



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **59661** (13) **U**  
(51) **МПК (2011.01)**  
**A61K 31/00**  
**A61K 33/06 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ**

1

(21) u201013125

(22) 05.11.2010

(24) 25.05.2011

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, КУЗНЕЦОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, КУЗНЕЦОВА ЛАРИСА ВОЛОДИМИРІВНА, ТЕРЬОШИН ВАДИМ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(57) 1. Спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої киш-

2

ки, поєднану з хронічним некалькульозним холециститом, що включає введення антраля, який **відрізняється** тим, що додатково вводять препарат з антиоксидантною та детоксуючою активністю поліоксидонів.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що поліоксидонів вводять внутрішньом'язово по 0,06 г через день, всього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень здійснюють ще 5-7 ін'єкцій, в залежності від досягнутого ефекту.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який **відрізняється** тим, що антраль вводять усередину по 0,2 г 3-4 рази на добу протягом 15-20 днів поспіль.

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до лікування внутрішніх хвороб та гастроентерології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням у сучасних умовах пептичних виразок (ПВ) гастродуоденальної зони, зокрема з локалізацією ПВ у дванадцятипалій кишці (ДПК) та дуже частим сполученням ПВ ДПК з ураженням жовчовивідних шляхів, найчастіше у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ). У той же час існуючі способи лікування такої сполученої патології дигестивної системи недостатньо ефективні та не оказують позитивний вплив на основні ланки патогенезу, в тому числі не забезпечують нормалізацію метаболічних процесів в організмі хворих. В свою чергу збереження порушень метаболічних процесів в організмі хворих на ПВ ДПК, поєднану з ХНХ, зокрема наявність ендогенної „метаболічної” інтоксикації та суттєве підвищення активності процесів пероксидації ліпідів біомембран сприяє як подальшому прогресуванню патологічного процесу в організмі хворих, так і клінічній маніфестації загострень ПВ ДПК та ХНХ, що потребує тривалого лікування пацієнтів з такою коморбідною патологією в умовах гастроентерологічного стаціонару. Тому розробка раціональних способів корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, має самостійне патогенетичне значення при лікуванні та медичній реабілітації хворих на дану поєднану патологію.

Відомий спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, який одночасно забезпечує покращення функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів у хворих на дану патологію при наявності супутнього ХНХ, який реалізується при введенні пацієнтам метилурацилу усередину по 0,5 г 3-4 рази на добу протягом 20-30 днів поспіль [Василенко В.Х., Гребнев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. - М.: Медицина, 1987. - С 253-256]. Цей спосіб протягом тривалого часу використовувався у клінічній практиці, однак при його практичному застосуванні було встановлено, що у частини хворих тривале введення метилурацилу (більше 2 тижнів) викликає розвиток або посилення процесів внутрішньопечінкового холестазу, який і так характерний для багатьох хворих зі сполученою патологією - наявністю водночас ПВ ДПК та ХНХ, особливо при частих загостреннях запального процесу у жовчовивідних шляхах. Тому цей спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, можна вважати вже застарілим та таким, що потребує удосконалення.

(19) **UA** (11) **59661** (13) **U**

Існує також спосіб корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, шляхом введення хворим вітчизняного гепатопротекторного та антиоксидантного препарату антралю, який спроможний водночас покращити клінічний перебіг ХНХ в тому числі скоротити кількість загострень хронічного запального процесу у жовчному міхурі (ЖМ) та сприяти загоєнню ПВ ДПК [Клодченко Н.Н. Препарат антраль в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Український медичний альманах. - 2005. - Том 8, №2. - С. 63-64].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, використання лише антралю як засобу корекції метаболічних порушень не забезпечує повної нормалізації деяких біохімічних показників, насамперед активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, та насамперед відновлення активності ферментів системи АОЗ та зниження надмірного рівня ліпопероксидації. Вказана задача досягається шляхом додаткового введення хворим з даною коморбідною патологією нового вітчизняного препарату поліоксидонію (ПО) з метою корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ.

Поліоксидоній - це фізіологічно активна сполука з вираженою імунomodуючою активністю, яка пов'язана поперед усього з позитивною дією препарату на клітини природного імунітету - нейтрофіли, моноцити/макрофаги, натуральні кілери. Крім імунomodуючих впливу на організм ПО володіє також чітко вираженими мембраностабілізуючого, детоксикуючими й антиоксидантними властивостями. В основі детоксикуючої активності ПО лежать його унікальні біологічні особливості - на поверхні полімеру знаходиться велика кількість активних груп, які обумовлюють сорбцію шкідливих метаболітів і усунення їх з організму хворої. Препарат добре переноситься хворими, не має місцевопідразнюючої дії, не оказує небажаних побічних ефектів. ПО не притоманна мітогенна, поліклональна активність, він не володіє антигенними властивостями, не оказує алергізуючої, мутагенної, тератогенної і канцерогенної дії.

