



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103182** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61P 9/00
A61P 39/00
G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 04655	(72) Винахідник(и): Присяжнюк Василь Петрович (UA), Волошин Олександр Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 14.05.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.12.2015	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.12.2015, Бюл.№ 23	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ НЕВІРУСНОГО ПОХОДЖЕННЯ ІЗ УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження із ураженнями серцево-судинної системи включає проведення базисної терапії. Додатково призначають кверцетин у дозі 40 мг тричі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 6-8 тижнів.

UA 103182 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішніх хвороб, та може бути використана у лікуванні хворих на хронічний гепатит невірусного походження із ураженням серцево-судинної системи.

Загальновідомо, що у хворих на хронічний гепатит (ХГ), водночас із прогресуванням основного захворювання ушкодження зазнає серцево-судинна система. У таких пацієнтів спостерігаються структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи, які проявляються у порушенні серцевого ритму та провідності, зміні геометричних параметрів лівого шлуночка, формуванні його систолічної та діастолічної дисфункцій (М.М. Потяженко, М.О. Савченко, 2013). Виявлена схильність до розвитку у хворих із ХГ концентричного ремоделювання та концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (Л.В. Журавльова, 2005). Ураження печінки у хворих на ХГ, поєднане з гіпертонічною хворобою, погіршує функціональні можливості міокарда, ушкоджуючи систолічну та діастолічну функцію серцевого м'язу (О.Т. Ганич, 2010).

У крові хворих на ХГ збільшується вміст активних кардіотропних чинників, таких як фактор некрозу пухлин-а, оксиду азоту та зменшується рівень кортизолу, що стимулює розширення судинної стінки, збільшує її проникність та зменшує чутливість до судинозвужуючих середників (H. Liu, S.S. Lee, 2011; R.P. Mookerjee, S. Sen, N.A. Davies et al., 2003).

Новим напрямком у комплексній патогенетичній терапії хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, зокрема ХГ, є вплив на серцево-судинну систему. Корекція гемодинамічних механізмів покращує печінкову мікроциркуляцію, знижує вираженість циркуляторної гіпоксії та попереджує розвиток дистрофічних змін у печінці.

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування дорослих хворих на хронічні гепатити невірусної етіології (Патент України № 35024, МПК А61К31/695, А61К35/14, А61К31/195, опубл. 26.08.2008, бюл. №16), в якому таким пацієнтам призначають комплексну терапію, яка включає амізон, ліолів, кремнеземні ентеросорбент, глутаргін та імуноактивний препарат поліоксидоній.

Недоліком аналога-способу є те, що у комплексній терапії хворих із ХГ невірусної етіології не використано кардіотропних лікарських засобів, які б корегували можливі ушкодження серцево-судинної системи, що виникають у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки, зокрема хронічними гепатитами.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб лікування хворих із серцевою недостатністю внаслідок ішемічної хвороби серця на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (Патент України № 54984, МПК А61К33/00., опубл. 25.11.2010, бюл. № 22), в якому таким хворим призначають комплексне лікування із включенням статинів та урсодезоксихолевої кислоти.

Недоліком найближчого аналога є те, що у комплексній терапії хворих не використано лікарських засобів, які б корегували антиоксидантний статус організму, який зазнає ушкодження у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки; та корегували б метаболічні порушення, які виникають у ішемізованому міокарді та ураженій печінці.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на ХГ невірусного походження із ураженням серцево-судинної системи шляхом застосування у комплексному лікуванні таких пацієнтів препарату кверцетину для забезпечення корекції стану антиоксидантної системи та зменшення метаболічних порушень у міокарді та паренхімі печінки.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження із ураженнями серцево-судинної системи, що включає проведення базисної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають кверцетин у дозі 40 мг тричі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 6-8 тижнів.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є те, що призначають базисну терапію хронічних дифузних захворювань печінки.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є додаткове призначення до базисної терапії таким пацієнтам препарату кверцетину.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: хронічний гепатит, серцево-судинна система, кверцетин.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

Кверцетин належить до групи флавонолідів, які є сполуками рослинного походження, основним структурним елементом котрих є два ароматичних кільця А і В, з'єднаних тривуглецевим містком, який утворює пірановий або піроновий (за наявності подвійних зв'язків) цикл. Дані сполуки мають протирадикальну активність щодо супероксидного радикалу, гідроксильного радикалу та ліпідного пероксид радикалу, виступаючи в ролі донаторів електронів або атома водню (В.С. Роговський, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановський, 2011; S. Gregory, N.D. Kelly, 2011; L. Aguirre et al., 2014). Флавоноїди мають високу антиоксидантну активність, яка найбільш виражена у кверцетині, стимулюють біосинтез білків, нормалізують обмін фосфоліпідів та мають мембраностабілізуючі ефекти. Антиоксидантні властивості

