



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38996 (13) A

(51) 7 A61B10/10, A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ІЗ СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ У ЛЮДЕЙ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

(21) 2000127464

(22) 25.12.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Христич Тамара Миколаївна, Кендзерська Тетяна Бернадівна

(73) Кендзерська Тетяна Бернадівна

(57) Спосіб лікування хронічного панкреатиту із су-

путньою ішемічною хворобою серця у людей похилого та старечого віку, який включає призначення антиоксидантного засобу не менш як на 20 днів прийому, який **відрізняється** тим, що як антиоксидантний засіб використовують кверцетин у кількості трьох грамів на добу у поєднанні з внутрішньо-м'язовими ін'єкціями ербісолу у дозі не менш двох мл на добу.

Винахід відноситься до медицини, а саме, - до гастроентерології та кардіології і може бути використаний при лікуванні хронічного панкреатиту в сполученні з ішемічною хворобою серця, в залежності від ступеня важкості.

Всі раніше відомі варіанти лікування атеросклерозу (враховуючи те, що в патогенезі хронічного панкреатиту в похилому та старечому віці значну роль в розвитку хронічного запалення органу грає атеросклероз судин і, внаслідок цього, гіпоксія ПЗ), включають тривалу медикаментозну корекцію, яка сама по собі призводить до розвитку побічних явищ: фіброти - калькульозний холецистит, препарати нікотинової кислоти - дистрофію печінки, і навіть самі сучасні та високоефективні препарати з групи статинів (ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин) володіють побічними ефектами (враження печінки, м'язів та т.п.)

Багаточисельними дослідженнями з'ясовано, що в патогенезі хронічного панкреатиту у хворих похилого та старечого віку основну роль грають процеси порушення місцевої мікроциркуляції підшлункової залози, гіпоксичне враження органу та підтримання постійного запального процесу за рахунок дисбалансу імунної системи, виділення біологічноактивних речовин, що безпосередньо впливають на проникність мембран та життєздатність ацинарних клітин і можуть викликати їх руйнування найчастіше шляхом апоптозу (активні радикали кисню, окис азоту) з подальшим порушенням функції підшлункової залози. Загально відомо, що в похилому віці формується атрофія ацинусів (відбувається вікова інволюція колагену), облітеруються частина кровоносних судин (що є однією з головних причин розвитку часткової атрофії паренхіми), зменшується кількість островців Лангерганса,

виникають відповідні зміни в β-клітинах, (пов'язані з склерозуванням судин), з'являються глікемічні зсуви.

Актуальність вивчення стану оксидантної-антиоксидантної, протеазної-антипротеазної систем, фібринолітичної активності крові, ліпідного обміну, можливості розвитку поліорганної недостатності у даного контингенту хворих визначається тим, що тривала базисна терапія (знеболюючі, спазмолітики, ферментні препарати (при зниженій зовнішньосекреторній функції ПЗ) та антипротеолітичні засоби (при підвищеній зовнішньосекреторній функції ПЗ)) суттєво не впливає на стан оксидантної-антиоксидантної, протеазної-антипротеазної систем та не забезпечує тривалої ремісії.

Відомий спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит (Пат. UA № 10842A, A61B10/10, опубл. 25.12.1996), згідно з яким лікування хронічного та хронічного рецидивуючого панкреатиту включає лазерне опромінення крові пацієнта.

До недоліків способу відноситься те, що не враховуються наступні ланки розвитку хронічного панкреатиту у осіб похилого та старечого віку при сполученні з ІХС - атеросклероз судин підшлункової залози, гіпоксія органу, підтримання запального процесу в ПЗ за рахунок активації похідних арахідонової кислоти (лейкотриєнів), протеолітичних ферментів (трипсину), порушення рівноваги імунної системи.

Прототипом винаходу є спосіб лікування ішемічної хвороби серця препаратом тіотріазоліном, як антиоксидантним засобом, в дозі 50 мг 2-3 рази на добу в/м, або 100 мг в/в краплинне (Патент України № 13444, МПК А61К31/12, 1997). Цей препарат володіє протиішемічною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною дією, застосовується в

(19) UA (11) 38996 (13) A

комплексному лікуванні при захворюваннях серцевого м'язу, пошкодженнях печінки.

