхом введення нового препарату забезпечити підвищення ефективності лікування та безпечність терапії. При цьому ефективність лікування інтоксикації підвищується до 100% (проти 30% за відомим способом).

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування хворих на ПАГП шляхом рекомендації дотримання лікувального дієтичного харчування, призначення базового курсу фітогепатопротекторів, полівітамінів, блокаторів протонної помпи, ферментів, спазмолітиків, прокінетиків в рекомендованих дозах, а також перорального прийому препарату "Цитрагрінін" по 10мл тричі на день впродовж трьох тижнів.

(13) U
(11) 14700
(19) UA

Новим в запропонованому рішенні є те, що додатково призначають препарат „Атоксіл” по 4г перорально у вигляді водної суспензії тричі на день за годину до вживання їжі та прийому ліків впродовж 10 днів.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно - наслідковий зв'язок.

Патогенез хронічного алкогольного панкреатиту та алкогольного гепатиту має загальні механізми: пряма цитотоксична дія алкоголю, жирова дистрофія внаслідок підсилення синтезу жирових кислот та пригнічення їх окислення, посилення синтезу колагену, домінування синтезу прозапальних цитокінів над протизапальними, імунні зрушення, порушення мікроциркуляції і т.ін. Зниження синтетичної функції печінки погіршує перебіг хронічного алкогольного панкреатиту, при якому цей обмін має принципове значення. Згідно з відомим способом центральне місце в терапії ПАГП займає „Цитраргінін” (виробництво Laphal Laboratories, Франція), оскільки він коригує порушення білкового метаболізму та зменшує ступінь жирової дистрофії внутрішніх органів. Основними компонентами препарату є амінокислоти бетаїн та аргінін. Патогенетично обґрунтовано призначення цих амінокислот як при хронічному алкогольному панкреатиті, так і при алкогольному гепатиті. Бетаїн - продукт окислення холіну. Він бере участь у синтезі метіоніну - важливої ланки продукування фосфоліпідів, транспортуванні жирних кислот до мітохондрій, сприяє мобілізації жирів з печінки, нормалізації рівня тригліцеридів в крові. Остання властивість особливо важлива при хронічному алкогольному панкреатиті. При зловживанні алкоголем виснажуються резерви бетаїну, розвивається жирова дистрофія печінки та підшлункової залози, що потребує екзогенного введення бетаїну.

Амінокислота аргінін приймає участь у підтриманні білкового балансу, синтезі білків, накопиченні клітинної енергії. Являючись ланкою орнітонового циклу, він необхідний для забезпечення азотистої рівноваги. При зловживанні алкоголем посилюється виведення оротової кислоти, а значить і аргініну. Це стає причиною порушення пам'яті, формули крові, послаблення резистентності до променевого навантаження. Екзогенне введення аргініну нівелює ці процеси.

Проте суттєвим недоліком препарату „Цитраргінін” є той факт, що він спричиняє порушення вуглеводного обміну - підвищення концентрації глюкози в крові, і тому небезпечним є його застосування у хворих на цукровий діабет та зі схильністю до підвищення концентрації глюкози в крові. Серед хворих на ПАГП відсоток таких пацієнтів дуже високий. Автори рішення, яке заявляється, дослідили, що навіть у хворих на ПАГП з відсутністю в анамнезі випадків підвищеного вмісту глюкози в крові при тривалому застосуванні „Цитраргініну” ці показники починають перевищувати норму. Окрім того, лікування ПАГП за відомим способом є недостатньо ефективним через відсут-

ність впливу застосовуваних лікарських засобів на супутню хронічну алкогольну інтоксикацію. Всі ці недоліки відомого способу лікування ліквідуються при застосуванні рішення, що заявляється.

