



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **51259** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 38/03
A61K 35/37

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ, ПОЄДНАНИХ З АБДОМІНАЛЬНИМ ІШЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

1

2

(21) u201000037

(22) 11.01.2010

(24) 12.07.2010

(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) ГУБЕРГІЦ НАТАЛЯ БОРИСІВНА, ГОЛУБ
ЄЛІЗАВЕТА ЮРІІВНА

(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб лікування ерозивно-виразкових захворювань гастродуоденальної зони, поєднаних з абдомінальним ішемічним синдромом, шляхом

призначення інгібітора протонної помпи та медикаментозного засобу, який впливає на ліпідний склад крові, який **відрізняється** тим, що як інгібітор протонної помпи призначають препарат Рабелок перорально по 20мг вранці впродовж 3 тижнів, а як медикаментозний засіб, який впливає на ліпідний склад крові, призначають Гепадиф внутрішньовенно крапельно по 2 флакони препарату, попередньо розчиненого в 400мл 5%-ної глюкози, на день впродовж 10 днів, а потім перорально по 2 капсули тричі на день впродовж 11 днів.

Корисна модель належить до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути використана для лікування хворих на ерозії та виразки гастродуоденальної зони, поєднані з абдомінальним ішемічним синдромом (ГД-АІС).

АІС - це атеросклеротичне ураження судин, що виконують кровопостачання органів травлення: черевного відділу аорти та його галузей. При цьому розвиваються клінічні прояви ураження шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), підшлункової залози, печінки, кишечнику. Класичні клінічні прояви АІС складаються із трьох симптомів: болю в животі, дисфункції кишечника та схуднення. Діагностику АІС практично не проводять. Одна з основних причин такої ситуації - неспецифічність клінічних проявів захворювання, недостатні знання лікарів про нього. Без урахування АІС при лікуванні ерозій та виразок гастродуоденальної зони останнє виявляється неефективним. Причому, ці ураження є найчастішим гастроентерологічним проявом атеросклерозу. В 44,0% випадків при АІС виявляють виразки шлунка, в 24,8% випадків - виразки дуоденальної локалізації, в 11,1% випадків - виразки і шлунка, і ДПК, в 16,5% випадків - ерозії антрального відділу шлунка, в 4,6% випадків - ерозії в цибуліні ДПК. Для ішемічних гастродуоденопатій характерна маніфестація у вигляді шлунково-кишкової кровотечі, у випадку виразкового ураження - відсутність сезонності загострень. Нерідко

виразки бувають гігантськими (діаметр більше 3см), довго не рубцюються.

Відомий спосіб лікування хворих на ГД-АІС, який включає хірургічне відновлення кровопостачання органів травлення шляхом шунтування черевної аорти брижової артерії (Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. - М.: Анахарсис, 2003. - 136с.).

Недоліком відомого способу лікування ГД-АІС є його обмеженість, оскільки застосовують хірургічне втручання лише при виникненні ускладнень при перебігу ГД-АІС.

Відомий обраний за прототип консервативний спосіб лікування хворих на ГД-АІС, який включає базисну терапію та курс медикаментозних засобів, що впливають на ліпідний склад крові, знижуючи гіперліпідемію (Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. - М.: Анахарсис, 2003. - С.88). Згідно з відомим способом-прототипом комплексне медикаментозне лікування включає прийом препарату інгібітора протонної помпи (ІПП) Омепразол та препарату Ципрофібрат, який впливає на ліпідний склад крові, в загальноприйнятих дозах.

Недоліком відомого способу-прототипу є недостатня ефективність лікування та шкідливість застосовуваного препарату Ципрофібрат через прояв негативних побічних реакцій.

(13) **U**
(11) **51259**
(19) **UA**

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування ГД-АІС шляхом застосування нової комбінації медикаментозних засобів, які впливають на ліпідний склад крові та сприяють заживленню ерозій і виразок гастродуоденальної зони, забезпечити безпечність лікування, зниження рівня ліпідів крові, гальмування розвитку патологічного процесу. При цьому ефективність лікування підвищується на 20%.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування ГД-АІС шляхом призначення ІПП та медикаментозного засобу, який впливає на ліпідний склад крові.