Недоліками прототипу є:

1. Він синтетичного походження.

2. Погано вивчений вплив цього препарату на перебіг хронічного панкреатиту, в залежності від ступеню важкості, у осіб похилого та старечого віку в сполученні з ІХС.

3. Не доведена можливість впливу на деякі ланки патогенезу ХП (стан протеазної-антипротеазної, імунної систем, реології крові).

4. Не розглядається можливість впливу на розвиток поліорганної недостатності.

В основу винаходу поставлено задачу створити такий спосіб лікування хронічного панкреатиту із супутньою ішемічною хворобою серця, у якому шляхом заміни синтетичного препарату на природні досягається можливість дії на інші системи гемостазу, крім антиоксидантної, а саме, - на стан протеазної-антипротеазної, імунної систем, фібринолітичної активності крові, ліпідного обміну з урахуванням особливостей похилого та старечого віку, що підвищує ефективність лікування, зменшує ризик виникнення ускладнень.

Для вирішення поставленого завдання запропоновано спосіб лікування хронічного панкреатиту з супутньою ішемічною хворобою, який включає призначення антиоксидантного засобу не менш як на 20 днів прийому, у якому, згідно з винаходом, як антиоксидантний засіб використовують кверцетин у кількості трьох грамів на добу у поєднанні з внутрішньом'язовими ін'єкціями ербісолу у дозі не менш двох мл на добу.

У способі як препарат, що покращує місцеву реологію ПЗ, впливає на стан оксидантної-антиоксидантної, протеазної-антипротеазної систем, подовжує стадію ремісії, використовують гранули кверцетину, які призначають три рази на добу по 1 г, як препарат, що впливає на імунну ланку патогенезу (хронізація запалення) та зменшує ризик поліорганної недостатності - ербісол, що приймають за такою схемою в залежності від ступеню важкості: при легкому ступеню важкості - ербісол по 2 мл в/м - 1 рази на добу о 21.00 впродовж 10 діб, переходячи на підтримуючу дозу - по 2 мл 1 раз на добу у 21.00 через день. При середньому та важкому ступеню перебігу призначають ербісол по 2 мл в/м - 2 рази на добу о 17.00 та 21.00 впродовж 10 діб. Наступні 10 діб ербісол призначають по 2 мл 1 раз на добу о 21.00. Ступінь важкості визначається за клінічною картиною та додатковими методами дослідження.

Кверцетин (3,3,4,5,7 - пентагідроксіфлавоон) - фенольне з'єднання флавоноїдного ряду з сильною антизапальною та антиоксидантною дією, використовується в комплексній терапії гострого інфаркту міокарда, коронарного атеросклерозу, бронхіальної астми, алергічних та запальних процесів, володіє доведеними кардіопротекторними властивостями в умовах ішемії, запобігає дестабілізації атеросклеротичного процесу, антиоксидантна дія. Також володіє антилейкотрієновою активністю, як інгібітор 5-ліпоксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти та Са-мобілізуєчої системи гідролізу поліфосфоїнозитолів; зменшує активність протеолітичних ферментів та підвищує

активність α 1-антитрипсину. Виробник: Борщатівський хім. завод, м. Київ, Україна.

Ербісол небілковий препарат природних органічних сполук негормональної природи, виділений з ембріональної тканини великої рогатої худоби. У своєму складі містить низькомолекулярні специфічні сигнальні молекули, які активують природні, еволюційно-сформовані механізми пошуку і знешкодження патологічних змін в органах і тканинах, сприяє більш повній реалізації генетичного потенціалу організму, що дуже важливо у хворих похилого та старечого віку. Здатний підвищувати активність систем, що контролюють гомеостаз, має загальнобіологічну та імунорегуючу дію, також впливає на рівень цукру в крові. Розроблений О.М.Ніколаєнко та співавторами. Виробник НВЦ "Ербіс", м. Київ, Україна. Ербісол занесений в реєстр життєво необхідних засобів України, запатентований в 20-ти країнах світу. Підвищують чутливість рецепторів клітини, індукую синтез інтерферону і фактору некрозу пухлин, чим забезпечує зменшення ризику поліорганної недостатності. Володіє протизапальними та антиоксидантними властивостями, що спонукало нас до призначення цього препарату в комплексному лікуванні даного захворювання.