Для усунення хронічної алкогольної інтоксикації запропоновано додатково ввести в лікувальний комплекс препарат „Атоксіл” [виробництва ВАТ „Львівська фармацевтична фабрика”, Україна]. За хімічним складом це - вискодисперсний діоксид кремнію. Препарат „Атоксіл” - ентеросорбент з вираженими сорбційними властивостями, виявляє дезінтоксикаційну, протимікробну, ранозагоєвальну дію. Адсорбує з травного тракту та виводить з організму ендogenous та екзогенні токсичні речовини різного походження. Сприяє транспорту з крові, лімфи, інтерстицій у травний тракт за рахунок концентраційних та осмотичних градієнтів різноманітних токсичних продуктів, у тому числі середніх молекул, олігопептидів, амінів та ін. з подальшим виведенням їх з організму.

Окрім усунення алкогольної інтоксикації, застосовувана за заявленим способом терапія ПАГП виявляє і неочікуваний ефект - нормалізацію вмісту глюкози в організмі хворого. Тому лікування за способом, що заявляється, є ефективнішим та безпечнішим, ніж за відомим, хоча механізм поєднаної дії на організм лікувального комплексу ще не вивчено.

Ефективність та безпечність лікування ПАГП за способом, що заявляється, доведені шляхом клінічних досліджень. В клініці були обстежені 60 хворих на ПАГП. Серед обстежених були 12 жінок та 48 чоловіків у віці від 28 до 62 років. Хворих розділили на 2 групи: основну та порівняння. Групу контрольну склали 30 здорових добровольців. Групу основну лікували за способом, що заявляється, а групу порівняння — за відомим способом-прототипом. Всі хворі мали порівнювану тривалість захворювання. Однак до групи порівняння не включили жодного хворого з порушенням вуглеводного обміну, а в основній групі троє хворих мали завищені показники вмісту глюкози в крові. Обстеження проводили за відомими прийнятими в гастроентерології методиками [Барановский А.Ю. Реабилитация гастроэнтерологических больных в работе терапевта и семейного врача. - С-Пб.: Фолиант, 2001. - С.259-308]. В гастроентерологічній клініці хворим виконали аналіз стану печінки та підшлункової залози за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), клінічних та біохімічних тестів. Для підтвердження дезінтоксикаційної дії лікування перевіряли вміст середньомолекулярних пептидів у крові. Щоб довести ефективність та безпечність запропонованої терапії обстеження були проведені двічі: в перший та в останній день лікування. В контрольній групі перевірили ті ж самі клінічні та біохімічні тести для контролю. Курс лікування в обох групах тривав 3 тижні. Результати досліджень занесені до таблицю 1.

Результати дослідження функціонального стану печінки, підшлункової залози та ознак інтоксикації в крові піддослідних пацієнтів.

Таблиця 1

Показник	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=30)		Здорові (n=30)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
АЛТ, од/л	67,8±4,0	38,3±3,2	65,6±3,9	50,1±4,2	26,5±2,1
АСТ, од/л	54,3±3,8	33,5±3,7	53,8±4,0	45,3±3,9	21,4±2,3
Білірубін загальний, мкм/л	33,6±3,8	20,8±3,2	31,8±2,3	29,8±2,3	16,4±2,0
α-Амілаза сироватки крові, мг/год мл	188,1±1,7	34±0,5	190±1,8	95±0,80	32±0,1
α-Амілаза сечі, мг/год мл	220±1,2	121±1,3	228±1,4	160±1,14	120±0,4
Глюкоза крові, мМ/л	5,9±2,1	4,8±1,9	4,9±1,3	6,9±1,8	4,7±1,6
Середньомолекулярні пептиди крові, од.	2,39±0,12	0,195±0,013	2,36±0,15	1,72±2,3	0,240±0,06

