



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111221** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 1/18 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 03070	(72) Винахідник(и): Федів Олександр Іванович (UA), Ферфецька Катерина Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.03.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2016	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2016, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням шляхом призначення базисної терапії, причому додатково до базисної терапії призначають лікарський комбінований препарат "Інеджі", що містить езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг, по 1 табл. 1 раз на добу ввечері після прийому їжі впродовж 2 місяців, починаючи зі стаціонарного лікування, продовжуючи на амбулаторно-поліклінічному етапі.

UA 111221 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до гастроентерології, ендокринології та кардіології, і може бути використана для лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП) із супутнім цукровим діабетом (ЦД) типу 2 та ожирінням.

За європейськими статистичними даними, хронічний панкреатит у структурі захворюваності органів травної системи виріс до 9 % (V.S. Akshintala, 2013). У країнах СНД, в т. ч. в Україні, відмічено ще інтенсивніше зростання частоти хронічного панкреатиту. Наприклад, поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) серед дорослих за останні 10 років збільшилась в 3 рази, а серед підлітків - більше, ніж в 4 рази. Велика поширеність патології підшлункової залози, труднощі в її діагностиці, виборі оптимального підходу до лікування пояснюють актуальність проблеми хронічного панкреатиту.

З клінічних і соціальних позицій необхідно враховувати прогресуючий характер ХП, ЦД типу 2, 3 з поступовим наростанням зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, стійким диспепсичним та абдомінальним больовим синдромом, часту медикаментозну непереносимість. Епідеміологія вторинного ЦД при ХП (панкреатогенний цукровий діабет або ЦД типу 3) вивчена недостатньо, але за даними різних авторів розвивається у 10-90 % хворих.

Надзвичайно серйозне прогностичне значення ХП, ЦД та ожиріння невід'ємним чином пов'язане з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, ускладнень ЦД, ХП, яким є рак підшлункової залози, тим більше, що коморбідність цих захворювань, в світі невпинно зростає (і в Україні також). Головною причиною прогресування коморбідності захворювань та смерті є рецидивування або загострення ХП і декомпенсація ЦД. Тому пошук ефективного лікування хворих на ХП із супутнім ЦД типу 2 та ожирінням є важливою науковою та практичною задачею.

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит із супутнім порушенням ліпідного обміну (Пат. 72204 України, МПК А61К31/00, А61Р1/18, Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит із супутнім порушенням ліпідного обміну / Л.С. Бабінець, Л.М. Мігенько, Б.О. Мігенько, А.В. Павлишин. - заяв. № u201201102 від 03.02.2012; опубл. 10.08.2012, бюл. № 15), в якому додатково до базисної терапії призначають розувастатин з L-аргініном.

Розувастатин за даними авторів дозволив знизити частоту диспепсичного синдрому з 94,6 % до 18,9 %, больового синдрому з 83,7 % до 16,2 %, а підсилення даної схеми L-аргініном мало більш виражений лікувальний ефект (зниження частоти диспепсичного синдрому - з 95,8 % до 16,6 %, больового синдрому з 87,5 % до 12,5 %). Після проведених програм корекції встановлено достовірне покращення ліпідного спектра крові, а при включенні до терапії L-аргініну гіполіпідемічна активність значно зростала: так, ТГ на 16,6 % і 24,6 %, ЗХС на 18,9 % і 27,3 %, ЛПНЩ на 28,7 % і 37,7 %. Встановлено достовірний приріст ($p < 0,05$) концентрації ЛПВЩ після лікування у вказаних групах: 11,3 % і 16,0 % відповідно.

Недоліком прототипу-способу є відсутність врахування впливу такої супутньої патології як цукровий діабет типу 2 та ожиріння на якість життя, де дисліпідемія є провокуючим фактором прогресування і взаємообтяження даних поліморбідно перебігаючих захворювань; недостатня клінічна ефективність, яка зумовлена тим, що на тлі терапії статинами рівень холестерину ЛПНЩ нижче 2,6 ммоль/л залишається незадовільним майже у 18 % хворих на хронічний панкреатит із цукровим діабетом типу 2 та ожирінням; корекція лікування з використанням суворішої дієти, подвоєння добової дози статину призводить до зниження ХС ЛПНЩ лише на 6 % (за "правилом шести") та підвищує вартість лікування.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням шляхом додаткового до базисної терапії призначення препарату "Інеджі", що містить езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг.

