



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43192** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ ГАСТРОПАТІЄЮ

1

2

(21) u200901264

(22) 16.02.2009

(24) 10.08.2009

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) НЕЧІПАЙ ЖАННА АУРЕЛІВНА

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у
хворих на цукровий діабет із діабетичною гастро-

патією шляхом призначення базисного лікування, який **відрізняється** тим, що додатково як потужний вазодилатуючий та вазорегуючий фактор призначається ліпофлавіон (550 мг лецитину, 15 мг кверцетину) парентерально на 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 10 днів.

Корисна модель відноситься до галузі медицини і може бути використана в ендокринології, гастроентерології, кардіології, терапії та інших галузях клінічної медицини для лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет із діабетичною гастропатією.

Факторами, що сприяють розвитку ендотеліальної дисфункції та прогресуванню судинних розладів (мікро- та макроангіопатії) у хворих на цукровий діабет є постпрандіальна гіперглікемія, дисліпідемія, гіперліпідемія, тригліцеролемія, гіперхолестеролемія, периферійна інсулінорезистентність, які є факторами розвитку атеросклерозу [Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца // Журнал АМН України. - 2004. - № 1. - с. 16-34].

Доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку діабетичної гастропатії є прогресування ендотеліальної дисфункції, що призводить до розвитку гіпоксії та порушення метаболізму слизової оболонки шлунка. Порушується синтез ендотелієм монооксиду нітрогену (NO) та зниження активності ендотеліальної NO-синтази (eNOs), що призводить до розладів судинного тонуусу з переважанням вазоконстрикторних механізмів та розвитком моторно-евакуаторних розладів шлунка [Hirohiko I., Masayoshi K., Satoshi O. A deficiency of gastric interstitial cells of Cajal accompanied by decreased expression of neuronal nitric oxide synthase and substance P in patients with type 2

diabetes mellitus // Journal of Gastroenterology. - 2006. - Vol. 41, N 11. - P. 1076-1087].

Відомий спосіб лікування діабетичної гастропатії [Dimitrascu D. Domperidone versus metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95, Is. 1. - P. 316] домперідоном. Суть способу полягає у досягненні прокінетичного ефекту, прискоренні евакуації шлункового вмісту, нормалізації електричної активності шлунка шляхом блокування периферичних дофамінових рецепторів.

Основним недоліком використання цього способу у хворих на цукровий діабет із діабетичною гастропатією є симптоматична дія препарату, яка корегує прояви гастропатії, але не має патогенетичного впливу.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет 2 типу із супровідною ішемічною хворобою серця [Feelisch M., Brands., Keim M. Human endothelial cells bioactivate organic nitrates to nitric oxide: Implications for the reinforcement of endothelial defence mechanisms // Eur. J. Clin. Invest. - 1995. - Vol. 25. - P. 737-745]. Суть способу полягає в тому, що для лікування ендотеліальної дисфункції шляхом стимуляції синтезу ендотеліального релаксуючого фактору (монооксиду нітрогену), і, досягнення, таким чином, судинодилатуючої дії, було використано органічні нітрати.

Основним недоліком використання цього способу у хворих на цукровий діабет із діабетичною гастропатією є ряд побічних ефектів, притаманних нітратам: головний біль, запаморочення, загальна

(19) **UA** (11) **43192** (13) **U**

слабкість, артеріальна гіпотензія, тахікардія, відчуття печії та сухості в ротовій порожнині, нудота, які часто мають місце у хворих під час декомпенсації вуглеводного обміну. Тривале призначення нітратів призводить до підвищення метгемоглобіноутворення у крові, що посилює стан гіпоксемії та тканинної гіпоксії в організмі хворих та сприяє підсиленню вільнорадикального ушкодження клітинних мембран, прискоренню апоптозу. Таким чином зазначені препарати можуть сприяти прогресуванню діабетичної гастропатії.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки.

Необхідність удосконалення способів лікування ендотеліальної дисфункції обумовлена тим, що до останнього часу у лікуванні діабетичної гастропатії не приділялося належної уваги ступеню мікросудинних розладів, між тим зростання ступеня гіпоксичних, ішемічних та дистрофічних змін в шлунку частіше виникає за умов важкого ураження та порушення функцій ендотелію, що обумовлює декомпенсацію процесу.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет із супровідною діабетичною гастропатією шляхом диференційованого використання ліпосомальної форми кверцетину - ліпофлавоу, для попередження пошкодження лейкоцитів та вільними радикалами ендотелію судин ішемізованих ділянок слизової оболонки шлунка, підсилення та регуляції виділення монооксиду нітрогену ендотелієм та усунення мікросудинних розладів при цукровому діабеті.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет із діабетичною гастропатією шляхом призначення базисного лікування із включенням ліпосомальної форми кверцетину, згідно до корисної моделі, в якості потужного вазодилатуючого та вазорегулюючого фактору призначається ліпофлавон (550 мг лецитину, 15 мг кверцетину) парентерально на 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 10 днів.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі, що з'являється, є використання для лікування препарату, який стимулює синтез ендотеліального релаксуючого фактора (монооксиду нітрогену). Відмінність корисної моделі від прототипу полягає в тому, що в якості стимулятора виділення ендотеліального релаксуючого фактора використовується ліпосомальна форма кверцетину.