Дослідження показали, що лікування ПАГП за способом, що заявляється, ефективніше та безпечніше, ніж за відомим способом. В кінці курсу лікування біль був відсутнім або мінімальним, нудота зникла або стала мінімальною у 28 (93,3%) хворих основної групи і у 12 (40,0%) групи порівняння; блювання не виникало у жодного хворого з основної групи і у 18 (60,0%) групи порівняння; апетит поліпшився у 28 (93,3%) хворих основної групи і у 7 (23,3%) групи порівняння; маса тіла збільшилась у 26 (86,7%) хворих основної групи і у 9 (30,0%) групи порівняння; нестійкою була ремісія у 2 (6,7%) хворих основної групи і у 26 (86,7%) групи порівняння. Про більшу ефективність способу, що заявляється, порівняно з відомим свідчать і дані з табл. 1: функціональний стан печінки та підшлункової залози відновлюється значно краще в основній групі. Інтоксикація (за показником вмісту середньомолекулярних пептидів у крові) в основній групі ліквідується, а в групі порівняння і після лікування вона значно перевищує контрольні показники. Коли рівень вмісту середньомолекулярних пептидів у крові хворих основної групи зменшився навіть нижче за контрольну групу (100%), то в групі порівняння цей показник знизився лише на 30% (див. таблицю 1). Про безпечність чи небезпечність досліджуваних способів лікування свідчать показники вуглеводного обміну. Не дивлячись на те, що загальний рівень глюкози в крові пацієнтів основної групи до лікування перевищував норму, після лікування він нормалізувався. В групі ж порівняння навпаки - вихідний нормальний рівень глюкози піднявся після лікування до цифр, що перевищують норму.

Спосіб лікування хворих на ПАГП, що заявляється, реалізують наступним чином. Після встановлення діагнозу хворому на ПАГП рекомендують дотримуватись в харчуванні лікувальної дієти №5, призначають базову терапію: курс фітогепатопротекторів („Дарсил“, „Карсил“, „Гепабене“ і т.ін.), полівітамінів („Декамевіт“, „Ундевіт“ і т.ін.), блокаторів протонної помпи („Ланза“, „Рабепразол“ і т.ін.), ферментів („Мезим“, „Панкреатин“, „Креон“ і т.ін.), спазмолітиків („Атропін“, „Но-шпа“, „Спазмалгон“), прокінетиків („Сорбіт“, „Ксиліт“ і т.ін. по показаннях) в рекомендованих дозах, а також перорального прийому препарату „Цитраглінін“ по 10мл тричі на день впродовж трьох тижнів. Додатково призначають препарат „Атоксил“ по 4г перорально у

вигляді водної суспензії тричі на день за годину до вживання їжі та прийому ліків впродовж 10 днів.

Наводимо конкретні приклади реалізації способу лікування хворих на ПАГП, що заявляється.

Приклад 1. Хворий К., 56 років, зловживає алкоголем більше 20 років. Він скаржиться на відсутність апетиту, тяжкість в правому підребер'ї, жовтячність шкіри, загальну слабкість, запаморочення, біль в лівому підребер'ї з ірадіацією в попереk після їжі. Він схуд. В гастроентерологічній клініці хворому К. провели УЗД органів черевної порожнини і виявили дифузні зміни в паренхімі печінки та підшлункової залози. Хворому К. виконали клінічні та біохімічні дослідження крові. Одержані дані занесли до таблиці 2. За результатами досліджень йому поставили діагноз ПАГП. Хворому К. лікували за відомим способом-прототипом. Після лікування стан поліпшився, але незначно. Біохімічні показники все ще не відповідали нормі (див. таблицю 2). Підвищився вміст глюкози в крові. Дані контрольного УЗД не змінились. Скарги хворого майже не змінились. Причини такого стану в наявній інтоксикації: рівень середньомолекулярних пептидів крові значно перевищував норму (див. таблицю 2). Після місячної перерви хворому К. призначили лікування ПАГП за способом, що заявляється. Окрім дотримання лікувальної дієти №5, йому призначили базову терапію: курс фітогепатопротектора („Гепабене“), полівітамінів („Ундевіт“), блокатора протонної помпи („Рабепразол“), ферментів („Креон“), спазмолітиків („Атропін“, „Но-шпа“) в рекомендованих дозах, курс препарату „Цитраглінін“ по 10 мл тричі на день впродовж трьох тижнів. Додатково призначили препарат „Атоксил“ по 4г перорально у вигляді водної суспензії тричі на день за годину до вживання їжі та прийому ліків впродовж 10 днів. Результати контрольних тестувань занесені до таблиці 2.