Включення ПО до комплексу корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах і потім підтвердженій у клініці закономірності, що ПО і антраль володіють взаємопотенціюючою дією в плані зниження вмісту у сироватці крові продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та корекції інших показників метаболічного гомеостазу. Тому введення хворим на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, водночас антралю та ПО обумовлює позитивний взаємний потенціюючий ефект у плані зменшення та ліквідації метаболічних порушень, суттєво більший, ніж проста сумація фармакологічної дії

вказаних препаратів при їхньому окремому введенні таким пацієнтам.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з наявністю метаболічних порушень і встановленим клінічним діагнозом ПВ ДПК, сполученої з ХНХ, призначають антраль усередину по 0,2 г 3-4 рази на добу протягом 15-20 діб поспіль та додатково вводять ПО внутрішньом'язово по 0,06 г через день, всього 5-7 ін'єкцій препарату, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 5 ін'єкцій.

Вказана схема введення препаратів (антралю та ПО), а також курсова доза ПО встановлена нами у спеціально проведених дослідженнях досвідним шляхом і тому теж є предметом корисної моделі.

При розробці заявленого способу корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, нами було обстежено дві групи пацієнтів, рандомізованих за віком, статтю, загальною тривалістю захворювання, частотою загострень ХНХ та ПВ ДПК за останній календарний рік. Перша група (основна) включала 36 осіб, які отримували корекцію метаболічних порушень при ХНХ у фазі помірного загострення або нестійкої ремісії та ПВ ДПК у фазі неповної ремісії за допомогою заявленого способу, а друга група (зіставлення) - 37 осіб, у яких корекція метаболічних порушень при сполученій патології у вигляді ПВ ДПК та ХНХ проводилася за допомогою відомого способу-прототипу. Отже, хворі основної групи додатково до загальноприйнятого лікування, що включало призначення спазмолітиків, жовчогінних препаратів, при необхідності - антибактеріальних засобів, отримували антраль та ПО, а хворі групи зіставлення - лише антраль. До початку проведення корекції метаболічних порушень в обох групах вивчали активність ферментів системи АОЗ - каталази (КТ) і супероксиддисмутази (СОД) крові натщесерце, а також вміст кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові, розраховували інтегральний показник Ф, який характеризує взаємовідношення між антиоксидантними та прооксидантними властивостями крові. Повторне обстеження проводили після завершення лікувальних заходів (введення антралю або комбінації антралю та ПО).

При цьому було встановлено, що в обох групах обстежених хворих до початку лікування були однотипні зсуви з боку системи АОЗ. Вони характеризувалися зниженням активності КТ, СОД та інтегрального коефіцієнту Ф. Був також закономірно підвищений вміст кінцевого продукту ПОЛ - МДА у сироватці крові обстежених пацієнтів. В основній групі хворих активність КТ у цей період складала  $290 \pm 12$  МО мг/Нб при нормі  $365 \pm 16$  МО мг/Нб, тобто була в середньому в 1,26 рази нижче за норму ( $P < 0,01$ ). У групі зіставлення активність КТ складала в середньому  $288 \pm 12$  МО мг/Нб, тобто була в 1,27 рази нижче за норму ( $P < 0,01$ ). Активність СОД була знижена у всіх обстежених і складала в середньому  $17,4 \pm 1,2$  МО мг/Нб в основній групі, що було в 1,62 рази нижче норми ( $28,2 \pm 12$  МО мг/Нб;  $P < 0,05$ ). У групі зіставлення активність СОД у крові хворих складала до початку проведення корекції метаболічних порушень в серед-

ньому  $17,2 \pm 1,6$  МО мг/Нб, тобто була в 1,64 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ). Величина інтегрального показника  $\Phi$  теж була зниженою у всіх обстежених і складала в середньому  $788,4 \pm 14$  в основній групі,

що було в 3,73 рази нижче норми ( $2941 \pm 42$ ;  $P < 0,001$ ). У групі зіставлення значення коефіцієнта  $\Phi$  складало в середньому  $799 \pm 12$ , тобто було в 3,68 рази нижче норми ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 1

Біохімічні показники у хворих ПВ ДПК, сполучений з ХНХ, до початку корекції метаболічних порушень ( $M \pm m$ )