кверцетину подібні до таких у супероксиддисмутази: він пригнічує синтез супероксидних аніон-радикалів та знешкоджує супероксиданіони. Крім цього, кверцетин пригнічує процеси ферментативного та неферментативного окиснення ліпідів, підвищує активність каталази і токоферолу, зменшує вміст реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реакційних продуктів), перешкоджає окисненню аскорбінової кислоти та адреналіну, продукти яких активізують вільно радикальне окиснення ліпідів (О.О. Андреева, І.А. Зупанець, А.С. Шаламай, 2009; J. Lu, 2010; A.M. Seufi, 2009). Використання кверцетину сприяло значному регресу цитолітичного і холестатичного синдромів у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки, що супроводжувалось покращенням показників ліпідного обміну, відновленням активності антиоксидантних систем (Л.М. Шеремета, 2005; L. Aguirre, 2014). У експериментальних дослідженнях виявлено, що водорозчинна форма кверцетину сприяла зниженню рівня холестерину, тригліцеридів, глюкози, загального білірубину, активності аланінамінотрансферази та лужної фосфатази, а у печінці - зменшенню порушень у системі прооксиданти/антиоксиданти та мітохондріального транспорту електронів (К.А. Посохова, Н.Б. Зозуляк, В.В. Ніколаєва, 2012).

Такі фармакологічні властивості кверцетину і дозволили використати його у комплексному лікуванні хворих на ХГ невірусного походження із ураженням серцево-судинної системи.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Хворим на ХГ невірусного походження із ураженням серцево-судинної системи додатково до базисної терапії призначають препарат Квертин (кверцетин) (ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 40 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 6-8 тижнів.

Приклади практичного використання корисної моделі.

Апробацію запропонованого способу проведено на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету та на базі гастроентерологічних відділень обласної клінічної лікарні та міської клінічної лікарні №3 м. Чернівці.

Обстежений 41 хворий на ХГ віком від 22 до 75 ($51,3 \pm 14,5$) років. Серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки - 28 (68,3 %). Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу ХГ становила від одного до п'яти років. Згідно з отриманим лікуванням пацієнти розподілені на дві групи. Основну групу склав 21 хворий на ХГ, яким водночас із стандартним лікуванням призначали таблетки Квертину (кверцетин) (ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 40 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 14-16 днів. Групою порівняння були 20 хворих на хронічний гепатит невірусного походження, які отримували загальноприйняте базисне лікування. Ефективність лікування у всіх хворих оцінювали на 14-16 добу визначаючи показники про- та антиоксидантної систем, і біохімічні показники крові, які відображають функціональний стан серцево-судинної системи та печінки. Контрольну групу становили 20 практично здорових волонтерів, репрезентативних за віком та статтю до пацієнтів досліджуваних груп.

У хворих із ХГ, які додатково до основного лікування приймали кверцетин, відзначали швидший регрес клінічних симптомів захворювання та більш раннє покращання самопочуття. У таких пацієнтів впродовж лікування спостерігали достовірне зниження концентрації загального білірубину на 27,0 % ($p < 0,05$), зменшення активності аспартатаміно-трансферази (АсАТ) - на 19,4 % ($p < 0,05$), аланінамінотрансферази (АлАТ) - на 28,8 % ($p < 0,05$), загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ заг.) - на 15,5 % ($p < 0,05$), лужної фосфатази (ЛФ) - на 25,1 % ($p < 0,05$), гаммаглутамілтранс-пептидази (ГГТП) - на 37,3 % ($p < 0,05$). Для пацієнтів, які додатково до основного лікування отримували кверцетин, також характерним було зниження концентрації холестерину на 10,2 % ($p < 0,05$) та тригліцеридів - на 22,1 % ($p < 0,05$). Достовірне зростання концентрації відновленого глутатіону (ГВ) упродовж лікування спостерігалось у таких хворих на 26,1 % ($p < 0,05$), активності каталази - на 20,4 % ($p < 0,05$). Після проведеного лікування спостерігалася більш виражена тенденція до зниження вмісту ТБК-реакційних продуктів у пацієнтів, яким до комплексного лікування включали кверцетин.

Таблиця

Вміст окремих показників біохімічного аналізу крові, антиоксидантного захисту та вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування (M±m, n, p)

Показники	ПЗО n=20	Група порівняння n=20		Основна група n=21	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін (заг.), мкмоль/л	10,97±1,23	33,73±5,43*	26,П±5,69*/**	38,52±7,28*	28,12±3,32*/**
АсАТ, Од/л	27,40±2,21	64,83±9,52*	57,14±9,23*	65,38±8,25*	52,72±5,72*/**
АлАТ, Од/л	23,80±2,52	77,45±7,82*	60,67±5,28*/**	72,52±6,27 *	51,65±5,38
ЛДГ (заг.), Од/л	361,30±21,47	471,82±32,52*	414,29±37,72*	450,23±32,53 *	380,23±37,25*/**
ЛФ, Од/л	78,70±5,83	119,92±15,27*	105,93±18,59 *	123,35±15,72 *	92,39±12,83**
ГГТП, Од/л	25,50±2,38	120,08±12,54*	81,27±9,56*/**	115,74±12,39 *	72,52±8,23*/**
Холестерин, ммоль/л	4,45±0,14	5,11±0,52*	5,14±0,56*	5,37±0,38*	4,82±0,27*/**
Тригліцериди, ммоль/л	1,30±0,15	1,84±0,14*	1,62±0,23	1,72±0,23*	1,34±0,12*/**
ГВ, ммоль/л	1,10±0,17	0,92±0,12	0,98±0,11	0,88±0,09*	1,11±0,10**
Каталаза, мкмоль/хв*л	14,72±0,54	12,76±0,73*	14,52±0,87**	11,83±0,75*	14,24±0,82**
ТБК-реакційні продукти, мкмоль/л	11,30±1,27	14,18±2,01*	13,86±0,57	15,23±1,32 *	12,96±1,83

