



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **54897** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 31/395
A61K 38/43
A61K 45/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНОЇ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

1

(21) u201006900
(22) 04.06.2010
(24) 25.11.2010
(46) 25.11.2010, Бюл.№ 22, 2010 р.
(72) ГУБЕРГРІЦ НАТАЛЯ БОРИСІВНА, БАЛАНЦОВА ЕЛЛА ЛЕОНІДІВНА
(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО
(57) Спосіб лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, поєднаної з хронічним панкреатитом

2

титом шляхом призначення антисекреторного засобу, який **відрізняється** тим, що як антисекреторний засіб призначають препарат Нексіум перорально по 20мг двічі на день до їди, додатково призначають перорально препарати Креон 10000 по 1 капсулі тричі на день на початку їди та Мукоген по 100мг тричі на день після їди, причому прийом всіх призначених препаратів продовжують 4 тижні.

Корисна модель належить до медицини, а саме до гастроентерології, і може бути використана для лікування хворих на виразкову хворобу (ВХ) дванадцятипалої кишки (ДПК), поєднаної з хронічним панкреатитом (ХП).

Лікування ВХ ДПК - процес важкий і тривалий. Хворобі притаманний рецидивуючий характер перебігу, високий рівень втрат працездатності. Анатомо-топографічні особливості гастродуоденальної зони, спільність їх крово- та лімфопостачання й інервації сприяють частому втягненню в патологічний процес підшлункової залози (ПЗ), що спотворює клінічний перебіг ВХ ДПК й утруднює лікування.

Відомий спосіб лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, який включає введення препаратів Квамател, Гастроцепін, Дуспаталін впродовж двох тижнів (І.І. Дегтярева, І.Н. Скрыпник, Н.Н. Козачок и др. Лечение Квамателом больных с острыми атаками хронического панкреатита / Здоров'я України. - 2004. - №93).

Недоліком відомого способу лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, є недостатня ефективність терапії.

Відомий обраний за найближчий аналог спосіб лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, який включає прийом препаратів Квамател (блокатор Н2-гістамінових рецепторів), Антраль (протизапальний, безпечний) та обліпихової олії (репаративна дія) зі вмістом каротиноїдів 130мг % (В.В.

Дзвонковська. Вплив лікування антралем, квамателом та обліпиховою олією на стан гемостазу і метаболічної інтоксикації у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки, поєднану з хронічним панкреатитом / Журн. АМН У країни. - 1999. - Т.5, №4. - С.750-6).

Недоліком відомого способу-найближчого аналога є недостатня ефективність лікування.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, шляхом застосування нової комбінації медикаментозних засобів, які впливають на секреторну діяльність залоз гастродуоденальної зони, нормалізують слизоутворення та вміст ферментів ПЗ, забезпечити швидке загоєння виразок ДПК, поліпшення травлення. При цьому ефективність лікування підвищується на 21%, скорочуються терміни досягнення клінічного ефекту.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, шляхом призначення антисекреторного засобу.

Новим в запропонованому рішенні є те, що як антисекреторний засіб призначають препарат Нексіум перорально по 20мг двічі на день до їди, додатково призначають перорально препарати Креон 10000 по 1 капсулі тричі на день на початку їди та Мукоген по 100мг тричі на день після їди, причому прийом всіх призначених препаратів продовжують 4 тижні.

(13) **U**(11) **54897**(19) **UA**

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

У чверті всіх хворих на ХП розвивається ВХ ДПК або виникають ерозії. Особливість патогенезу ХП в тому, що при його перебігу знижується функція ПЗ, в тому числі, продукція бікарбонатів, яка призводить до закислення дуоденального простору, більш виразного, ніж в разі хелікобактерних виразок. Традиційні методи лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, малоефективні. Лікування за відомим способом-найближчим аналогом спрямоване на зниження продукування соляної кислоти залозами шлунка, зменшення запалення, болю. Проте воно не забезпечує істотного гальмування розвитку патологічного процесу через недостатню антисекреторну дію, відсутність впливу на слизова ферментоутворення в гастродуоденальній зоні.

За способом, що заявляється, передбачено застосування нової комбінації медикаментозних засобів: значно ефективніший за блокатор H₂-гістамінових рецепторів Квамател антисекреторний засіб - інгібітор протонної помпи (ІПП) Нексіум, препарат Креон 10000, що містить ферменти ПЗ, препарат Мукоген, що підсилює слизоутворення.

