



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **16739** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО ПАНКРЕАТИТУ У ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

1

2

(21) u200602610

(22) 10.03.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Губергріц Наталя Борисівна, Беляєва Надія Володимирівна

(73) Губергріц Наталя Борисівна, Беляєва Надія Володимирівна

(57) Спосіб лікування хронічного рецидивуючого панкреатиту у хворих на ожиріння шляхом медикаментозної корекції гіпертригліцеридемії,

який відрізняється тим, що як засіб для корекції гіпертригліцеридемії призначають препарат "Берлітрон 300 ОД" внутрішньовенно крапельно по 300 мг щоденно один раз на день впродовж 10 днів, після чого призначають препарат "Берлітрон 300 ораль" по 300 мг двічі на день перорально впродовж 10 днів, паралельно з прийомом цих засобів призначають препарат "Гефар композитум" внутрішньом'язово по 2,2 мл один раз в 3 дні, виконуючи 10 ін'єкцій на курс.

Корисна модель належить до медицини, точніше до гастроентерології, і може бути використана для лікування хворих на хронічний рецидивуючий панкреатит (ХРП) у хворих на ожиріння.

Ожиріння є складним та багатофакторним процесом, який призводить до накопичення надлишкової кількості жирової тканини. Всяке накопичення жирової тканини є результатом збільшення запасу тригліцеридів - основного джерела енергії в організмі. Надлишкова вага супроводжується такими захворюваннями, як цукровий діабет типу II, артеріальна гіпертензія, ІХС, інсульт, дисліпідемія та ін. [Ожирение / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. -м.: МИА, 2004. - С.123]. Гіперліпідемія може бути однією з причин розвитку ХРП, оскільки гіпертригліцеридемію (ГТГ) виявляють у 12-38% хворих на гострий панкреатит [The Pancreas / by Hans G. Beger et al. - Black-well Science, 1998. -Vol. I. - P. 311-6], який часто переходить в ХРП. Пацієнти зі спадковою ГТГ можуть захворіти на ХРП. При аналізі наукової медичної літератури не було виявлено відомих безпечних та ефективних способів лікування ХРП у хворих на ожиріння. Тому розробка такого методу є актуальною проблемою.

Відомий обраний за найближчий аналог спосіб лікування ХРП у хворих на ожиріння [The Pancreas / by Hans G. Beger et al. - Blackwell Science, 1998. - Vol. I. - P. 311-6]. За відомим способом хворим на

ХРП на тлі ожиріння призначають терапію препаратами: „Гемфіброзил” 600 мг на добу, „Клофібрат” 1 г на добу, „Фенофібрат” 100-300 мг на добу, „Нікотинова кислота” 500 мг на добу, дозу якої поступово збільшують до 3-6г на добу, „Риб'ячий жир” ((-3 жирні кислоти) до 20 капсул на добу.

Недоліком відомого способу-найближчого аналогу є недостатня ефективність та небезпечність терапії для хворого. Відомий спосіб-найближчий аналог має протипоказання щодо його довготривалого застосування.

Причиною недостатньої ефективності відомого способу є відсутність протизапальних препаратів в терапії ХРП, специфічної для ожиріння, корекції функцій підшлункової залози (ПЗ) та печінки. Небезпечність для хворого терапії за відомим способом представляє розвиток жовчнокам'яної хвороби під впливом фібратів, підвищення шлункової секреції під впливом нікотинової кислоти та ураження нею слизової оболонки шлунка та 12-палої кишки.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування ХРП у хворих на ожиріння шляхом застосування нового комплексу препаратів забезпечити підвищення ефективності лікування та безпечність терапії. При цьому ефективність та безпечність способу, що заявляється, складає відповідно 70-100% та 100%, а відомого способу - 33,3-58,3% та 26,7%.

(13) **U**
(11) **16739**
(19) **UA**

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування ХРП у хворих на ожиріння шляхом медикаментозної корекції ГТГ.

Новим в запропонованому рішенні є те, що в якості засобу для корекції ГТГ призначають препарат „Берлітрон 300 ОД” внутрішньовенне крапельне по 300 мг щоденно один раз на день впродовж 10 днів, після чого призначають препарат „Берлітрон 300 ораль” по 300 мг двічі на день перорально впродовж 10 днів, паралельно з прийомом цих засобів призначають препарат „Гепар композитум” внутрішньом'язово по 2,2мл один раз в 3 дні, виконуючи 10 ін'єкцій на курс.

