



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **92214**

(13) **U**

(51) МПК

A61P 3/10 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 00901**

(22) Дата подання заявки: **31.01.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **11.08.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **11.08.2014, Бюл.№ 15**

(72) Винахідник(и):

**Зорій Ірина Анатоліївна (UA),
Пашковська Наталія Вікторівна (UA)**

(73) Власник(и):

**БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,
пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)**

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування діабетичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу включає використання базисної терапії. Додатково призначають ангіопротекторний препарат тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів.

UA 92214 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до ендокринології, неврології, може бути використана для патогенетичного лікування діабетичної поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Цукровий діабет (ЦД) посідає перше місце серед соціально значущих захворювань і на сьогодні залишається проблемою охорони здоров'я у світовому масштабі (Law D.W., 2012). Згідно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України на 01.01.2013, наша держава завершила 2012 рік з офіційно зареєстрованою загальною кількістю хворих на ЦД 1303157 осіб (Офіційні дані МОЗ України (<http://www.moz.gov.ua>)).

Одним із найбільш важких та розповсюджених мікровазкулярних та метаболічних ускладнень ЦД 2-го типу є діабетична полінейропатія (ДПН). Ураження периферичної нервової системи значно погіршує якість життя хворих на ЦД внаслідок больового синдрому, слабкості в ногах, порушення координації, спричиняє остеоартропатії, синдром діабетичної стопи, виразково-нагнійні процеси та ампутації нижніх кінцівок (Ndip A. et al., 2012). Частота полінейропатії у хворих на ЦД перебуває в межах, за даними різних дослідників, від 5 до 90 % залежно від віку, тривалості захворювання, тяжкості ЦД і методів діагностики. При використанні для діагностики периферичної сенсомоторної ДПН електроміографії частота виявлення ДПН зростає і досягає 70-90 % (Балаболкин М.И. і співавт., 2005). Чинниками розвитку нейропатії є ішемія, гіпоксія периферичних нервів у поєднанні з метаболічними порушеннями. Важливим моментом у патогенезі ДПН є накопичення в тканинах вільних радикалів, значення яких полягає в їх підвищеній здатності до хімічних реакцій. Через взаємодію з ненасиченими сполуками вони порушують структуру ферментних білків, ліпідів клітинних мембран і ДНК (Николаева Л.П. и др., 2010). Ендотеліальні клітини першими зустрічаються з реактивними вільними радикалами, з окисненими ліпопротеїнами низької щільності, з гіперхолестеринемією, з гіперглікемією. Всі ці чинники призводять до дисфункції ендотелію, як ендокринного органа. З усіх агентів, синтезованих ендотелієм, роль "модератора" основних функцій ендотелію належить ендотеліальному фактору релаксації або оксиду азоту (NO). Саме це з'єднання регулює активність і послідовність "запуску" всіх інших біологічно-активних речовин, що продукуються ендотелієм. Оксид азоту не тільки викликає розширення судин, але і блокує проліферацію гладеньком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові і володіє антиагрегантними властивостями. Таким чином, оксид азоту є базовим чинником антиатерогенезу (Энерт А.В. и др., 2010). В свою чергу ендотеліальна дисфункція на фоні ЦД 2-го типу супроводжується підвищенням в плазмі крові рівня фактора Віллебранда, зростанням експресії, синтезу і концентрації в плазмі ендотеліну-1, 3, зниженням вивільнення простагліцину, зростанням вмісту тромбомодуліну на поверхні ендотеліоцитів, порушенням розщеплення плазміногеном глікозильованого фібрину, зростанням кінцевих продуктів неферментативного глікозильовання, надлишковим утворенням аніона супероксиду, підвищенням проникності та порушенням реактивності судин тощо (A. Ceriello et al., 2009).