Після закінчення курсу лікування стан хворого К. значно поліпшився: маса його тіла збільшилась на 2кг, з'явився апетит, зникли відчуття розпирання та нудота, нормалізувався колір шкіри, зник біль в правому та лівому підребер'ях. Контрольне тестування показало нормалізацію біохімічних показників. В нормі також рівні глюкози та середньомолекулярних пептидів крові. Впродовж наступних 6 місяців пацієнт не вживав алкоголю, дотримувався рекомендацій лікаря щодо режиму харчування та дієти. Скарг не пред'являв.

Результати дослідження функціонального стану печінки, підшлункової залози та ознак інтокси-

кації в крові хворого К.

Таблиця 2

Показник	Заявлений спосіб		Прототип		Норма*
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
АЛТ, ОД/л	256,0	39,8	260,6	223,1	<40
АСТ, ОД/л	188,3	33,9	180,8	124,3	<40
Білірубін загальний, мкм/л	82,6	20,8	79,8	56,8	<20,5
α -Амілаза сироватки крові, мг/год мл	180	33	192	96	32
α -Амілаза сечі, мг/год мл	250	121	260	190	120
Глюкоза крові, мМ/л	5,5	5,1	5,5	7,2	3,0-5,5
Середньомолекулярні пептиди крові, ОД.	2,30	0,195	2,36	1,76	<0,240

*В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. Биохимические анализы в клинике / Справочник. - М.: МИА, 2001. - 304с.

Приклад 2. Хворий Р., 52 років, зловживає алкоголем 10 років. Хворий скаржиться на відсутність апетиту, тяжкість в правому підребер'ї, жовтячність шкіри, загальну слабкість, запаморочення, біль в епігастрії та навкруги пупка з ірадіацією в спину після їжі. Він схуд. В гастроентерологічній клініці хворому Р. провели УЗД органів черевної порожнини і виявили дифузні зміни в паренхімі печінки та підшлункової залози. В клініці хворому Р. виконали клінічні та біохімічні дослідження крові. Одержані дані занесено до таблиці 3. За результатами досліджень хворому поставили діагноз ПАГП. Хворому Р. лікували ПАГП за способом, що заявляється. Окрім дотримання лікувальної дієти №5, йому призначили базову терапію:

курс фітогепатопротектора („Карсил“), полівітамінів („Декамевіт“), блокатора протонної помпи („Ланза“), ферментів („Мезим“), спазмолітика („Спазмалгон“), прокінетика („Сорбіт“) в рекомендованих дозах, курс препарату „Цитраргінін“ по 10мл тричі на день впродовж трьох тижнів. Додатково призначили препарат „Атоксіл“ по 4г перорально у вигляді водної суспензії тричі на день за годину до вживання їжі та прийому ліків впродовж 10 днів. Результати контрольних тестувань занесені до таблиці 3.

Результати дослідження функціонального стану печінки, підшлункової залози та ознак інтоксикації в крові хворого Р.

Таблиця 3

Показник	Заявлений спосіб		Норма*
	до лікування	після лікування	
АЛТ, ОД/л	256,0	39,8	<40
АСТ, ОД/л	188,3	33,9	<40
Білірубін загальний, мкм/л	82,6	20,8	<20,5
α -Амілаза сироватки крові, мг/год мл	180	34	32
α -Амілаза сечі, мг/год мл	250	121	120
Глюкоза крові, мМ/л	5,5	5,1	3,0-5,5
Середньомолекулярні пептиди крові, ОД.	2,30	0,195	<0,240

*В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова. Биохимические анализы в клинике / Справочник. - М.: МИА, 2001. - 304с.

Після закінчення курсу лікування стан хворого Р. значно поліпшився: маса його тіла збільшилась на 2,8кг, з'явився апетит, зникли відчуття розпирання та нудота, нормалізувався колір шкіри, зник біль в правому підребер'ї та епігастрії. Контрольне тестування показало нормалізацію біохімічних

показників. В нормі також рівні глюкози та середньомолекулярних пептидів крові. Впродовж наступних 6 місяців пацієнт не вживав алкоголю, дотримався рекомендацій лікаря щодо режиму харчування та дієти. Скарг не пред'являв.