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих	
		основна (n=36)	зіставлення (n=37)
КТ, МО мг/Нб	$365 \pm 16$	$290 \pm 12^{**}$	$288 \pm 12^{**}$
СОД, МО мг/Нб	$28,2 \pm 1,2$	$17,4 \pm 1,2^*$	$17,2 \pm 1,6^*$
МДА, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,22^{**}$	$6,2 \pm 0,18^{**}$
$\Phi$	$2941 \pm 42$	$788,4 \pm 0,22^{**}$	$799 \pm 12^{***}$

Примітка: в табл. 1 та 2 вірогідність різниці стосовно норми: \* - при  $P < 0,05$ , \*\* - при  $P < 0,01$ , \*\*\* - при  $P < 0,001$ .

Вміст у сироватці крові кінцевого продукту ПОЛ - МДА був підвищений в основній групі в середньому в 1,83 рази стосовно норми та в групі зіставлення - в 1,77 рази, що свідчить про суттєву активацію процесів ліпопероксидації.

Отже, до початку проведення корекції метаболічних порушень в обох групах обстежених хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, мали місце суттєві зсуви з боку біохімічних показників, які характери-

зувалися підвищенням вмісту МДА у сироватці та значним зниженням активності у крові ферментів системи АОЗ - КТ і СОД, та особливо величини інтегрального показника  $\Phi$ , що свідчило про активацію процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення функціональних спроможностей системи АОЗ. Дані повторного обстеження осіб, що були під наглядом, після завершення курсу корекції узагальнені в таблиці 2.

Таблиця 2

Біохімічні показники у хворих ПВ ДПК сполучений з ХНХ, після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Біохімічні показники	Норма	Групи хворих	
		основна (n=36)	зіставлення (n=37)
КТ, МО мг/Нб	$365 \pm 16$	$359 \pm 14$	$217 \pm 18^{**}$
СОД, МО мг/Нб	$28,2 \pm 1,2$	$27,8 \pm 1,1$	$22,3 \pm 1,2^*$
МДА, мкмоль/л	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,25$	$4,9 \pm 0,16^{**}$
$\Phi$	$2941 \pm 42$	$2772 \pm 95$	$987,5 \pm 49^{**}$

Як видно з таблиці 2, після завершення корекції метаболічних порушень в основній групі хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, відмічено підвищення активності ферментів системи АОЗ до нижньої межі норми ( $P > 0,05$ ), а саме активність КТ після завершення лікування підвищилася в середньому в 1,24 рази і становила  $359 \pm 14$  МО мг/Нб (норма  $365 \pm 16$  МО мг/Нб;  $P > 0,05$ ); активність СОД - збільшилася в 1,60 рази, та при цьому становила  $27,8 \pm 1,1$  МО мг/Нб (норма  $28,2 \pm 1,2$  МО мг/Нб;  $P > 0,05$ ). Щодо інтегрального коефіцієнта  $\Phi$ , то він після проведеного лікування в основній групі обстежених хворих підвищився в середньому в 3,52 рази і становив  $2772 \pm 95$  при нормі  $2941 \pm 42$  ( $P > 0,05$ ). У групі зіставлення також відмічено підвищення активності ферментів системи АОЗ-КТ і СОД у крові, а також значення показника  $\Phi$  та водночас зменшення вмісту МДА у сироватці крові, однак менш виражене, ніж у хворих основної групи. Тому у пацієнтів групи зіставлення після завершення курсу корекції метаболічних порушень за допомогою відомого способу-прототипу зберігалося вірогідне підвищення вмісту МДА у сирова-

тці крові та зниження активності КТ і СОД відносно як норми, так і відповідних значень у основної групи хворих. Дійсно, активність КТ у хворих групи зіставлення була після завершення корекції в 1,68 рази нижче норми ( $P < 0,01$ ) та в 1,65 рази нижче аналогічного показника в основній групі ( $P < 0,01$ ). Активність СОД у пацієнтів другої групи зіставлення була в 1,26 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та в 1,25 рази нижче аналогічного показника в основній групі ( $P < 0,05$ ). Вміст кінцевого продукту ПОЛ - МДА у сироватці крові хворих основної групи знизився в середньому в 1,78 рази відносно вихідного значення та досяг межі норми ( $P > 0,1$ ). Середня величина інтегрального коефіцієнта  $\Phi$  у хворих групи зіставлення залишалася в 2,98 рази нижче норми ( $P < 0,01$ ) та в 2,81 рази нижче середнього значення даного показника в основній групі ( $P < 0,01$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать що використання заявленого способу корекції метаболічних порушень у хворих з ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, забезпечує досягнення задачі корисної моделі, а саме підвищення ефективності відомого способу та збільшення питомої ваги пацієнтів з

відновленням показників метаболічного гомеостазу. Заявлений спосіб доступний для хворих і лікарів, не потребує коштовних ліків, добре переноситься хворими, не викликає ніяких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій. Усі препарати, що використовуються при реалізації заявленого способу є в достатній кількості в аптечній мережі України та доступні за ціною.