Примітка: ПЗО - практично здорові особи; * - достовірність відмінностей (p<0,05) порівняно з показниками в групі практично здорових людей; ** - достовірність відмінностей (p<0,05) між показниками до і після лікування.

Приклад. Хворий Б, 56 років, медична карта № 2394 стаціонарного хворого, знаходився на стаціонарному лікуванні із діагнозом: хронічний гепатит, змішаної етіології, активний, субкомпенсований. Гепатомегалія з явищами гепатоцелюлярної недостатності II ступеня. Астено-вегетативний синдром. Хворіє 5 років, в анамнезі - зловживання алкогольними напоями, періодичний вплив токсинів побутового та сільськогосподарського походження, порушення режиму та якості харчування. Був прийнятий зі скаргами: біль в правому підребер'ї давлячого характеру помірної інтенсивності, нудота, періодичне блювання, яке не приносить полегшення, задишка, серцебиття, періодичні перебої в роботі серця, втрата апетиту, загальна слабкість. Під час об'єктивного обстеження: шкіра блідо-рожевого кольору, наявні телеангіоектазії, живіт болючий при пальпації у правому підребер'ї, нижній край печінки виступає на 3 см з-під краю правої реберної дуги, селезінка - не пальпується, ЧСС - 94/хв, АТ-130/80 мм.рт.ст., серцеві тони ослаблені. Над легеньми вислуховується везикулярне дихання. Під час проведення ультразвукового дослідження печінки виявлено: розмір по середньо-ключичній лінії - 167 мм, розмір по серединній лінії - 78 мм, контури рівні, капсула диференціюється, паренхіма середньозерниста, структура однорідна, ехогенність підвищена, хід судин звичайний. На електрокардіограмі виявлені помірні зміни в міокарді. Проведені біохімічні дослідження: вміст загального білірубину та його фракцій, альбуміну в межах норми, помірне підвищення активності АлАТ (205 Од/л), АсАТ (232 Од/л), ЛДГ (заг.) (667 Од/л), ГГТП (110 Од/л). Аналіз показників про- та антиоксидантної системи встановив зниження вмісту відновленого глутатіону (0,87 ммоль/л) та зменшення активності каталази (11,52 мкмоль/хв*л) та збільшення рівня реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реакційні продукти) (15,12 мкмсл/л). Призначене стандартне лікування із додатковим включенням препарату Квертин (кверцетин) (ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") у дозі 40 мг (1 таблетка) тричі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 14 днів. Пацієнт відзначав більш раннє покращення самопочуття, зменшення загальної слабкості та відчуття важкості у правому підребер'ї, зменшення задишки, серцебиття, рідшими стали перебої в роботі серця, об'єктивно збільшувалась толерантність до фізичного

навантаження. Лабораторно відзначали зменшення активності АлАТ (96 Од/л), АсАТ (60 Од/л), ЛДГ (заг.) (447 Од/л), ГГТП (45 Од/л), зростала концентрація відновленого глутатіону (1,15 ммоль/л), активність каталази (14,24 мкмоль/хв*л), зменшувався вміст ТБК-реакційних продуктів (12,83 мкмоль/л) у крові.

5 Враховуючи патофізіологічні механізми виникнення, особливості клініки та перебігу хронічного гепатиту, розвитку ушкоджень серцево-судинної системи у таких хворих та зважаючи на все ж підвищену активність маркерів цитолізу та холестази у крові обстежених хворих, які додатково до базової терапії приймали квертин, після завершення стаціонарного етапу лікування, доцільно на амбулаторно-поліклінічному етапі у комплексній терапії таких пацієнтів

10 продовжити застосування квертину в зазначеному дозуванні ще впродовж 4-6 тижнів.
Технічний результат: запропонований спосіб лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження із ураженням серцево-судинної системи дозволяє зменшити прояви цитолітичного та холестатичного синдромів, відновити антиоксидантний захист організму, покращити метаболічні зміни, які виникли в ушкодженному міокарді та печінці.

15

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на хронічний гепатит невірусного походження із ураженнями серцево-судинної системи, що включає проведення базисної терапії, який **відрізняється** тим, що

20 додатково призначають кверцетин у дозі 40 мг тричі на день за 30 хвилин до прийому їжі впродовж 6-8 тижнів.

Комп'ютерна верстка В. 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