Новим в запропонованому рішенні є те, що в якості ІПП призначають препарат Рабелок перорально по 20мг вранці впродовж 3 тижнів, а в якості медикаментозного засобу, який впливає на ліпідний склад крові, призначають Гепадиф внутрішньовенно крапельне по 2 флакони препарату, попередньо розчиненого в 400 мл 5%-ної глюкози, на день впродовж 10 днів, а потім перорально по 2 капсули тричі на день впродовж 11 днів.

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

Лікування за відомим способом-прототипом спрямовано на зниження рівня ліпідів крові та продукування соляної кислоти залозами шлунка. Проте воно не забезпечує гальмування розвитку патологічного процесу. Застосовувані препарати згідно з відомим способом мають значний шкідливий вплив на організм пацієнта через наявність негативних побічних реакцій: діарея, запори, панкреатит, шкірні висипи, холестаз, підвищення трансаміназ, анемія, лейкопенія, ниркова та печінкова недостатність та ін. (Ципрофібрат) (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФарм-Сервис, 2004. -С.1205).

Лікування поєднання ерозивно-виразкових змін гастродуоденальної зони із хронічною ішемічною хворобою органів травлення є досить складним на практиці, тому що лікарське навантаження може легко викликати порушення функціонального стану печінки. У зв'язку з цим за способом, що заявляється, передбачено застосування нової комбінації медикаментозних засобів: ІПП - Рабелок та препарат, що впливає на ліпідний склад крові - Гепадиф. Нова комбінація не викликає негативних побічних реакцій, ефективно знижує рівень ліпідів крові, гальмує розвиток патологічного процесу. При цьому ефективність лікування підвищується на 20%. Призначення препаратів Рабелок (рабепразол) і Гепадиф при ГД-АІС патогенетичне обґрунтоване:

рабепразол швидше, ніж інші ІПП активується та накопичується в секреторних каналцях ацинарих клітин, тобто ефект починається раніше, ніж в разі Омепразолу;

навіть у концентраціях менших, ніж концентрація Омепразолу, рабепразол здатен заблокувати більше протонних pomp, що реалізується швидшим, потужним і тривалим пригніченням продукції соляної кислоти;

рабепразол пригнічує кислотність внутрішлункового вмісту протягом доби (у т.ч. уночі) у вірогідно більшій мірі, ніж Омепразол;

рабепразол високоефективний у схемах ерадикаційної терапії, проявляє власну антихелікобактерну дію;

ефективність рабепразолу не залежить від генетичного поліморфізму, тобто від особливостей метаболізму препарату системою цитохрому Р450, тому що в значній мірі піддається неферментному перетворенню (менше залежить від печіночного метаболізму, ніж елімінація Омепразолу);

для рабепразолу характерна висока безпека навіть при тривалому застосуванні - відсутність підвищення сироваткового гастриту та проліферації ентерохромафіноподібних клітин;

завдяки тому, що рабепразол у значній мірі метаболізується поза печінкою, ризик міжлікарських взаємодій і побічних ефектів украй низький. Саме висока ефективність і безпека рабепразолу, відсутність гепатотоксичності та міжлікарських взаємодій явилися підставою для вибору препарату Рабелок для лікування хворих на ГД-АІС.

Одна капсула препарату Гепадиф містить: 150мг карнітину оротату, 12,5мг антиоксидантної фракції екстракту печінки, 2,5мг аденіту гідрохлориду, 25мг піридоксину гідрохлориду, 0,125мг ціанокобаламіну та 0,5мг рибофлавіну. В одному флаконі доза карнітину оротату - 300мг, вдвічі вища, ніж в капсулі. Крім того, один флакон включає 184мг карнітину гідрохлориду, 25мг антиоксидантної фракції екстракту печінки, 25мг піридоксину гідрохлориду, 0,25мг ціанокобаламіну та 5мг аденозину. Безумовно, основний компонент Гепадифу - карнітин.