Таким чином, створений спосіб лікування ендотеліальної дисфункції, в якому використовується вітчизняний препарат ліпофлавон (фармацевтичний завод "Биолек", м. Харків) із антиоксидантними, ендотеліопротекторними, вазодилатуючими властивостями, дозволяє загальмувати розвиток діабетичної мікроангіопатії та прогресування ендотеліальної дисфункції. Особливість нашої роботи полягає в тому, що за 10 днів вживання ліпосомальної форми кверцетину можна досягнути підсилення синтезу монооксиду нітрогену та вазодилатуючого ефекту.

Таким чином, ефективність терапії реалізується за рахунок використання препарату з вираженою антиоксидантною, ендотеліопротекторною, вазодилатуючою, антигіпоксичною, протиішемічною дією - ліпофлавоу.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Ліпофлавон - це ліпосомальна форма кверцетину. Відомо, що кверцетин - біофлавоноїд з поліфункціональним механізмом дії: нейтралізує вільні радикали, блокує 5-ліпооксигеназу та інгібує синтез лейкотрієнів, активує аденілатциклазний каскад, підсилює виділення ендотелієм монооксиду нітрогену. Кверцетин володіє антиоксидантним, ендотеліопротекторним, вазодилатуючим, протизапальним, протиішемічним, антигіпоксичним ефектами. Виходячи з того, що діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження біосинтезу монооксиду нітрогену, дефіциту вазоконстрикторних субстанцій, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є факторами розвитку ішемічних та дистрофічних змін шлунка, трофічних розладів у багатьох органах і системах, стимуляція синтезу монооксиду нітрогену та покращення мікроциркуляції під впливом ліпофлавоу сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як в слизовій оболонці шлунка, так і у інших тканинах організму.

Визначення термінів:

Діабетична гастропатія - це функціональна диспепсія із розладами моторно-евакуаторної функції шлунка, порушенням кровопостачання та розвитком дистрофічних змін слизової оболонки шлунка, мікроангіопатією судин, дисметаболічними нейротрофічними змінами шлунка.

Цукровий діабет - це хронічне ендокринно-метаболічне захворювання, яке характеризується розладами вуглеводного (гіперглікемія, глюкозурія), ліпідного (гіпер- та дисліпідемія) обміну, ураженням судин, нервів, внутрішніх органів та тканин.

Ендотеліальна дисфункція - порушення властивості ендотелію синтезувати монооксид нітрогену, виникає внаслідок зниження L-аргініну, зниження активності ендотеліальної NO-синтази, або порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, що призводить до розладів місцевої регуляції тонусу судин із переважанням вазоконстрикторних гуморальних та паракринних впливів.

Спосіб лікування ендотеліальної дисфункції у хворих на цукровий діабет із діабетичною гастропатією здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу діабетичної гастропатії визначають наявність ендотеліальної дисфункції за зниженням вмісту стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) в крові (нітритів), зниженням рівня ендотеліальної NO-синтази в крові, порушенням агрегаційної функції ендотелію (вірогідне зростання спонтанної (CAT) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів (IAT) після проведення оклюзійного тесту), зниженням антикоагулянтної активності ендотелію (вірогідне зниження вмісту в крові антитромбіну III (AT III)), зниженням

фібринолітичної активності ендотелію (за зниженням потенційної активності плазміногену (ПАП), сумарної та ферментативної фібринолітичної активності плазми крові базальної та після оклюзивного тесту).

Для підсилення процесів біосинтезу монооксиду нітрогену та усунення ендотеліальної дисфункції хворим на діабетичну гастропатію призначається препарат ліпофлавон (550 мг лецитину, 15 мг кверцетину) парентерально, розчинивши 1 флакон у 20 мл 0,9 % розчині натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 10 днів.

Суть способу пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

Хворий П., 42 роки. Клінічний діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середньої тяжкості, субкомпенсований. Діабетична гастропатія. Діабетична мікроангіопатія судин нижніх кінцівок. При поступленні в стаціонар скаржився на постійне відчуття переповнення, дискомфорту, іноді болю в епігастральній ділянці навіть після вживання невеликої кількості їжі, зниження апетиту, відрижку повітрям або вжитою їжею, виникнення відчуття голоду через 2,5-3 години після вживання їжі, нудоту, сухість в роті, мерзлякуватість нижніх кінцівок. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан умовно задовільний. Живіт звичайних розмірів, при пальпації чутливий в епігастральній ділянці. Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик. Шкіра на них суха, лущиться, на підшвах виражений гіперкератоз. Пульсація на дорзальних артеріях стоп ослаблена. За даними додаткових методів дослідження: вміст глюкози в крові натще - 8,6 ммоль/л, через 2 год. після навантаження глюкозою - 15,2 ммоль/л, загальний холестерол крові - 8,9 ммоль/л, тригліцероли крові - 4,5 ммоль/л. Результати дослідження біохімічних маркерів дисфункції ендотелію в динаміці лікування ліпофлавоном викладені в табл. 2. Результати езофагогастрофібродуоденоскопії: атрофія слизової оболонки переважно кардіального відділу шлунка. Висновок: атрофічний гастрит. УЗД шлунка: розміри шлунка після випитої рідини 113×69 мм, через 20 хвилин - 80×55 мм, еластичність стінок порушена, диференціація на шари збережена, стінки менше 4 мм, період напіввиведення більше 20 хвилин. З приводу цього була призначена терапія із застосуванням ліпофлавоноу, ребаміпіду, метформіну, ізотоні-