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

При ГТГ по кровоносних судинах, в тому числі інтрапанкреатичних, тече кров з підвищеним рівнем тригліцеридів. ГТГ сприяє утворенню мікротромбів в дрібних інтрапанкреатичних судинах, які порушують живлення ПЗ. ПЗ страждає ще й тому, що вона продукує ліпазу - фермент, який розщеплює тригліцериди на вільні жирні кислоти. При ГТГ велика кількість звільнених жирних кислот ушкоджує дрібні кровоносні судини ПЗ, результатом чого є ішемічне перетворення ПЗ. Розвивається гострий, а потім ХРП [The Pancreas / by Hans G. Beger et al. - Blackwell Science, 1998. - Vol. I. - P. 311-6].

Медикаментозна дія всіх застосовуваних згідно з відомим способом засобів спрямована виключно на пригнічення ГТГ при ХРП у пацієнтів з ожирінням. Але при довготривалому застосуванні рекомендованих препаратів, що є необхідним при хронічному рецидивуючому перебігу запального процесу в ПЗ, виникає небезпека формування конкрементів в жовчному міхурі та жовчних протоках під дією рекомендованих фібрів [М.Д. Машковский. Лекарственные средства / Пособие для врачей. - М.: Новая волна, 2000. - Т. 1. - С. 447]. Жовчнокам'яна хвороба є однією з причин розвитку гострого панкреатиту та загострення хронічного процесу. Тому застосування фібрів для гальмування ГТГ є небезпечним і неефективним в плані лікування ХРП. Негативною побічною дією нікотинової кислоти, препарат якої в великих дозах застосовують за відомим способом, є різке стимулювання шлункової секреції, що небезпечно при гастриті та виразковій хворобі, які часто супроводжують ХРП. Фібри, нікотинова кислота та со-3 жирні кислоти за відомим способом-найближчим аналогом застосовуються для гальмування ГТГ у хворих на ХРП з ожирінням. Відомий спосіб лікування є неефективним, бо не передбачає специфічної для ожиріння протизапальної терапії ХРП, корекції функції ПЗ та печінки.

За способом, що заявляється, для лікування ХРП у хворих на ожиріння з метою гальмування ГТГ застосовують препарати „Берлітрон 300 ОД” внутрішньовенне та „Берлітрон 300 ораль” перорально. Виробник препаратів „Берлітрон” - Берлін-Хемі АГ - рекомендує їх для профілактики та лікування діабетичної поліневропатії та захворювань печінки. Для лікування панкреатитів

ці препарати не застосовувались. Хімічний склад препаратів „Берлітрон” - етилендіамінова сіль α -ліпоєвої кислоти. α -Ліпоєва кислота проявляє антиоксидантну активність, бере участь в регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, проявляє ліпотропний ефект, впливає на обмін холестерину, поліпшує функцію печінки [М.Д. Машковский. Лекарственные средства / Пособие для врачей. - М.: Новая волна, 2000. - Т.2. - С. 100]. Автори рішення, що заявляється, застосовували препарати „Берлітрон” за прямим призначенням - для лікування ускладнень цукрового діабету. Наряду з прогнозованим зниженням в крові пацієнтів рівня тригліцеридів та глюкози було також відзначено неочікуваний ефект: у тих хворих, які, окрім цукрового діабету, мали ще і ХРП на тлі ожиріння, об'єктивно поліпшилась зовнішньосекреторна функція ПЗ. Окрім того, не виявили протипоказань щодо довготривалого застосування препаратів „Берлітрон”, оскільки α -ліпоєва кислота не проявляє негативних побічних реакцій [див. там же].

Згідно з дослідженнями авторів на патогенез ХРП, що розвивається на тлі ожиріння, активно впливає жировий гепатоз, лікування якого не передбачено терапією за відомим способом-найближчим аналогом. Для проведення протизапальної терапії ХРП, корекції функції ПЗ та печінки за способом, що заявляється, в комплексну терапію включили препарат „Гепар композитум” виробництва Biologische Heilmittel Heel GmbH, ФРН. Комплексний антигомтоксичний препарат „Гепар композитум” містить в гомеопатичних дозах суїс-органні компоненти (екстракти органів ембріональних поросят), вітамін Ві3, витяжки з лікарських рослин (кора хінного дерева, спори плавуна булавовидного, кореневище чистотіла, насіння чортополоху, вісву посівного, кульбаби, артишоків), мінерали та органічні кислоти ((-ліпоєва, оротова, 2-оксиглютарна, DL-яблучна, фумарова), всього 25 активно діючих на печінку та ПЗ компонентів [Терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта с применением антигомтоксических препаратов / Методические рекомендации. - Киев, 2004. - 120 с.]. Завдяки такому розмаїттю компонентів, які потенціюють дію одного, „Гепар композитум” проявляє широкий спектр терапевтичних ефектів: гепатопротекторний (мембраностабілізуючий), жовчогінний, дезінтоксикаційний, регенеруючий, метаболічний, вентонізуючий, антидепресивний, седативний, антиоксидантний. Підібрана за способом, що заявляється, схема комплексного лікування ХРП у хворих на ожиріння включає багатосторонній вплив на патогенетичні процеси: гальмування ГТГ, ліквідація жирового гепатозу, нормалізація внутрішньої та зовнішньої функцій ПЗ, функції печінки, не проявляючи негативного впливу на організм. Тому заявлений спосіб не має протипоказань щодо його довготривалого застосування.

