



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **99163** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 11920	(72) Винахідник(и): Дорофєєв Андрій Едуардович (UA), Куглер Тетяна Євгенівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.11.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.05.2015	(73) Власник(и): Дорофєєв Андрій Едуардович, пр. Дзержинського, 12/12, м. Донецьк, 83001 (UA), Куглер Тетяна Євгенівна, пр. 25-річчя РККА, 3-а/7, м. Донецьк, 83015 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2015, Бюл.№ 10	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДИСПЕПСІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування функціональної диспепсії включає призначення медикаментозної терапії. Додатково призначають ферментний препарат "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази.

UA 99163 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до терапії та гастроентерології, і призначена для підвищення ефективності лікування хворих на функціональну диспепсію.

Функціональна диспепсія (ФД) є одним з найбільш значущих функціональних гастроінтестинальних захворювань через високу поширеність - зустрічається у 15-20 % населення і впливу на популяцію в цілому - пацієнти з ФД мають звичайну тривалість життя, але якість її значно знижується [1]. У сучасній класифікації клінічні форми ФД зведені до двох варіантів: постпрандіального дистрес-синдрому (ПДС) та епігастрального болю (ЕБС). Можливо поєднання ПДС з ЕБС у одного і того ж пацієнта, а також трансформація однієї форми ФД в іншу. Патофізіологія ФД є предметом інтенсивних досліджень гастроентерологів всього світу і в літературі визнається провідна роль порушеної гастродуоденальної моторики у формуванні її симптомів [2]. Термін "диспепсія" вказує на сукупність симптомів з різними патогенетичними механізмами розвитку, відповідно жоден препарат "поодиночки" не здатний усунути їх усі.

Відомий спосіб лікування функціональної диспепсії, взятий як прототип [3]. Він включає використання медикаментозної терапії: ерадикаційна терапія при наявності *Helicobacter pylori* та симптоматичне лікування - призначення кислотосупресивних препаратів та / або стимуляторів перистальтики протягом 4 тижнів.

Недоліком відомого способу є його невисока ефективність через обмеженість фармакологічних варіантів для лікування і те, що не визначена роль терапії при поєднанні двох варіантів ФД у одного пацієнта. Існує небагата кількість препаратів зі вдалою доказовою базою, а розробка нових ліків ускладнюється великим ефектом плацебо і відсутністю чітко визначених кінцевих точок, що дозволяють об'єктивно оцінювати ефективність лікування ФД [4]. Наприклад, ліквідація *Helicobacter Pylori* грає лише обмежену роль в лікуванні ФД. Нещодавній Кокранівський мета-аналіз визнав, що ерадикація пацієнтів з ФД призводить до полегшення симптомів тільки у 10 %, ЧХНЛ = 14. При цьому, так як поширеність *Helicobacter Pylori* неухильно скорочується в західних країнах, підгрупа інфікованих пацієнтів з ФД стає все менше [5]. Що стосується прокінетиків, то мета-аналіз узагальнив результати декількох клінічних досліджень, дозволив зробити висновок, що їх ефективність в лікуванні цього захворювання перевищила на 33 % таку, в порівнянні з плацебо. Показник ЧХНЛ = 6. Однак при повторному огляді виникло питання на рахунок обліку систематичної помилки при аналізі даних, який так і залишився невирішеним [6].

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування різних типів функціональної диспепсії, який дозволить підвищити ефективність лікування хворих і призведе до скорочення термінів досягнення клінічної ремісії за рахунок додаткового прийому препарату "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає призначення медикаментозної терапії (ерадикаційна терапія при наявності *Helicobacter pylori*; симптоматичне лікування - призначення кислотосупресивних препаратів та / або стимуляторів перистальтики протягом 4 тижнів), згідно з корисною моделлю, в групі постпрандіального дистрес-синдрому та поєданого варіанта функціональної диспепсії додатково призначають ферментний препарат "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази.

Спосіб здійснюють наступним чином:

При підтвердженні наявності інфекції *Helicobacter pylori* у пацієнтів з функціональною диспепсією починають лікування, яке включає проведення ерадикаційної терапії із застосуванням потрійної чи четвертної схеми, згідно з консенсусом Маастрихт IV (2010) (інгібітор протонної помпи у стандартному дозуванні 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу, та вісмуту субцитрат 120 мг 4 рази на добу при четвертній схемі, за тридцять хвилин до їди, протягом десяти днів).

При відсутності інфекції *Helicobacter pylori* або закінченні схеми ерадикаційної терапії, призначають у разі постпрандіального дистрес-синдрому або поєданого варіанта функціональної диспепсії, згідно з корисною моделлю, прокінетик у поєднанні з препаратом "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази 3 рази на добу на початку прийому їжі протягом 4 тижнів.