Таким чином, надзвичайно важливим у лікуванні діабетичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го є пошук препаратів, здатних покращити функціональний стан ендотелію за рахунок підвищення синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Аналогом є спосіб комплексного лікування діабетичної полінейропатії з додатковим призначенням мілдронату, де проведено обстеження хворих на діабетичну полінейропатію, аналіз та узагальнення отриманих результатів (Деклараційний патент України на винахід № 59102A "Спосіб лікування діабетичної полінейропатії мілдронатом"; Білоус І.І.; заявник Буковинська державна медична академія; опубл. 15.08.2003. Бюл. № 8;заявл. 21.01.2003; 2003010518).

Недоліком аналогу є не достатній позитивний вплив цих препаратів на окремі патогенетичні ланки уражень периферичних судин при ДПН на фоні ЦД 2-го типу, зокрема на синтез оксиду азоту ендотеліоцитами, що є потужним вазодилататором.

Найближчим аналогом до корисної моделі є спосіб лікування актовегіном діабетичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з артеріальною гіпертензією (Власенко М.В., Семенюк І.В., Кривов'яз Ю.О. Застосування актовегіну при лікуванні діабетичної полінейропатії // Ендокринологія. - 2012. - № 17(3). - С. 59-64.).

Недоліком аналогу є можливе виникнення внаслідок прийому зазначеного препарату артеріальної гіпотензії, серцевої аритмії, тахікардії, що обмежує застосування цих препаратів у хворих на цукровий діабет, ускладнений вегетативною кардіонейропатією.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити способи лікування діабетичної полінейропатії у хворих ДП на фоні ЦД 2-го шляхом підвищення синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах.

Поставлена задача вирішується тим, що використовують базисну терапію, відповідно до корисної моделі, додатково призначається тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів.

Відмінність корисної моделі полягає в призначенні тівортину замість актовегіну, що дозволяє зменшити гіпоксію нервових волокон шляхом підвищення синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах. Також тівортін має антиоксидантну, детоксикаційну, цитопротекторну та мембраностабілізуювальну дію без побічних ефектів зі сторони серцево-судинної системи.

Основною фармакологічно активною речовиною препарату є L-аргінін - амінокислота класу умовно незамінних амінокислот, активний регулятор обміну речовин і процесів енергозабезпечення, відіграє важливу роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Аргінін справляє суттєвий позитивний вплив на основні ланки патогенезу ДПН.

Тівортін є субстратом для NO-синтази - ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах, активує гуанілатциклазу, підвищує рівень цГМФ в ендотелію судин. Внаслідок цього препарат знижує активність та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1, попереджаючи, таким чином, утворення та ріст атеросклеротичних бляшок, а також пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним вазоконстриктором та стимулятором проліферації клітин стінки судин. Внаслідок всіх цих процесів тівортін забезпечує фізіологічну вазодилатацію та ангіопротекцію (Шлапак І.П., Галушко О.А. Досвід застосування тівортину в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи // Клінічна хірургія. - 2011. - № 2. - С. - 61-64.).

Спосіб лікування діабетичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу здійснюється наступним чином.

Після верифікації діабетичної полінейропатії хворим на цукровий діабет 2-го типу на тлі базисної терапії призначається препарат тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів.

Корисна модель розроблена і пройшла клінічні випробування в лікуванні 40 хворих на цукровий діабет 2-го типу, що на тлі базисного лікування гіпоглікемізуювальними препаратами та вітамінами групи В отримували тівортін. Групу порівняння склали 30 пацієнтів, яким призначалася тільки базисна терапія. При використанні тівортину спостерігається позитивна динаміка неврологічної симптоматики за шкалами Невропатичного Симптоматичного Підрахунку (NSS) та Модифікованого Невропатичного Дисфункціонального Підрахунку (NDS), електронейроміографічних (ЕНМГ) параметрів (максимальної рухової відповіді (М-відповіді) на стимуляцію нерва в дистальній та проксимальній точках, вимірювали негативну фазу (мВ) та тривалість М-відповіді (мс), термінальну латентність (мс), швидкість проведення збудження (ШПЗ). На цьому фоні відмічалось покращання показників функціонального стану периферичних нервів: достовірно збільшувались показники ШПЗ по моторних нервах, М-відповіді.