Карнітин - амінокислота, яку вважають умовно незамінною, тому що вона, хоча й синтезується в організмі, але в недостатній для нього кількості. Звичайна щоденна потреба організму в L-карнітині (L-carnitine) складає 200-500мг. При фізичних навантаженнях або стресах ця кількість може зрости до 1200мг. Було з'ясовано, що карнітин необхідний організму людини для забезпечення енергією клітинного метаболізму, усмоктування в тонкій кишці, обміну коротко-, середньо- та довголанцюгових жирних кислот. Карнітин називають «опалювачем жиру», тому що він відіграє важливу роль у виробленні енергії, активізуючи розпад жирів. Карнітин симулює окислювання жирних кислот і, тим самим, зменшує нагромадження жиру в різних органах і тканинах. Цим пояснюється те, що при дефіциті карнітину розвивається жирова дистрофія печінки й інших органів. Карнітин бере участь не тільки в окислюванні жирних кислот, але й у їхньому транспортуванні в мітохондрії, сприяє зниженню вмісту в організмі холестерину та сповільнює утворення атеросклеротичних бляшок. Карнітин бере участь у синтезі лецитину в печінці, що також важливо для зменшення синтезу ендогенного холестерину. Карнітин підвищує ефективність антиоксидантів, зокрема, вітамінів С та Е, а також впливає на рівень деяких нейротрансмітерів в організмі людини.

При дефіциті карнітину розвиваються жирова дистрофія печінки, енцефалопатія, астенія, м'язо-

ва слабкість, міокардіодистрофія, імунodefіцит, зниження витривалості, рухливості сперматозоїдів, уповільнення росту в дітей, підвищення чутливості до дії токсичних речовин.

Як було зазначено вище, до складу Гепадифу входить також оротова кислота. Вона є попередником піримідинових основ, використовуваних для синтезу нуклеотидів і нуклеїнових кислот, сприяє синтезу білка при репаративних і регенеративних процесах, зменшує жирову дистрофію печінки, проявляє анаболічний та гепатопротекторний ефекти.

Антитоксична фракція екстракту печінки (складова Гепадифу) містить незамінні амінокислоти: лізин, ізолейцин, лейцин, метіонін, фенілаланін, валін. Крім того, у цю фракцію входять аланін, аргінін, пролін, серин, гістидин, орнітин, глутамінова кислота, гліцин. Ці речовини мають виражену антитоксичну дію.

Вітаміни групи В, що входять до складу Гепадифа, беруть участь у різних ланках метаболічних процесів.

Аденін, похідний від пурину, є складовою частиною нуклеїнових кислот. Бере участь у процесах синтезу, регенерації.

Аденозин є нуклеозидом та складається з аденіну, з'єданого з рибозою. Він входить до складу деяких ферментів, АТФ і нуклеїнових кислот. Аденозин відіграє важливу роль у біохімічних процесах, таких як передача енергії (АТФ і АДФ) і сигналів (цАМФ). Аденозин є потужним протизапальним агентом, нейротрансмітером інгібіторного типу.

Для підвищення ефективності лікування хворих на ГД-АІС використали комбінацію саме препаратів Рабелок і Гепадиф. При цьому керувались не тільки патогенетичним обґрунтуванням, а і ефектом взаємного потенціювання лікувального впливу на організм обох препаратів.

Ефективність та безпечність лікування хворих на ГД-АІС препаратами Рабелок і Гепадиф доведені шляхом клінічних досліджень. В гастроентерологічній клініці обстежено 83 пацієнтів (чоловіків і жінок у віці 50-82 років) з ГД-АІС до та після лікування, а також 30 практично здорових у тому ж віці. Обстеження проводили за відомими прийнятими в гастроентерології методиками (Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения.- М.: Анахарсис, 2003.- 136с.; Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю.- Збірник Гастроентерологія. - Дніпропетровськ, 2008. - Вип.41. - С.127-143.).