Приклади конкретного виконання способу:

Пацієнт М., 32 років звернувся у квітні 2014 року до гастроентеролога ЦМКЛ № 3 зі скаргами на важкість у шлунку і відчуття раннього насичення після прийому звичайної для нього порції їжі не менше 3 днів на тиждень. З анамнезу відомо, що пацієнт М. вважає себе хворим з травня 2013 року, коли вперше звернув увагу на тяжкість у шлунку після їжі, звернувся до сімейного лікаря за місцем проживання, але від проведення ФГДС відмовився, приймав домперидон 10 мг 3 рази на добу за порадою фармацевта без значного ефекту. У квітні 2014 року обстеження в ЦМКЛ № 3 виявило: стан відносно задовільний, шкіра чиста, слизові рожевого кольору. Периферійні лімфовузли не збільшені. Живіт м'який, слабкий дискомфорт в епігастральній

ділянці при проведенні глибокої пальпації. Відрізки кишечника без особливостей. Печінка у краю реберної дуги. Селезінка не збільшена. Нирки не пальпуються. Симптом "поколачування" негативний з обох боків. Периферичних набряків немає. Стілець оформлений, 1 раз на добу. Маса тіла - 65 кг, зріст - 170 см. Загальний аналіз крові та дослідження рівня білірубину, трансаміназ, лужної фосфатази, амілази, глюкози і С-реактивного білка не виявили відхилень від норми. Було проведено ФГДС з уреазним тестом, висновок: еритематозна гастропатія, НР + +. За результатами УЗД органів черевної порожнини без патології. Для оцінки моторики шлунка і показників вісцеральної гіперчутливості був проведений УЗД тест з питним навантаженням, т.я., згідно з рекомендаціями керівництва FDA 2006 року і Римських критеріїв III, слід оцінювати ефективність лікування за конкретними первинними і / чи вторинними кінцевими точками, а не лише виходячи з суб'єктивної оцінки симптомів пацієнтом [7]. При виконанні УЗД з питним навантаженням виявлено зниження здатності до акомодатії шлунка, затримка евакуації і вісцеральна гіперчутливість після випитих 600 мл води. Лікуючим лікарем була призначена ерадикаційна терапія: пантопразол 20 мг 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу протягом 10 днів, а також для поліпшення гастродуоденальної моторики - домперидон 10 мг 3 рази на добу за 20 хвилин до їди і "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази 3 рази на добу на початку прийому їжі. Пацієнт прийшов після чотирьох тижнів терапії на контрольний візит: самопочуття покращилося, відчуття важкості і раннього насичення не турбує. При проведенні контрольного УЗД шлунка з питним навантаженням: акомодатійна і евакуаторна здатність збережена, вісцеральна гіперчутливість по закінченні дослідження (після 1000 мл води). Рекомендовано продовжити прийом "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази 3 рази на добу на початку прийому їжі протягом двох тижнів.

З використанням запропонованого способу було проліковано ще 60 хворих з встановленим діагнозом постпрандіального дистрес-синдрому та поєданого варіанта функціональної диспепсії. Пацієнти з синдромом епігастрального болю не мали скарг на відчуття важкості після їжі, раннє насичення, нудоту або відрижку, в зв'язку з цим, ми вирішили, що застосування ферментних препаратів у даній групі хворих не буде доцільним. Пацієнти були поділені на 2 рівні групи по 30 чоловік. При порівнянні обстежуваних у двох групах не було виявлено статистично значущих відмінностей розподілу за статтю, віком, ІМТ, зростом і вагою, отже, ці групи можна було вважати ідентичними: перша група складалася з 12 чоловіків і 18 жінок, середній вік яких склав $38,7 \pm 14,6$ (18-61) років, а середній ІМТ $25,8 \pm 4,3$ кг/м², друга група складалася також з 11 чоловіків і 19 жінок, середній вік - $42,3 \pm 19,9$ (18-67) років, а середній ІМТ $23,8 \pm 6,2$ кг/м².

Першу групу пацієнтів лікували відомим способом, а другу - способом, що пропонується, згідно з корисною моделлю. В 1-й групі хворих призначали прокінетик по 10 мг 3 рази на добу протягом 4 тижнів. У 2-й групі хворих додатково до стандартної терапії прокінетиком призначали "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази по 1 таблетці 3 рази на добу на початку прийому їжі також протягом 4 тижнів. Ефективність лікування оцінювали за первинними та вторинними кінцевими точками, які включали показники акомодатії, евакуації і вісцеральної гіперчутливості через 4 тижні після початку лікування функціональної диспепсії.

Результати лікування свідчать, що суб'єктивне зменшення симптомів диспепсії було досягнуто у 17 (56,6 %) хворих 1-ї групи і 22 (73,3 %) хворих 2-ї групи, що одержувала "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази. При цьому покращення самопочуття, зменшення постпрандіальної тяжкості у пацієнтів, які отримували "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази, відзначено достовірно раніше, ніж в групі контролю. У цих пацієнтів вже до $(12,3 \pm 2,1)$ дня терапії виявлено значне зниження інтенсивності скарг, тоді як у пацієнтів контрольної групи - на $(6,2 \pm 1,2)$ дня пізніше ($p < 0,05$).