Заявлений спосіб корисний для практичної медицини, він патогенетично обґрунтований, оскільки сприяє покращенню та навіть нормалізації біохімічних показників, тобто відновленню метаболічного гомеостазу у хворих з ПВ ДПК, сполучений з ХНХ.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Д., 48 років, бухгалтер, протягом останніх 7 років страждає на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ. На момент обстеження у хворої ХНХ був у фазі помірного загострення, а ПВ ДПК - у фазі нестійкої ремісії.

При біохімічному обстеженні крові хворої Д. було встановлено, активність КТ - 291 МО мг/Нб, СОД - 17,0 МО мг/Нб, вміст МДА у сироватці - 6,5мкмоль/л, значення коефіцієнту Ф - 761,1.

У зв'язку з наявністю у хворої порушень Д. метаболічних показників була призначена їх корекція відповідно до заявленого способу, а саме хвора Д. крім загальноприйнятого лікування (спазмолітики, жовчогінні препарати, антибактеріальні засоби) отримувала усередину антраль по 0,2 г 3 рази на добу протягом 15 діб поспіль та додатково поліоксидоній внутрішньом'язово по 0,06 г через день, всього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 5 ін'єкцій препарату. При повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу корекції метаболічних порушень згідно до заявленого способу було встановлено, що у хворої Д. відмічалася практично повна нормалізація вивчаємих метаболічних показників, а саме збільшення активності КТ до 354 МО мг/Нб, СОД -27,9 МО мг/Нб, зниження вмісту МДА у сироватці крові до 3,5 мкмоль/л та зростання інтегрального показника Ф до 2822.

Таким чином, використання заявленого способу корекції метаболічних порушень у хворої Д. з ПВ ДПК, сполучений з ХНХ, обумовило практично повну нормалізацію у неї вивчених біохімічних показників та, таким чином, відновлення метаболічного гомеостазу. За даними диспансерного обсте-

ження протягом 1 року рецидивів ПВ ДПК та загострень ХНХ у хворої Д. не було, вивчені біохімічні показники зберігалися на близькому до норми рівні.

Приклад 2.

Хворий П., 55 років, водій автобуса, протягом останніх 9 років страждає ПВ ДПК сполучену з ХНХ. На момент обстеження у хворого ХНХ був у фазі помірного загострення, та ПВ ДПК - у фазі нестійкої ремісії.

При біохімічному обстеженні крові хворого П. було встановлено активність КТ - 286 МО мг/Нб, СОД - 17,2 МО мг/Нб, вміст МДА у сироватці крові - 6,4 мкмоль/л, значення коефіцієнту Ф - 768,6.

У зв'язку з наявністю у хворого П. метаболічних порушень була призначена їх корекція відповідно до заявленого способу. Хворий П. крім загальноприйнятого лікування (спазмолітики, жовчогінні препарати, антибактеріальні засоби) отримував антраль усередину по 0,2 г 4 рази на добу протягом 20 діб поспіль та поліоксидоній внутрішньом'язово по 0,06 г через день, всього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 7 ін'єкцій препарату.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення курсу корекції метаболічних порушень згідно до заявленого способу було встановлено, що у хворого П. відмічалася практично повна нормалізація вивчених біохімічних показників, а саме збільшення активності КТ до 355 МО мг/Нб, СОД - до 27,1 МО мг/Нб, зниження вмісту МДА у сироватці крові до 3,45 мкмоль/л, підвищення коефіцієнту Ф до 2788,6.

Отже, використання заявленого способу корекції метаболічних порушень у хворих на ПВ ДПК, сполучену з ХНХ, сприяє практично повній нормалізації вивчених біохімічних показників та, таким чином – відновленню метаболічного гомеостазу.

Заявлений спосіб корисний для клінічної практики, оскільки він сприяє нормалізації біохімічних показників і відновленню метаболічного гомеостазу. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, добре переноситься хворими, не викликає небажаних побічних ефектів, у тому числі й алергічних реакцій. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 217 грн. на 1 хворого. Тому даний спосіб може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.