Оскільки у більшості пацієнтів больовий абдоминальний синдром обумовлений секреторною напругою в ПЗ через збільшення об'єму панкреатичного соку та концентрації в ньому ферментів, то зниження екзокринної секреції повинне створювати "функціональний спокій" ПЗ, зниження проточного та тканинного тиску та редукції таким чином больових відчуттів. Один зі шляхів досягнення цього - інгібування синтезу соляної кислоти. Окрім того, інгібування потрібне ще і тому, що при зовнішньосекреторній недостатності функції ПЗ відбувається ацидифікація ДПК, яка призводить до інактивації ендогенних ферментів. Тобто, ефективне лікування ХП, який причисляють до кислотозалежних хвороб, можливе лише за умови довготривалого та суттєвого зниження кислотності шлункового соку. Найефективнішими антисекреторними препаратами є ІПП парієтальних клітин слизового шару шлунка, оскільки виявилось, що вони ще й ефективно купірують біль у хворих на ХП та ВХ ДПК (Кучерявий Ю.А. Опыт использования эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита / Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2006. - №6. - С.36).

Для підвищення ефективності лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, в комплекс лікувальних засобів автори способу, що заявляється, пропонують замість малоефективного блокатора H₂-гістамінових рецепторів Квамателу включати специфічний ІПП Нексіум (езомепразол) виробництва AstraZeneca AB (Швеція). Езомепразол є S-ізомерною формою омепразолу. Кумулюється та трансформується в активний стан в секреторних каналах, де пригнічує протонну помпу (фермент H⁺K⁺-АТФаза), тим самим здійснюючи інгібування секреції соляної кислоти. За даними інструкції виробника до препарату, ефективність езомепразолу порівняно з іншими ІПП вища в 5 разів. Нексіум - перший препарат групи ІПП, створений як моноі-

зомер. Підвищена лікувальна ефективність препарату щодо ВХ ДПК та ХП пояснюється втричі нижчою інтенсивністю метаболізму езомепразолу порівняно з іншими ІПП (Abelo A. et al. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole // Drug. Metab. Dispos. - 2000. - V.28. - P.58-64). Препарат починає діяти протягом 60 хвилин після прийому 20-40мг. Повторне застосування 20мг езомепразолу через 24 години 1 раз на добу супроводжується зниженням шлункової секреції, обумовленої дією пентагастрину, на 90% приблизно на 5 день прийому. Езомепразол швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається в плазмі крові приблизно через 60-120 хвилин після внутрішнього застосування.

Відомим способом-найближчим аналогом взагалі не передбачено симптоматичне лікування ХП у вигляді замісної терапії при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ. За способом, що заявляється, в лікувальний комплекс включають препарат Креон 10000 (Solvay Pharmaceuticals GmbH, ФРН), що містить ферменти ПЗ. Ферментний препарат Креон 10000 прийнято в світовій гастроентерології за «золотий стандарт» у замісній терапії. Висока ефективність препарату обумовлена мінімікросферичною формою випуску, ентеросолюбильною оболонкою мінімікросфер, високою активністю ферментів. Так, Креон 10000 має 10000 Од. FIP ліпази, 8000 Од. FIP амілази та 600 Од. FIP протеаз. Надзвичайно важлива форма випуску препарату для замісної терапії. Мікросфери Креону двооболонкові. Перша оболонка - капсула, що містить мінімікросфери, розчиняється в кислому середовищі та вивільняє їх у порожнині шлунка. Цим забезпечується гарне змішування з хімузом вже в шлунку. Друга - ентеросолюбильна оболонка - розчиняється в дуоденальному просвіті, унаслідок чого в ньому вивільняються активні ферменти. Принциповим є малий розмір мікросфер Креону, який створює безперешкодну їх евакуацію зі шлунка разом із хімузом. Креон має мікросфери діаметром 0,7-1,6мм, причому в 80% з них діаметр не перевищує 1,25мм, у зв'язку з чим мікросфери Креона є мінімікросферами. Малий розмір мікросфер, крім адекватного змішування ФП із хімузом, забезпечує велику площу зіткнення ферментів з харчовим субстратом. Мікросфери мають власну кислотостійку оболонку для збереження активності ферментів у порожнині шлунка. У той же час, ця оболонка є ентеросолюбильною: розчиняється та звільняє ферменти при рН 5,5-6,0 (Скопиченко С.В. Креон: доказано практикой, перевірено временем / Здоров'я України. - 2007. - №6. - С.33).