Вивчаючи механізм дії цих препаратів можемо говорити про перехресність їх впливу.

Дані теоретичні передумови свідчать про доцільність включення в комплекс лікування хронічного панкреатиту кверцетину та ербісолу. Запропонований авторами новий спосіб лікування хронічного панкреатиту, враховуючи патогенез, дозволяє вплинути на активність оксидантної-антиоксидантної, протеазної-антипротеазної, імунної систем, перебіг атеросклерозу у осіб похилого та старечого віку, метаболічні зрушення, пролонгувати стадію ремісії, зменшити ризик виникнення поліорганної недостатності, зменшити дозу та тривалість базисної терапії, призначати лікарські засоби з урахуванням важкості перебігу захворювання.

Суть винаходу пояснюється конкретними прикладами застосування способу.

Приклад 1. Хворий Г., 72 років, № 3113 історії хвороби. Поступив в клініку зі скаргами на періодично виникаючий нудоту, відрижку повітрям, гіркоту в роті, помірний біль в епігастрії, що з'являлися при вживанні жирної, смаженої їжі, алкоголю. Погіршення апетиту. Періодичний ниючий та колючий біль в ділянці серця, що виникає незалежно від психічного та фізичного навантаження, не ірадіює. Задишку, що виникає при фізичному навантаженні, загальну слабкість, головокружіння. Частий стул, кашоподібний, обильний з шматочками неперетравленої їжі, вздуття живота.

На хронічний панкреатит та ішемічну хворобу серця страждає на протязі десятиків років.

На основі клінічних та допоміжних даних виставлений діагноз: хронічний панкреатит із зниженою зовнішньо-секреторною секрецією, легкий варіант перебігу, стадія загострення. Супутній: ІХС. Атеросклероз аорти та вінцевих судин, кардіосклероз, СН II А ст., розпочата терапія - ношпа, аналгін, панкреатин, аспаркам, гранули кверцетину, які призначають три рази на добу по 1 г, в добовій дозі 3 г з ербісолом, що призначається по 2 мл в/м

- 1 раз на добу о 21.00 впродовж 10 діб, потім перейшли на підтримуючу дозу по 2 мл 1 раз на добу у 21.00 через день.

Об'єктивний стан при поступленні: стан хворого відносно задовільний. Шкіра та видимі слизові бліді. Зниженого живлення. АТ - 140/70 мм рт.ст. ЧСС - 76/хв, задовільних властивостей. Аускультативно в ділянці серця - тони чисті, ритмічні, приглушені. Над легеньми - везикулярне дихання. Живіт м'який, пальпаторно болючий в зоні Губерґриця-Скульського. Печінка + 2 см, пальпаторно чутлива.

Через 4 доби після отриманого лікування хворий відмічав суб'єктивне покращення: покращення апетиту, зникнення диспептичних розладів, болю в ділянці серця, пальпаторна болючість печінки зменшилась, самопочуття покращилось.

В зв'язку з позитивною реакцією на початок лікування - комплексна терапія була продовжена. Стан хворого стабілізувався, покращилися лабораторні показники (коагулограма, ліпидограма, показники зовнішньосекреторної функції ПЗ, показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи). Переносимість лікування задовільна, побічних явищ не виявлено. Після першого тижня лікування вдалося досягти стабільного стану, зменшити кратність та тривалість прийому аналгетиків. Хворий пролікувався 14 днів запропонованою терапією з суттєво позитивною динамікою симптомокомплексу: зникла нудота, гіркота в роті, біль в епігастрії, біль в ділянці серця, при зменшенні тривалості та кратності введення аналгетиків. Пацієнт виписаний в задовільному стані.

Приклад 2. Хворий Г., 78 років, № 2904 історії хвороби. Поступив у терапевтичне відділення ПВВ зі скаргами на періодичну блювоту, що не приносить полегшення, нудоту, гіркоту в роті, відрижку повітрям, значний біль в епігастрії, в лівому та правому підребер'ї, що іноді носить оперезуючий характер та виникає після вживанні жирної, смаженої їжі, алкоголю. Втрату апетиту, схуднення. Періодичний ниючий та колючий біль в ділянці серця, що виникає незалежно від психічного та фізичного навантаження, не ірадіює. Задишку, що виникає при фізичному навантаженні, загальну слабкість, головокружіння. Кашоподібний, обильний кал з шматочками неперетравленої їжі, вздуття живота.