Побічної дії внаслідок прийому препарату не відмічалось.

Приклад практичного використання способу № 1

Хворий В., 53 роки, історія хвороби № 614. Діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований. Діабетична дистальна сенсорна симетрична полінейропатія ніг, початкова стадія, мікроангіопатія нижніх кінцівок. За шкалами Невропатичного Симптоматичного Підрахунку (NSS), Модифікованого Невропатичного Дисфункціонального Підрахунку (NDS) кількість балів до лікування становила NSS-8 балів, NDS-3 бали, ЕНМГ-параметри: ШПЗм по маломілкового нерву (м/г) -39,2 м/с, по великомілкового нерву (в/г) - 42,7 м/с, термінальна латентність: по м/г - 6,6 мс, по в/г - 6,9 мс. Відповідно до способу, що пропонується, хворому проведено лікування препаратами альфа-ліпоевої кислоти, вітамінами групи В (похідні тіаміну) та тівортіном. Призначається тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування: NSS-4 балів, NDS-2 бали, ЕНМГ-параметри: ШПЗм по м/г - 42,9 м/с, по в/г - 44,3м/с, термінальна латентність: по м/г - 5,4 мс, по в/г - 5,6 мс.

Приклад використання способу № 2

Хворий К., 59 років, історія хвороби № 565. Діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований. Діабетична дистальна сенсорно-моторна симетрична полінейропатія ніг, явна стадія з больовим синдромом, мікроангіопатія нижніх кінцівок. За шкалою NSS кількість балів до лікування становила - 6 балів, NDS-5 бали, ЕНМГ-параметри: М-довідь по м/г н. - 5,23 мВ, по в/г нерву - 4,50 мВ; ШПЗм по м/г н. - 41,80 м/с, по в/г н. - 38,80 м/с, термінальна латентність: по м/г н. - 7,6 мс, по в/г - 6,9 мс. Відповідно до способу, що пропонується, хворому проведено лікування препаратами альфа-ліпоевої кислоти, комплекс вітамінів групи В та тівортіном. Призначається тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування: NSS-3

балів, NDS-3 бали, ЕНМГ-параметри: М-відповідь по м/г н. - 5,80 мВ, по в/г н. - 5,15 мВ; ШПЗм по м/г - 44,05 м/с, по в/г - 41,20 м/с, термінальна латентність: по м/г - 6,5 мс, по в/г - 6,0 мс.

Приклад використання способу № 3.

5 Хворий Г., 54 років, історія хвороби № 1062. Діагноз: Цукровий діабет, 2 тип, важка форма, декомпенсований. Діабетична дистальна сенсорно-моторна симетрична полінейропатія ніг, виражена стадія з больовим синдромом, мікро-макроангіопатія нижніх кінцівок. За шкалою NSS кількість балів до лікування становила - 8 балів, NDS-7 бали, ЕНМГ-параметри: М-доповідь по м/г н. - 4,56 мВ, по в/г нерву - 4,10 мВ; ШПЗм по м/г н. - 30,80 м/с, по в/г н. - 30,58 м/с, термінальна латентність: по м/г н. - 6,9 мс, по в/г - 7,1 мс. Відповідно до способу, що

10 пропонується, хворому проведено лікування препаратами альфа-ліпоевої кислоти, комплексом вітамінів групи В та тівортіном. Призначається тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування: NSS-3 балів, NDS-4 бали, ЕНМГ-параметри: М-відповідь по м/г н. - 5,12 мВ, по в/г н. - 4,78 мВ; ШПЗм по м/г - 38,45 м/с, по в/г - 37,50 м/с, термінальна латентність: по м/г - 6,10 мс, по в/г - 6,4 мс.

15 Використання корисної моделі дозволяє ефективно і безпечно зменшити клінічні прояви та покращити електронейроміографічні показники периферичних нервів нижніх кінцівок у хворих на діабетичну полінейропатію на фоні цукрового діабету 2-го типу.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Спосіб лікування діабетичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, що включає використання базисної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають ангіопротекторний препарат тівортін перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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