В залежності від варіанта застосовуваного лікування всі обстежені хворі на ГД-АІС були розділені на 2 групи: I група з 38 хворих (основна) одержувала лікування за способом, що заявляється, II група з інших 45 хворих (порівняння) - за відомим способом-прототипом. Практично здорові 30 людей склали контрольну III групу. У процесі лікування у хворих обох груп відзначалося клінічне поліпшення щодо больового, диспептичного, астеничного синдрому.

Серед хворих основної групи (в дужках: групи порівняння) тупий біль, тяжкість в правому підбер'ї припинилися в 15,8% (11,5%), зменшилися -

в 68,4% (53,3%), залишилися колишніми - в 15,8% (31,1%) випадків. У хворих основної групи (в дужках: групи порівняння) диспептичні явища зникли в 21,1% (15,6%), зменшилися - в 73,7% (62,2%), залишилися колишніми - в 5,2% (17,8%) випадків. Під впливом терапії у хворих основної групи вдалося досягти достовірного зниження рівня холестерину крові з $11,9 \pm 1,3$ ммоль/л до $6,0 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$). Істотно знизився рівень тригліцеридів у крові з $2,58 \pm 0,34$ до $1,40 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). У той же час показник α -холестерину вірогідно збільшився з $1,20 \pm 0,12$ ммоль/л до $1,73 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$), що є позитивною ознакою. Вміст ЛПНЩ у хворих основної групи знизився з $55,7 \pm 2,0\%$ до $45,2 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$). Зменшився також індекс атерогенності з $7,31 \pm 0,59$ до $5,12 \pm 0,52$ ($p < 0,05$). У хворих групи порівняння було досягнуто тільки достовірне збільшення змісту α -холестерину в крові з $1,18 \pm 0,11$ ммоль/л до $1,68 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,05$). Інші показники ліпідів крові у хворих групи порівняння істотно не поліпшилися.

Рівень загального білірубину у хворих основної групи (в дужках: у здорових) знизився з $28,8 \pm 2,3$ до $19,4 \pm 2,0$ мкмоль/л, $p < 0,05$ ($16,4 \pm 2,0$ мкмоль/л), прямого білірубину - з $7,0 \pm 0,5$ до $3,9 \pm 0,4$ мкмоль/л, $p < 0,05$ ($2,8 \pm 0,4$ мкмоль/л), активність АЛТ - з $77,1 \pm 2,6$ до $34,0 \pm 2,2$ Од/л, $p < 0,05$ ($26,5 \pm 2,1$ Од/л), ЛФ - з $249,1 \pm 7,5$ до $190,3 \pm 6,4$ Од/л, $p < 0,05$ ($187,8 \pm 9,2$ Од/л), ГГТП - з $74,2 \pm 2,5$ до $50,1 \pm 3,3$ Од/л, $p < 0,05$ ($40,5 \pm 3,6$ Од/л).

У групі порівняння під впливом терапії вірогідно зменшилися показники загального білірубину з $28,3 \pm 2,3$ до $18,4 \pm 2,0$ мкмоль/л, $p < 0,05$; прямого білірубину - з $6,9 \pm 0,6$ до $4,5 \pm 0,4$ мкмоль/л, $p < 0,05$. Активність АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП вірогідно під впливом терапії за відомим способом-прототипом не змінилася.

Цілковитого загоєння ерозій і виразок за даними фіброгастродуоденоскопії перед випискою із клініки вдалося досягти в 29 (76,3%) хворих основної групи та в 25 (55,6%) хворих групи порівняння.

Отже, терапія комбінацією препаратів Гепадиф і Рабелок хворих на ГД-АІС ефективно зменшує виразність клінічних проявів поєднаної патології, поліпшує показники ліпідного спектра крові, поліпшує функціональний стан печінки, значно підвищує частоту загоєння виразок і ерозій гастродуоденальної зони у хворих. У процесі комбінованої терапії ГД-АІС досягається поліпшення кровотоку в черевній аорті, черевному стовбурі та верхньої брижової артерії за даними доплерографії. Ефективність лікування підвищується на 20% порівняно з відомим способом прототипом.