На хронічний панкреатит та ішемічну хворобу серця страждає на протязі десятиків років, регулярної медикаментозної терапії не отримував.

Хворому виставлений клінічний діагноз - хронічний панкреатит зі зниженою зовнішньосекреторною функцією, середньої важкості, стадія загострення. Супутній: ІХС. Атеросклероз аорти та вінцевих судин, кардіосклероз, СН II А ст. Призначена терапія - спазмалгон, папаверин, панкреатин, кокарбоксілаза, аспаркам; гранули кверцетину - три рази на добу по 1 г, ербісол по 2 мл в/м - 2 рази на добу о 17.00 та 21.00 впродовж 10 діб. Наступні 10 діб ербісол призначався по 2 мл 1 раз на добу о 21.00.

Об'єктивний стан при поступленні: стан хворого середньої важкості. Шкіра та видимі слизові бліді. Зниженого живлення. АТ - 150/70 мм рт.ст. ЧСС - 82/хв, задовільних властивостей. Аускультативно в ділянці серця - тони чисті, ритмічні, при-

глушені. Над легеньми - везикулярне дихання. Живіт м'який, пальпаторно болючий в зоні Шофара та Губерґриця-Скульського, болючість в т. Дежардена, позитивний симптом Мейо-Робсона. Печінка + 4 см, пальпаторно чутлива.

До початку лікування хворому проведений комплекс обстежень, в тому числі дослідження рівня ліпідів крові, і виявлено: ТГ (N 0,4 - 1,8 ммоль/л) - 2,6 ммоль/л; ХС (N 4-6 ммоль/л) - 8 ммоль/л; ХМ (N 0%) - 3,2%; β ЛП (N 41-72%) - 46 %; пре β ЛП (N 0-30%) - 39,7%; α ЛП (N 10-46%) - 14,5%.

Показники перекисного окиснення ліпідів: МА без ініціації (N - 6,02 \pm 0,23 мкмоль/л) - 9,73 \pm 0,21; Гл SH (N - 0,61 \pm 0,02 мкм/л) - 0,50 \pm 0,04; Гл-S-трансфераза (N - 126,13 \pm 3,87 нмоль ВГ за 1 хв. на 1 г Hb) - 149,13 \pm 3,48; Глюкозо-6-ФГ (N - 2,41 \pm 0,07 мкмоль НАДФН2 за 1 хв. на 1 г Hb) - 1,98 \pm 0,03; Супероксид дисмутаза (N - 2,21 \pm 0,14 од. активності за 1 хв. на 1 г Hb) - 1,77 \pm 0,11.

УЗД органів черевної порожнини: Ехогенність печінки підвищена не значно. Паренхіма дрібнозерниста, дифузно ущільнена. ПЗ візуалізується, розміри звичайні. Контри чіткі, рівні, неперервні. Паренхіма підвищеної ехогенності.

Комп'ютерна томограма: ПЗ атрофічна.

Через 7 діб після отриманого лікування хворий відмічав суб'єктивне покращення: зникнення диспептичних розладів, болю в ділянці серця, пальпаторна болючість печінки зменшилась, самопочуття покращилось.

В зв'язку з позитивною реакцією на початок лікування комплексна терапія була продовжена. Стан хворого стабілізувався, покращилися лабораторні показники. Рівень ліпідів крові: ТГ (N 0,4 - 1,8 ммоль/л) - 1,8 ммоль/л; ХС (N 4-6 ммоль/л) - 6 ммоль/л; ХМ (N 0%) - 1,2%; β ЛП (N 41-72%) - 50,4 %; пре β ЛП (N 0-30%) - 10,5%; α ЛП (N 10-46%) - 37,9%.