При проведенні УЗД шлунка з питним навантаженням у пацієнтів, які отримували "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази, відзначено достовірне зниження вісцеральної гіперчутливості. Результати порівняння значно відрізнялися на кожному етапі дослідження, а після 400 мл різниця була статистично значущою (після 200 мл води, $0,41 \pm 0,63$ проти $0,2 \pm 0,31$, $p = 0,179$; після 400 мл води $0,7 \pm 1,01$ проти $0,1 \pm 0,21$, $p = 0,039$; після 600 мл води $1,1 \pm 0,51$ проти $0,2 \pm 0,12$, $p = 0,021$; після 800 мл води $1,7 \pm 0,42$ проти $0,2 \pm 0,12$, $p = 0,041$; після 1000 мл води $1,84 \pm 1,08$ проти $0,3 \pm 0,68$, $p = 0,032$). На тлі цього відзначена тенденція до нормалізації здатності шлунка до акомодатії у пацієнтів, які отримували "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази. У хворих контрольної групи на фоні тенденції до нормалізації сенсорної функції шлунка показники акомодатії практично не змінювалися. До виконання питного навантаження середня площа перерізу склепіння шлунка в першій групі контролю склала $8,44 \pm 1,78$ см², в другій групі - $7,68 \pm 1,8$ см², $p = 0,650$. Після 200 мл - $12,11 \pm 2,74$ см² проти $11,9 \pm 1,1$ см², $p = 0,765$. Після 400 мл - $14,57 \pm 4,4$ см² проти $13,76 \pm 2,11$ см², $p = 0,097$. Після 600 мл - $21,75 \pm 4,92$ см² проти $22,37 \pm 3,0$

см², p = 0,072. Після 800 мл - 30,21±7,99 см² проти 31,7±4,11 см², p = 0,231. Після 1000 мл води - 32,34±4,6 см² порівняно з 30,72±7,2 см², p = 0,071. Дещо покращилась евакуаторна функція шлунка у пацієнтів обох груп, але це може бути пов'язано з використанням прокінетика. Відсоток від площі поперечного перерізу склепіння шлунка через 5 хвилин після закінчення питного навантаження в групі "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази склав 84,4±15,1 %, а в групі контролю - 87,47±8,4 %, p = 0,42.

Будь-яких побічних ефектів лікування в 1-й і 2-й групах хворих зафіксовано не було. Результати лікування свідчать, що клінічна ефективність лікування у 2-й групі хворих, в якій окрім стандартної терапії прокінетиком застосовувався "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази, виявилася статистично значимо вище, ніж в 1-й групі (p < 0,05).

Враховуючи, що такі клінічні форми ФД, як постпрандіальний дистрес-синдром і поєднаний варіант ФД зустрічаються найбільш часто, розробці тактики лікування пацієнтів з порушеною моторно-евакуаторної функцією шлунка повинна приділятися особлива увага. Результати проведеного дослідження показали, що застосування препарату "Мезим форте" з мінімальною ліполітичною активністю 3500 ОД ліпази на додаток до стандартної терапії хворих на функціональну диспепсію підвищує клінічну ефективність лікування, опосередковано покращуючи гастродуоденальну моторику. Згідно з даними літератури, ферменти без кишковорозчинної оболонки починають реалізовувати свою функцію ще на етапі шлункового травлення, прискорюючи процес гідролізу жирів і тим самим забезпечуючи оптимальні терміни евакуації хімусу зі шлунка [8].

Таким чином, отримані результати дозволяють рекомендувати запропонований спосіб для широкого впровадження в практику лікування хворих на функціональну диспепсію з порушенням гастродуоденальної моторики.

Джерела інформації:

1. Vanheel H., Farre R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2013-Vol.10. - P. 142-149.
2. Tack, J. & Talley, N. J. Functional dyspepsia-symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria//Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2013. - Vol. 10, P. 134-14; doi: 10.1038/nrgastro.2013.14.
3. Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 600 "Про затвердження уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги хворим на диспепсію".
4. Ang D., N.J.Talley, M.Simren, P. Janssen, G. Boeckstaens, J. Tack. Review article: endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials // Aliment Pharmacol Ther. 2011. - Vol.33, issue 6-P. 634-649. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04566.x.
5. Karamanolis G. P., J. Tack. Current management of functional dyspepsia: impact of Rome III subdivision //Annals of Gastroenterology. - 2012, - Volume 25, N. 2. - P. 96-99.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18:CD001960.
7. Kato M, Nishida U., Nishida M., Hata T. Pathophysiological Classification of Functional Dyspepsia Using a Novel Drinking-Ultrasonography Test.// Digestion. - 2010. - Vol. 82, №. 70. - P: 162-166.
8. Ткач С.М. Сравнительная эффективность различных препаратов в лечении функциональной диспепсии // Новости медицины и фармации (Гастроэнтерология). - 2008. - С. 239.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування функціональної диспепсії, що включає призначення медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають ферментний препарат "Мезим форте" із 3500 ОД ліпази.