Суттєво впливають на ефективність заявленого способу лікування режими застосування

та дозування препаратів. Дослідним шляхом встановлено, що оптимальними є такі дози препаратів та режими їх прийому: препарат „Берлітрон 300 ОД” призначають внутрішньовенне крапельне по 300 мг щоденно один раз на день впродовж 10 днів, після чого призначають препарат „Берлітрон 300 ораль” по 300 мг двічі на день перорально впродовж 10 днів. Паралельно з прийомом цих засобів призначають препарат „Гепар композитум” внутрішньом'язово по 2,2 мл один раз в 3 дні, виконуючи 10 ін'єкцій на курс. При зменшенні доз та терміну прийому засобів ефективність терапії не перевищує ефективності відомого способу. Більші дози та терміни, ніж заявлено, не підвищують ефективність лікування.

Ефективність та безпечність лікування ХРП у хворих на ожиріння за способом, що заявляється, доведені шляхом клінічних досліджень. В гастроентерологічній клініці були обстежені 60 хворих на ХРП на тлі ожиріння. Серед обстежених були 12 жінок та 48 чоловіків у віці від 28 до 62 років. Хворих розділили на 2 групи: основну та порівняння. Групу основну лікували за способом, що заявляється, а групу порівняння - за відомим способом-найближчим аналогом. Всі хворі мали порівнювану тривалість захворювання. Обстеження проводили за відомими прийнятими в

гастроентерології методиками [Барановський А.Ю. Реабілітація гастроентерологических больных в работе терапевта и семейного врача. - С-Пб.: Фолиант, 2001. - С. 259-308]. В клініці хворим виконали аналіз стану ПЗ за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), дослідження стану шлунка та 12-палої кишки за методом фіброгаст-родуоденоскопії (ФГДС), імуноферментних та біохімічних тестів. Для вивчення біохімічного складу крові використовували набір реактивів та аналізатор марки "Kone-Progress-Plus", Фінляндія. Вміст еластази І в калі пацієнтів (характеристика зовнішньосекреторної функції ПЗ) досліджували за імуноферментним методом з використанням набору реактивів та аналізатора фірми Shebo, ФРН. УЗД органів черевної порожнини проводили з використанням ультразвукового апарата "ALOKA-SSD-630". Щоб довести ефективність та безпечність запропонованої терапії обстеження були проведені двічі: в перший та в останній день лікування. Результати досліджень після лікування занесені до таблиці.

Результати дослідження ефективності способу, що заявляється, та відомого способу лікування ХРП у хворих на ожиріння. Термін лікування 30 днів

Таблиця

Відомий спосіб, група порівняння (n=30)

Супутні хвороби	n	Результат лікування ХРП та ГТГ	n	Наявність ускладнень	n
Виразкова хвороба 12-палої кишки	6	протипоказання	18		
Ерозивний гастро-дуоденіт	8				
Жовчнокам'яна хвороба	4				
Цукровий діабет	6	нормалізація вмісту еластази І	4	рівень глюкози в крові без змін	6
Інші	6	нормалізація активності амілази крові	7	поява біліарного сладжу	2
		поліпшення стану ПЗ за УЗД	6	поява ерозій в шлунку	2
		біль відсутній або мінімальний	6		
		нормалізація рівня тригліцеридів	11		
Заявлений спосіб, основна група (n=30)					
Супутні хвороби	n	Результат лікування ХРП та ГТГ	n	Наявність ускладнень	n
Виразкова хвороба 12-палої кишки	6	протипоказання	0	рівень глюкози в крові в нормі	5
Ерозивний гастро-дуоденіт	7	нормалізація вмісту еластази І	21	зниження рівня глюкози в крові	3
Жовчнокам'яна хвороба	5	нормалізація активності амілази крові	28		
Цукровий діабет	8	поліпшення стану ПЗ за УЗД	30		
Інші	4	біль відсутній або мінімальний	28		
		нормалізація рівня тригліцеридів	30		