Перекисного окиснення: МА без ініціації (N - 6,02 \pm 0,23 мкмоль/л) - 7,45 \pm 0,26; Гл SH (N - 0,61 \pm 0,02 мкм/л) - 0,54 \pm 0,04; Гл-S-трансфераза (N - 126,13 \pm 3,87 нмоль ВГ за 1 хв. на 1 г Hb) - 140,02 \pm 2,87; Глюкозо-6-ФГ (N - 2,41 \pm 0,07 мкмоль НАДФН2 за 1 хв. на 1 г Hb) - 2,22 \pm 0,05; Супероксид дисмутаза (N - 2,21 \pm 0,14 од. активності за 1 хв на 1 г Hb) - 1,87 \pm 0,13;

Переносимість лікування задовільна, побічних явищ не виявлено. Після другого тижня лікування вдалося досягти стабільного стану, зменшити кратність та тривалість прийому аналгетиків. Хворий пролікувався 19 діб запропонованою терапією з суттєво позитивною динамікою симптомокомплексу: зникла нудота, гіркота в роті, біль в епігастрії, в правому та лівому підребер'ї, біль в ділянці серця, зменшилися розміри печінки та її болючість при пальпації, нормалізувався стілець, при зменшенні тривалості та кратності введення аналгетиків. Пацієнт виписаний в задовільному стані.

З прикладів та таблиці можна побачити, що запропонований авторами спосіб і режим введення лікарських засобів дозволяє:

- досягти стабільного ефекту у хворих на хронічний панкреатит похилого та старечого віку в поєднанні з ІХС на 10-13% більше, ніж при традиційній терапії;
- прискорити настання ефекту;

- зменшити інтоксикаційні та сенсibiliзуючі ефекти;
- попередити побічні негативні явища терапії;
- зменшити тривалість та кратність введення аналгетиків;
- покращити показники ліпідного обміну, антиоксидантного захисту, локальної мікроциркуляції;
- зменшити процеси запалення в ПЗ;
- перервати патогенетичне коло хронізації запалення;
- призначити терапію, враховуючи ступень важкості перебігу захворювання. Таким чином, досягнення та прискорення стабільного ефекту, покращення функції підшлункової залози, покращен-

ня показників ліпідного обміну, стану системи антиоксидантного захисту, покращення реології крові, зменшення ризику розвитку поліорганної недостатності забезпечує даному винаходу відповідність критерію "позитивний ефект". Відповідність критерію "новизна" забезпечує даному винаходу те, що вперше в комплекс лікування хворих похилого та старечого віку на хронічний панкреатит в поєднанні з ІХС включений кверцетин з ербісолом, з врахуванням важкості перебігу захворювання. Оцінка ефективності лікування хворих на хронічний панкреатит запропонованим способом забезпечує відповідність критерію "суттєві відмінності".

Таблиця

Порівняльні результати терапії хронічного панкреатиту за базисною схемою лікування (спазмолітики, знеболюючі, ферменти - при зниженій зовнішньосекреторній функції ПЗ), інгібітори протеаз (при підвищеній - метаболічна терапія) та комплексним лікуванням з включенням до схеми запропонованих препаратів (кверцетин + ербісол)

Ознака	Традиційна терапія	Запропонований спосіб
Біль (перший тиждень)		
Зникнення	20,0%	27,2%
Зменшення	16,0%	36,4%
Без ефекту	64,0%	36,4%
Диспепсичний синдром (ефективність лікування в % випадків)	15,5%	32,6%
Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності (залишились)	48,1%	20,1%
Рівень МДА	Незначне зниження (7,1%)	Значне зниження (24,3%)
Рівень відновленого глутатіону	Незначне підвищення (5,9%)	Значне підвищення (12,3 %)
Фібринолітична активність крові	Без змін	Значне покращення
Глюкоза крові	Без змін	Вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня глюкози крові
Рівень ліпідів крові	Без змін	Зниження рівня атерогенних ліпідів
Зовнішньосекреторна функція: Амілаза крові, сечі, ліпаза крові Дебіт бікарбонатів, ліпази, трипсинів Об'єм панкреатичного секрету	Без змін Незначне покращення Збільшення	Тенденція до зменшення Значне покращення Збільшення
Нормалізація типу секреції	23,3%	28,1%
Введення аналгетиків: тривалість (кількість діб) кратність (кількість разів на добу)	10,3±1,6 3,1±0,4	5,1±1,1 2,3±0,8
Стабільність ремісії	3-4 місяці	До півроку

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22