Спільною ознакою корисної моделі та прототипу є призначення базисної терапії.

Відмінною ознакою корисної моделі та прототипу є додаткове до базисної терапії призначення лікарського комбінованого препарату "Інеджі", що містить езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг, по 1 табл. 1 раз на добу ввечері після прийому їжі впродовж 2 місяців, починаючи зі стаціонарного лікування, продовжуючи на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: хронічний панкреатит, цукровий діабет, ожиріння, базисна терапія, препарат "Інеджі", езетиміб, симвастатин.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

Базисна терапія включає в себе регулятори моторики органів травлення - спазмолітики та/або прокінетики, холінолітики (гастроцепін), блокатори H2-гістамінових рецепторів та/або інгібітори протонної помпи, ферментні засоби, гіпоглікемічні препарати.

Актуальним є використання нових шляхів додаткового зниження вмісту в крові ХС ЛПНЩ з метою досягнення цільового показника - це комбінована терапія статинами і препаратами, які блокують абсорбцію екзогенного ХС у кишечнику.

5 Як медикаментозний засіб в корисній моделі запропоновано використовувати препарат, який належить до комбінованих гіполіпідемічних препаратів (комбінація інгібітора ГМГ-КоА-редуктази з езетимібом) у дозі езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг.

Блокада абсорбції екзогенного ХС у кишечнику (завдяки езетимібу) - це спроба запобігти надходженню харчового ХС в організм за рахунок перешкоджання реабсорбції ХС з жовчі та знову синтезованого ХС із кишкового епітелію.

10 Оскільки патологічні зміни у ліпідному обміні є незалежним предиктором несприятливого прогнозу в більшості хворих з ожирінням та цукровим діабетом типу 2, а комбінація статинів із езетимібом пригнічує всмоктування в кишечнику ХС і аналогічних йому фітостеролів, призводячи до компенсаторного збільшення активності гідроксиметилглутарил коензиму А (ГМГ-КоА) редуктази, зниження рівня ХС ЛПНЩ, ТГ, підвищення рівня ХС ЛПВЩ, то
15 терапевтично оправданим є заявлений спосіб лікування, направлений на досягнення вираженого цільового гіпохолестеринемічного ефекту саме при поєднанні ХП із цукровим діабетом типу 2 та ожирінням. Позитивним можна вважати, по-перше, той факт, що езетиміб призначають 1 раз на добу вранці або ввечері, що зручно для комплаєнсу до регулярності використання (оскільки характеризується тривалим періодом напіввиведення (22 год)). По-друге,
20 поєднання статинів та езетимібу, крім потужного гіпохолестеринемічного ефекту, допомагає зменшити "навантаження на печінку", що, в свою чергу, сприяє підвищенню комплаєнсу до тривалого лікування. По-третє, додавання езетимібу до статинів сприяє більш вираженому зниженню ХС ЛПНЩ, що дає можливість використовувати статини не в таких високих дозах, як при монотерапії.

25 Отже, виходячи з вищенаведеного, призначення комбінованого препарату "Інеджі" для корекції дисліпідемії має переваги, які полягають у подвійному блокуванні абсорбції та синтезу ХС, дають змогу знижувати рівень ХС ЛПНЩ до 50 % і впливати на джерела утворення ХС (кишковий епітелій та гепатоцити), полягають також у безпечності, добрій переносимості пацієнтами. Комбінація езетимібу із статинами має суттєві переваги перед титруванням доз
30 статинів для додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ. Перспективним може бути поєднане призначення при резистентності лікування статинами, тому пропонується його застосування при поєднанні ХП із цукровим діабетом та ожирінням, оскільки у більшості випадків призначення статинів є недостатньо ефективним для досягненні цільових рівнів ліпідів.