чного розчину натрію хлориду. Ліпофлавон призначався внутрішньовенно 1 флакон на 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 10 днів. Після проведеного лікування стан хворого покращився: зменшилися прояви диспепсичного синдрому, відчуття переповнення, дискомфорту в епігастрії, з'явився апетит, зменшилися прояви атрофічних змін слизової оболонки шлунка, збільшилося наповнення пульсової хвилі на дорзальних артеріях стоп.

Приклад 2.

Хворий К., 34 років. Клінічний діагноз: Цукровий діабет, 1 тип, тяжка форма, субкомпенсований. Діабетична гастропатія. Діабетична мікроангіопатія судин нижніх кінцівок. При поступленні в стаціонар скаржився на загальну кволість, сухість в роті, спрагу, відчуття важкості в епігастрії, нудоту, відсутність апетиту, мерзлякуватість нижніх кінцівок. Об'єктивно: загальний стан умовно задовільний. Шкірні покриви бліді, чисті. Язик обкладений білим нашаруванням. Живіт звичайних розмірів, при пальпації чутливий в епігастральній ділянці. Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик. Дані додаткових методів дослідження: глікемія натще - 9,5 ммоль/л, глікемія через 2 год. після навантаження глюкозою - 14,8 ммоль/л, загальний холестерол крові - 9,5 ммоль/л, тригліцероли крові - 5,7 ммоль/л. Результати дослідження функцій ендотелію в динаміці лікування ліпофлавоном викладені в табл. 1. Результати езофагогастрофібродуоденоскопії: гіперемія слизової оболонки кардіального відділу шлунка. Висновок: ознаки хронічного неатрофічного гастриту. УЗД шлунка: розміри шлунка після випитої рідини 123×70 мм, через 20 хвилин - 76×60 мм, еластичність стінок не порушена, диференціація на шари збережена, стінки потовщені - 6мм, період напіввиведення 20 хвилин. Проведене лікування: ліпофлавон, ребаміпід, інсулін. Ліпофлавон призначався внутрішньовенно 1 флакон на 20 мл 0,9 % розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 10 днів. Після проведеного лікування стан хворого покращився: зменшилися прояви диспепсичного синдрому, відчуття важкості в епігастрії, з'явився апетит, ендоскопічні дані - слизова оболонка кардіального відділу блідо-рожевого кольору, збільшилося наповнення пульсової хвилі на дорзальних артеріях стоп.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика прототипу та способу, що з'являється

Судинодилатуюча дія	+	+
Антигіпоксична дія	-	+
Протизапальна дія	-	+
Антиоксидантні властивості	-	+
Ендотеліопротекторні властивості	-	+
Протиішемична дія	-	+
Відновлення функцій ендотелію (судиннорухової, антиагрегатної, фібринолітичної)	-	+
Побічні ефекти	+	-

Таблиця 2

Результати дослідження показників ендотеліальної дисфункції в динаміці лікування ліпофлавоном

Групи обстежених Показники	Показники в нормі	Хворий П.		Хворий К.	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
NO, ммоль/л	18,7±1,27	10,6	17,3	9,2	16,6
CAT до оклюзії, %	2,1±0,05	5,3	2,8	5,7	2,9
CAT після оклюзії, %	1,3±0,04	10,7	3,4	11,6	3,7
IAT до оклюзії, %	24,3±1,21	36,8	25,7	34,4	24,8
IAT після оклюзії, %	14,5±0,57	38,8	20,3	37,7	19,5
AT III, %	103,8±3,12	87,5	99,6	85,2	97,5
ПАП, хв.	18,9±0,79	12,2	17,1	12,5	16,2

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити інтенсивність прогресування ішемічних, мікросудинних змін у хворих на цукровий діабет шляхом відновлення судиннорухової, антиагрегатної, антитромботичної та фібринолітичної функцій ендотелію. У порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного усунення ендотеліальної дисфункції, сприяє відновленню вазодилатаційних, антиагрегатних, фібринолітичних властивостей ендотелію, сприяє зворотному розвитку діабетичної гастропатії, таким чином, усуває загрозу прогресування мікроангіопатії, нейропатії та декомпенсації процесу.

дною усунення ендотеліальної дисфункції, сприяє відновленню вазодилатаційних, антиагрегатних, фібринолітичних властивостей ендотелію, сприяє зворотному розвитку діабетичної гастропатії, таким чином, усуває загрозу прогресування мікроангіопатії, нейропатії та декомпенсації процесу.