Дослідження показали, що лікування ХРП у хворих на ожиріння за способом, що заявляється, ефективніше та безпечніше, ніж за відомим способом. З 30 хворих групи порівняння 18 мали протипоказання лікуватись за відомим способом через супутні хвороби. Такі ж супутні хвороби у 18 пацієнтів основної групи не стали перешкодою для лікування за заявленим способом. З 12 пролікованих за відомим способом пацієнтів групи порівняння ускладнення мали четверо (33,3%): у 2 - поява жовчного сладжу (небезпека формування жовчних конкрементів), у 2 - поява ерозій в шлунку. У всіх 6 хворих на цукровий діабет рівень глюкози в крові залишився без змін. В той час, як в основній групі рівень глюкози в крові нормалізувався у 5 з 8 хворих на цукровий діабет і

знизився у 3. Отже, терапія за відомим способом-найближчим аналогом виявилася небезпечною для 22 з 30 (73,3%) пацієнтів групи порівняння. Протипоказання до лікування та ускладнення від нього в основній групі відсутні.

Про більшу ефективність способу, що заявляється, порівняно з відомим свідчать і такі дані з таблиці: в кінці курсу лікування біль був відсутнім або мінімальним у 28 з 30 (93,3%) хворих основної групи і у 6 з 12 (50,0%) групи порівняння. Функціональний стан ПЗ нормалізувався або поліпшився у пацієнтів основної групи і групи порівняння, про що свідчать нормалізація вмісту еластази І у 21 (70,0%) і у 4 (33,3%) пацієнтів відповідно, нормалізація активності амілази крові у 28 (93,3%) і у 7 (58,3%), поліпшення за даними

УЗД у 30 (100%) і у 6 (50,0%). Лікування ГТГ також успішніше відбувалося при терапії за заявленим способом: нормалізація рівня тригліцеридів у 30(100%) проти 11 (91,6%).

Отже, за результатами досліджень ефективність та безпечність способу лікування ХРП у хворих на ожиріння, що заявляється, складає відповідно 70-100% та 100%, а відомого способу - 33,3-58,3% та 26,7%.

Спосіб лікування ХРП у хворих на ожиріння, що заявляється, реалізують наступним чином. Після встановлення діагнозу хворому призначають препарат „Берлітрон 300 ОД”. Ампулу препарату „Берлітрон 300 ОД” в 300 мг розводять в 250 мл 0,9%-ного водного розчину хлориду натрію і вводять пацієнту впродовж 30 хвилин внутрішньовенне крапельне по одній ампулі щоденно один раз на день впродовж 10 днів. Потім призначають препарат „Берлітрон 300 ораль” по 300 мг двічі на день перорально впродовж 10 днів. Паралельно з прийомом цих засобів призначають препарат „Гепар композитум” внутрішньом'язово по 2,2мл один раз в 3 дні, виконуючи 10 ін'єкцій на курс.

Наводимо конкретні приклади реалізації способу лікування ХРП у хворих на ожиріння, що заявляється, та відомого.

Приклад 1. Хвора А., 48 років, з ожирінням II ступеня, поступила до гастроентерологічної клініки зі скаргами на відсутність апетиту, біль в епігастії та лівому підребер'ї з іррадіацією в попереk, який посилюється після їжі, нудоту, слабкість. Хворіє близько 5 років, коли вперше виник біль та був виставлений діагноз ХРП. Супутній діагноз - діабет II типу, декомпенсація. В гастроентерологічній клініці хворій А. провели дослідження за методами ФГДС, УЗД органів черевної порожнини, біохімічне тестування крові, визначення вмісту еластази I в калі. За результатами ФГДС слизова оболонка шлунка та 12-палої кишки без особливостей. За даними УЗД виявили збільшення розмірів ПЗ, структура її неоднорідна, контури нечіткі, що є ознакою запалення. Жовчний міхур без особливостей. За результатами біохімічного тестування крові: рівень глюкози відповідав 8ммоль/л (в нормі до 6ммоль/л), активність амілази - 56ммоль/лтод. (в нормі 12-32ммоль/лтод.), концентрація тригліцеридів - 2,7 г/л (в нормі 0,5-1,5 г/л). Вміст еластази I в калі пацієнтки А. становив 182мкг/г (в нормі більше 200мкг/г). Діагноз хворої А., встановлений в клініці: ХРП; ожиріння II ступеня, ГТГ; цукровий діабет II типу, декомпенсація.