Спосіб лікування здійснюють наступним чином.

35 Одночасно із базисною терапією додатково призначають препарат "Інеджі", що містить фіксовану комбінацією езетимібу і симвастатину (е/с) в одній таблетці (у дозі езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг). Препарат призначають по 1 табл. 1 раз на добу ввечері після прийому їжі впродовж 2 місяців, починаючи зі стаціонарного лікування, продовжуючи на амбулаторно-поліклінічному етапі.

40 Приклад практичного використання способу.

Дослідження проведені у 41 пацієнта, які страждали на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом типу 2 та ожирінням, серед них було 20 (47,6 %) жінок та 21 (52,4 %) чоловіків у віці від 49 до 73 років, середній вік хворих складав 52 роки, тобто переважали особи середнього віку.

45 Хворих розподілили на дві групи: основну (21 хв.) та порівняння (20 хв.). Основну групу хворих лікували за способом, що заявляється, а групу порівняння - за способом-прототипом. Обстеження проводили згідно наказу МОЗ України № 638 від 10.09.2014 враховуючи клінічну симптоматику хронічного панкреатиту, тяжкість цукрового діабету та ожиріння (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.). Щоб довести ефективність та безпечність запропонованої
50 терапії обстеження проводили двічі: в перший та останній день лікування у стаціонарі та після двох місяців використання препарату "Інеджі".

Дослідження показали, що лікування ХП у сукупності з цукровим діабетом типу 2 та ожирінням за способом, що заявляється, ефективніше ніж за відомим способом. Так, у першу чергу показники якості життя покращилися у хворих основної групи (у 18 (90 %) осіб основної
55 групи і у 14 (70 %) групи порівняння). Стали мінімальними прояви больового, диспепсичного синдрому у 19 (95 %) осіб основної групи та 10 (50 %) групи порівняння. В основній групі відбулося значиме зменшення показників оксидативного стресу (малонового альдегіду - на 16,2 %,.) і відновлення системи антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон, глутатіону-S-трансферази та глутіонпероксидази) - у 45 %, 48 % і у 52 % хворих відповідно, зменшувалася

гіперглікемія, дисліпідемія, що дозволило зробити висновок про ефективність способу, що заявляється.

Показники ліпідогам при включенні до курсового лікування "Інеджі" значно поліпшились порівняно з групою хворих, де лікування проводили за прототипом. Про це засвідчують наступні показники: рівень загального холестерину зменшився у зв'язку з лікуванням способом, що заявляється, на 48 %, порівняно з 18 % при стандартній терапії, ліпопротеїнів низької щільності - на 20 % та 37 %, тригліцеридів - на 18 % і 26 % відповідно. Показник ліпопротеїдів високої щільності збільшився на 34 % у хворих основної групи та на 22 % у пацієнтів, яким лікування проводилося загальноприйнятим способом. Індекс атерогенності зменшився аж на 81 % у хворих, у лікування яких було включено "Інеджі" і лише на 41 % у пацієнтів, які лікувалися загальноприйнятим способом.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно лікувати хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом типу 2 та ожирінням, а саме сприяє значному покращенню клінічного перебігу даної поліморбідності патологій, покращенню показників якості життя (фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, загального здоров'я, життєздатності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування, психічного здоров'я, зменшення інтенсивності болю), зменшенню показників оксидативного стресу (малоновий альдегід), відновленню системи антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон, глутатіону-S-трансферази та глутіонпероксидази) та зменшенню гіперглікемії, дисліпідемії у таких хворих, що попереджує прогресування і обтяження перебігу, та, відповідно, зменшує частоту ускладнень, інвалідизацію та економічні витрати.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з цукровим діабетом та ожирінням шляхом призначення базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до базисної терапії призначають лікарський комбінований препарат "Інеджі", що містить езетимібу 10 мг та симвастатину 20 мг, по 1 табл. 1 раз на добу ввечері після прийому їжі впродовж 2 місяців, починаючи зі стаціонарного лікування, продовжуючи на амбулаторно-поліклінічному етапі.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601