Одна з причин малоефективності лікування за відомим способом-найближчим аналогом заключається в тому, що в схемі лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, не враховано зниження функції слизоутворення в гастродуоденальній зоні при ХП, яке призводить до ослаблення факторів захисту слизової оболонки для загоєння виразок ДПК. За способом, що заявляється, в комплексну схему лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, включено Мукоген (ребаміпід) виробництва Macleods Pharmaceuticals Ltd. (Індія) - препарат з вираженим

гастропротекторним ефектом. До найважливіших ефектів Мукогену належать стимуляція бікарбонатної секреції, стимуляція вироблення ангіогенних факторів, попередження атрофії та підвищення кровотоку у слизовій оболонці ДПК та шлунка, які сприяють оптимальній репарації пошкодженого епітеліального шару. В основі механізму дії препарату лежить пригнічення продукції вільних радикалів, зниження ступеня нейтрофільної інфільтрації слизової оболонки. Мукоген підвищує ендогенний вміст простагландинів E2 та I2 у шлунковому соку, а також рівень простагландину E2 у слизовій оболонці шлунка та ДПК, що сприяє захисту її від ушкоджуючих факторів. Мукоген покращує кровообіг у слизовій оболонці, стимулює проліферацію клітин і синтез муцину. Завдяки прискоренню активності ферментів, які стимулюють біосинтез високомолекулярних глікопротеїнів, препарат збільшує кількість поверхневого слизу в ДПК, не впливаючи на базальну та стимульовану шлункову секрецію (Филиппов Ю.А., Харченко Н.В., Зак М.Ю. и др. II Всеукраинская гастроэнтерологическая неделя / Здоров'я України. - 2008. - №19. - С.64-65).

Для підвищення ефективності лікування хворих на ВХ ДПК, поєднану з ХП, використали комбінацію саме препаратів Нексіум, Креон 10000 і Мукоген. При цьому керувались не тільки патогенетичним обґрунтуванням, а й ефектом взаємного потенціювання лікувального впливу на організм трьох препаратів. Лікувальна комбінація не викликає негативних побічних реакцій. Завдяки вдалому підбору лікувальних компонентів вона ефективно гальмує розвиток патологічного процесу, сприяє швидкому загоєнню виразок ДПК, поєднаних із ХП. При цьому ефективність лікування підвищується на 21%.

Тривалість прийому препаратів, їхнє поєднання, а також ефективні лікувальні дози добирали дослідним шляхом. Лікування меншими дозами протягом коротшого, ніж заявлено, терміну є неефективним, а при лікуванні більшими дозами та довше, ніж заявлено, не має патогенетичного обґрунтування.

Ефективність лікування хворих на ВХ ДПК, поєднану з ХП, препаратами Нексіум, Креон 10000 і Мукоген доведена шляхом клінічних досліджень. В гастроентерологічній клініці обстежено 83 пацієнтів (чоловіків і жінок у віці 30-72 років), хворих на ВХ ДПК, поєднану з ХП, до та після лікування. 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). Щоб довести ефективність запропонованої терапії обстеження були проведені двічі: в перший і в останній дні лікування. У хворих обох груп при дослідженні стану ДПК за методом фіброгастроудоденоскопії (ФГДС) була діагностована ВХ ДПК. При дослідженні стану ПЗ за УЗД та біохімічним тестуванням крові було діагностовано ХП. Проведений дихальний тест на обсіменіння *Helicobacter pylori* в зоні шлунка та ДПК (часта причина виникнення ВХ ДПК) показав його відсутність в усіх піддослідних пацієнтів. От-

же, причиною діагностованих виразок ДПК є ХП, а не *Helicobacter pylori*.

В залежності від варіанта застосовуваного лікування всі обстежені хворі на ВХ ДПК, поєднану з ХП, були розділені на 2 групи: I група з 38 хворих (основна) одержувала лікування за способом, що заявляється, II група з 45 хворих (порівняння) - за відомим способом-найближчим аналогом.

У процесі лікування у хворих обох груп відзначали клінічне поліпшення щодо больового, диспептичного, астеничного синдромів. Серед хворих основної групи (в дужках: групи порівняння) біль в епігастрію та лівому підребер'ї зменшився - у 86,8% (53,3%) хворих, залишився колишнім - у 13,2% (46,7%). У хворих основної групи (в дужках: групи порівняння) диспептичні явища зникли у 21,1% (15,6%), зменшилися - у 73,7% (62,2%), залишилися колишніми - у 5,2% (17,8%) випадків. Під впливом терапії у хворих основної групи вдалося досягти достовірного зниження рівня амілази крові (в нормі до 96ОД/л) з 133,5±8,2ОД/л до 71,4±3,8ОД/л ($p<0,05$), а в групі порівняння з 136,5±9,3ОД/л до 111,3±10,2ОД/л, ($p>0,05$). Причому, терміни досягнення клінічного ефекту в основній групі були коротшими на 7-10 днів.