Хворій А. призначили лікування за відомим способом-найближчим аналогом [The Pancreas / by Hans G. Beger et al. - Blackwell Science, 1998. - Vol. I. - P. 311-6], оскільки протипоказання щодо його застосування у неї відсутні. Курс лікування тривав 30 днів. Після його закінчення хворій провели контрольні дослідження. За результатами ФГДС виявлені ускладнення - ерозії слизової оболонки шлунка. За даними УЗД виявили зменшення розмірів ПЗ до нормальних, але структура її неоднорідна, контури нечіткі. В жовчному міхурі виявили біліарний сладж, що

свідчить про початок формування жовчних конкрементів. За результатами біохімічного тестування крові: рівень глюкози відповідав 8,2ммоль/л (в нормі до 6ммоль/л), активність амілази - 32ммоль/лтод. (в нормі 12-32ммоль/лтод.), концентрація тригліцеридів - 1,4г/л (в нормі 0,5-1,5г/л). Вміст еластази I в калі пацієнтки А. становив 195мкг/г (в нормі більше 200мкг/г). Біль в області проекції ПЗ зменшився. Отже, стан ПЗ дещо поліпшився, але зовнішньосекреторна функція відновилась не повністю (вміст еластази I нижчий за норму); рівень цукру в крові не змінився; виникли серйозні ускладнення стану жовчного міхура та шлунка.

Приклад 2. Хвора В., 53 років, з ожирінням I ступеня, поступила до гастроентерологічної клініки зі скаргами на біль в епігастії, лівому та правому підребер'ях з іррадіацією в попереk, який посилюється після їжі, нудоту, слабкість. Хворіє близько 8 років, коли вперше виник біль та був виставлений діагноз ХРП. Супутні діагнози - діабет II типу, декомпенсація, жовчно-кам'яна хвороба. В гастроентерологічній клініці хворій В. провели дослідження за методами ФГДС, УЗД органів черевної порожнини, біохімічне тестування крові, визначення вмісту еластази I в калі. За результатами ФГДС слизова оболонка шлунка та 12-палої кишки не має особливостей. За даними УЗД виявили збільшення розмірів ПЗ, структура її неоднорідна, контури нечіткі, що є ознакою запального процесу. В жовчному міхурі УЗД показало, що акустичну тінь утворює група конкрементів, загальний розмір яких до 2см. За результатами біохімічного тестування крові: рівень глюкози відповідав 10,5ммоль/л (в нормі до 6ммоль/л), активність амілази - 62ммоль/лтод. (в нормі 12-32ммоль/лтод.), концентрація тригліцеридів - 2,5г/л (в нормі 0,5-1,5г/л). Вміст еластази I в калі пацієнтки В. становив 140мкг/г (в нормі більше 200мкг/г). Діагноз хворої В., встановлений в клініці: ХРП; ожиріння I ступеня, ГТГ; цукровий діабет II типу, декомпенсація; жовчно-кам'яна хвороба.

Хворій В. не призначили лікування за відомим способом-найближчим аналогом, оскільки існують протипоказання щодо його застосування - жовчно-кам'яна хвороба. Хворій В. запропонували лікування за способом, що заявляється. Призначили препарат „Берлітрон 300 ОД” внутрішньовенне крапельно по 300 мг щоденно один раз на день впродовж 10 днів. Потім - препарат „Берлітрон 300 ораль” по 300 мг двічі на день перорально впродовж 10 днів. Паралельно з прийомом цих засобів хвора В. приймала ін'єкції „Гепар композитум” внутрішньом'язово по 2,2 мл один раз в 3 дні, виконуючи 10 ін'єкцій на курс. Курс лікування тривав 30 днів. Після його закінчення хворій В. провели контрольні дослідження. За результатами контрольної ФГДС слизова оболонка шлунка та 12-палої кишки без особливостей. За даними УЗД виявили зменшення розмірів ПЗ до нормальних, структура її однорідна, контури чіткі. В жовчному міхурі змін не виявили. За результатами біохімічного тестування крові: рівень глюкози відповідав 5,8ммоль/л (в нормі до

6ммоль/л), активність амілази - 28ммоль/л·год. (в нормі 12-32ммоль/л(год.)), концентрація тригліцеридів – 1,2 г/л (в нормі 0,5-1,5 г/л). Вміст еластази I в калі пацієнтки В. становив 210мкг/г (в нормі більше 200мкг/г). Висновок: стан ПЗ значно поліпшився, зовнішньосекреторна функція нормалізувалась (вміст еластази I та активність

амілази в нормі); рівень цукру в крові нормалізувався. У хворої В. скарги на біль в області проекції ПЗ відсутні. Впродовж наступних 6 місяців пацієнтка дотримувалася рекомендацій лікаря щодо режиму харчування та дієти. Скарг не пред'являла.