Безпечність терапії за способом, що заявляється, забезпечується застосуванням комплексних препаратів природного походження.

Спосіб лікування хворих на ГД-АІС, що заявляється, реалізують наступним чином.

Хворим на ГД-АІС призначають терапію, яка включає: препарат Рабелок (виробництва Каділа Фармасьютикалз Лімітед, Індія) перорально по 20мг вранці впродовж 3 тижнів, та Гепадиф (виробництва Han Seopharm, Korea) внутрішньовенно крапельно по 2 флакони препарату, попередньо

розчиненого в 400мл 5%-ної глюкози, на день впродовж 10 днів, а потім перорально по 2 капсули тричі на день впродовж 11 днів.

Наводимо конкретний приклад реалізації способу лікування хворих на ГД-АІС, що заявляється.

Приклад

Хворий В., 70 років, звернувся в гастроентерологічну клініку зі скаргами схуднення, на біль в епігастрію натщесерце або через 1,5-2год. після прийому їжі, печію, блювання, яке приносить полегшення. Протягом останніх 5 років лікувався традиційно з приводу виразкової хвороби ДПК - приймав антисекреторні, спазмолітичні препарати і т. ін. Стан хворого В. після традиційного лікування покращувався. Але рецидиви хвороби були частими.

В клініці за даними фіброгастродуоденоскопії підтверджено загострення виразкової хвороби ДПК. Допплерографічне дослідження судин черевної порожнини в клініці виявило порушення кровотоку в черевній аорті та черевному стовбурі. За даними біохімічного аналізу крові: рівень загального холестерину склав 11,9ммоль/л (в нормі 3,0-6,0), АЛТ - 77,1Од/л (в нормі 40,0), АСТ - 68,5Од/л (в нормі 37,0), білірубін - 28,8ммоль/л (в нормі 20,5), тригліцеридів - 2,58ммоль/л (в нормі 0,11-1,9), α -холестерину - 1,2ммоль/л (в нормі 0,9-1,9), ЛПНЩ - 5,57ммоль/л (в нормі до 3,4), ЛФ - 249,1Од/л (в нормі 37-144Од/л), ГГТП - 74,2Од/л (в нормі 0-39Од/л).

Хворому В. призначили лікування за способом, що заявляється; препарат Рабелок (Каділа Фармасьютікалз Лімітед, Індія) перорально по 20мг вранці впродовж 3 тижнів. Паралельно хворому вводили внутрішньовенно крапельне препарат Гепадиф (Han Seopharm, Korea) в дозі на одну інфузію на день 2 флакони препарату, попередньо розчиненого в 400мл 5%-ної глюкози. Інфузії проводили впродовж 10 днів. Після чого хворий приймав препарат Гепадиф перорально по 2 капсули тричі на день впродовж 11 днів.

Після курсу лікування за даними фіброгастродуоденоскопії встановлено свіже рубцювання виразки ДПК. Допплерографічне дослідження судин черевної порожнини в клініці виявило нормалізацію кровотоку в черевній аорті та черевному стовбурі. У хворого В. стабілізувалась маса тіла, нормалізувались біохімічні показники крові: рівень загального холестерину склав 6,0ммоль/л (в нормі 3,0-6,0), АЛТ - 34,0Од/л (в нормі 40,0), АСТ - 28,7Од/л (в нормі 37,0), білірубін - 19,4ммоль/л (в нормі 20,5), тригліцеридів - 1,4ммоль/л (в нормі 0,11-1,9), α -холестерину - 1,73ммоль/л (в нормі 0,9-1,9), ЛПНЩ - 45,2ммоль/л (в нормі до 3,4), ЛФ - 147,3Од/л (в нормі 37-144Од/л), ГГТП - 30,1Од/л (в нормі 0-39Од/л).

Впродовж наступних 6 місяців пацієнт дотримувався лікарських рекомендацій щодо режиму харчування, лікувальної дієти. Скарг не пред'являв.