Цілковитого загоєння виразок ДПК, за даними ФГДС, перед випискою із клініки вдалося досягти у 35 (92,1%) хворих основної групи та у 32 (71,1%) хворих групи порівняння.

Окрім забезпечення підвищення ефективності лікування, у 35 пацієнтів основної групи (92,1% проти 36,7% групи порівняння) настає стійка ремісія (впродовж 6 місяців хворі не звертались до лікаря). Підвищенню ефективності способу, що заявляється, сприяє вдало підібраний комплекс ліків, їхні дози та режими введення.

Отже, терапія комбінацією препаратів Нексіум, Креон 10000 і Мукоген хворих на ВХ ДПК, поєднану з ХП, ефективно зменшує виразність клінічних проявів поєднаної патології, поліпшує біохімічні показники крові, поліпшує функціональний стан ПЗ, прискорює досягнення клінічного ефекту, значно підвищує частоту загоєння виразок ДПК. Ефективність лікування підвищується на 21% порівняно з відомим способом-найближчим аналогом.

Спосіб лікування хворих на ВХ ДПК, поєднану з ХП, що заявляється, реалізують наступним чином.

Хворим на ВХ ДПК, поєднану з ХП, призначають терапію, яка включає пероральний прийом препаратів: Нексіум по 20мг двічі на день за 20 хвилин до їди, Креон 10000 по 1 капсулі тричі на день на початку їди та Мукоген по 100мг тричі на день після їди. Причому прийом всіх призначених препаратів продовжують 4 тижні.

Наводимо конкретний приклад реалізації способу лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, що заявляється.

Приклад

Хворий С., 58 років, звернувся в гастроентерологічну клініку зі скаргами на схуднення, біль в епігастрію натщесерце або через 1,5-2 год. після прийому їжі, печію, блювання, яке приносить полегшення. Хворіє біля 10 років, загострення виникають 2-3 рази на рік. Протягом останніх 5 років ліку-

вався з приводу ВХ ДПК - приймав в тому числі антисекреторні (Квамател), спазмолітичні (Ан-траль) препарати, репараційні засоби (олія обліпихи). Стан хворого С. після лікування дещо покращувався, але рубцювання виразки не досягалось, рівень амілази крові також був підвищений.

В клініці, за даними ФГДС, підтверджено загострення ВХ ДПК: виявлено виразку на малій кривизні ДПК, що має 1,2см в діаметрі та оточена множинними ерозіями. Слизова оболонка ДПК гіперемована та набрякла. За даними УЗД: ПЗ збільшена, голівка ПЗ має 3,2см в діаметрі (в нормі до 3см), тіло ПЗ - 2,8см (в нормі до 2см), хвіст ПЗ - 3,4см (в нормі до 3см). ПЗ має неоднорідну структуру, підвищену ехогенність, нечіткі контури. Біохімічне тестування крові виявило характерне для загострення ХП підвищення амілази крові: 133ОД/л (в нормі до 96ОД/л). Проведений дихальний тест на обсіменіння *Helicobacter pylori* в зоні шлунка та ДПК показав його відсутність. Отже, ВХ ДПК у хворого С. спричинена ХП.

В гастроентерологічній клініці хворому С. провели лікування ВХ ДПК, поєднаної з ХП, за способом, що заявляється. Впродовж 4 тижнів він приймав перорально препарати: Нексіум по 20мг двічі на день за 20 хвилин до їди, Креон 10000 по 1 капсулі тричі на день на початку їди та Мукоген по 100мг тричі на день після їди. Через 4 тижні після проведеного курсу лікування хворий не скаржився на біль, маса тіла збільшилась на 1,2кг. Всі обстеження та тестування хворому повторили. За даними ФГДС, виявлено «свіжий» рубець на малій кривизні ДПК. Ерозії, гіперемія та набряк слизової оболонки відсутні. За даними УЗД: розміри ПЗ відповідають нормі, структура її неоднорідна, ехогенність підвищена, проте контури ПЗ чіткі. Біохімічне тестування крові виявило нормальне значення показника амілази крові: 58ОД/л.

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