



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109281** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/00

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 00556	(72) Винахідник(и): Склярів Євген Якович (UA), Склярова Олена Євгенівна (UA), Мбаркі Махер (TN), Вергун Андрій Романович (UA)
(22) Дата подання заявки: 25.01.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2016, Бюл.№ 16	(73) Власник(и): ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ АСПІРИН-ІНДУКОВАНОЇ ГАСТРОПАТІЇ З ЗАСТОСУВАННЯМ ГАСТРОЦИТОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб лікування аспірин-індукованої гастропатії з застосуванням гастроцитопротективної терапії, що включає застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу та гастроцитопротектора ребаміпіду, причому у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) лікування здійснюють шляхом відміни АСК (аспірину) та застосування комплексної терапії з використанням інфузій тівортіну, антиагреганта клопідогрелю, первинного комплексу гастроцитопротективної терапії інгібітором протонної помпи пантопразолом та гастроцитопротектором ребаміпідом з послідовною подальшою корекцією добових доз.

UA 109281 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме терапії, гастроентерології, і може бути використана для комплексного лікування аспірин-індукованої гастропатії з застосуванням гастроцитопротективної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця.

Важливою проблемою у сучасній терапії, зокрема гастроентерології, є виникнення гастропатій, які розвиваються під впливом прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) - НПЗП-гастропатій. У хворих на ішемічну хворобу серця нерідко з антиагрегантною метою застосовується ацетилсаліцилова кислота (аспірин), яка внаслідок тривалого прийому може спричиняти ерозивні зміни у шлунку та диспепсичні розлади, що можна виділити, як окрему групу гастропатій - АСК-гастропатії або аспірин-індуковані гастропатії. НПЗП-гастропатії, зокрема і аспірин-індуковані, можуть бути як поєднані з *H. Pylori* інфекцією, так і існувати як самостійні, незалежні клінічні варіанти. Клінічні варіанти НПЗП-гастропатій та аспірин-індукованої гастропатії нерідко супроводжуються появою ерозій та виразок на слизовій оболонці травного каналу. Профілактичні заходи щодо цієї патології висвітлено, зокрема, у патенті України [Патент України на корисну модель №43359, МПК: А61К 36/00; опубл. 15.12.2005].

НПЗП негативно впливають на моторику шлунково-кишкового тракту, зокрема АСК здатна посилювати шлункову секрецію, що асоційовано зі зменшенням продукції простагландинів слизовою оболонкою, які відіграють важливу роль у механізмі регуляції вироблення соляної кислоти і пепсину [Stupnicki T. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms un rheumatic patients / T.Stupnicki, K.Dietrich, P.Gonzalez-Carro // Digestion. - 2003. - Vol. 68. - № 4. - P. 198-208]. На даний час основна увага приділяється пошукам підвищення ефективності терапії з максимальною ефективністю та довготривалим підтриманням рН в порожнині шлунка більше 4,0 за допомогою інгібіторів протонної помпи для покращення виразкових дефектів [M.J. Blazer et al., 2008].

Порушення співвідношення факторів агресії і захисту, зокрема внаслідок вживання АСК (аспірину, навіть у низьких дозах за умов тривалого прийому) в кардіологічних хворих, зокрема у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), стабільну стенокардію, спричиняє ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки та 12-палої кишки, які асоціюються з високим ризиком шлунково-кишкових кровотеч та безпосередньо детермінуються як прийомом антиагрегантної терапії АСК, так і лікуванням інтеркурентної патології [Каратеев А.Е. Развитие и рецидивирование язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты: влияние стандартных факторов риска / А.Е. Каратеев, В.А. Насонов // Тер. архив. - 2008 - №5. - С.62-66].

Відомий спосіб лікування НПЗП-гастропатій (з ендоскопічною оцінкою стану слизової оболонки у різних відділах шлунка), що включає медикаментозний вплив пантопразолом, як інгібітором синтезу соляної кислоти, двічі на добу у дозі по 40 мг впродовж 14 діб та ребаміпідом, як гастроцитопротектором, що стимулює захисні властивості слизової, зокрема простагландини, кровообіг слизової, проліферацію клітин і факторів резистентності слизової оболонки шлунка, у дозі по 100 мг, тричі на добу протягом 14 діб, а надалі передбачає прийом 100 мг/добу ребаміпіду впродовж 1 місяця [Патент України на корисну модель №67863, МПК А61К 31/00; опубл. 12.03.2012, бюл.№5]. Недоліком вищенаведеного способу-прототипу є неврахування морфологічних та патогенетичних особливостей АСК-індукованих гастропатій як варіантів клінічного перебігу гастропатії при наявності коморбідної патології у хворих, що детермінує пролонговане застосування (пролонгаційну терапію з поетапною корекцією доз) у комплексному лікуванні гастроцитопротективної терапії у хворих з ІХС та здійснення інших терапевтичних заходів щодо лікування ішемічної хвороби.

Вказані недоліки адекватно усуваються запропонованою корисною моделлю.

В основу корисної моделі поставлено задачу комплексного лікування аспірин-індукованої гастропатії з застосуванням гастроцитопротективної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця шляхом відміни АСК (аспірину) та застосування комплексної терапії з використанням інфузій тівортину, антиагреганта клопідогрелю, інгібітора протонної помпи пантопразолу та гастроцитопротектора ребаміпіду з послідовною корекцією добових доз.

Поставлену задачу вирішують тим, що у способі лікування аспірин-індукованої гастропатії з застосуванням гастроцитопротективної терапії, що включає застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу та гастроцитопротектора ребаміпіду, згідно з корисною моделлю, у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) лікування здійснюють шляхом відміни АСК (аспірину) та застосування комплексної терапії з використанням інфузій тівортину, антиагреганта клопідогрелю, первинного комплексу гастроцитопротективної терапії інгібітором протонної помпи пантопразолом та гастроцитопротектором ребаміпідом з послідовною подальшою корекцією добових доз.

Поставлену задачу вирішують також тим, що лікування аспірин-індукованої гастропатії у хворих на ІХС здійснюють з виключенням прийому АСК, обідніми довенними інфузіями тівортину (100 мл 1 раз на день, через день, курсом 5 введень), постійним ранковим прийомом клопідогрелю (75 мг 1 раз після сніданку) та нітратів пролонгованої дії, протягом 10 днів здійснюють з застосуванням інгібітора протонної помпи пантопразолу у добовій дозі 40 мг (20 мг двічі на день за 30 хв перед вживанням їжі) та гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 300 мг (100 мг 3 рази на добу).

Поставлену задачу вирішують також тим, що після застосування первинного 10-денного комплексу лікування на фоні симптоматичного застосування нітратів проводять подальше застосування пантопразолу та ребаміпіду зі зменшенням їх добових доз: подальший прийом інгібітора протонної помпи пантопразолу у добовій дозі 20 мг (20 мг 1 раз на день за 30 хв перед вживанням їжі) та гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 200 мг (100 мг 2 рази на добу) протягом наступних 10 днів, з подальшим пролонгаційним прийомом гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 200 мг (100 мг 2 рази на добу) протягом 1 місяця.

Ефективність даного способу реалізується завдяки виключенню АСК з прийому та заміни її клопідогрелем, препаратом з вираженим антиагрегантним ефектом. Інфузійне довенне застосування тівортину також сприяє покращенню реології крові, мікроциркуляції міокарда та має антиішемічну антиангінальну дію. Тівортін є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії, запобігаючи, таким чином, утворенню і розвитку атеросклеротичних бляшок, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації й міграції гладких м'язів судинної стінки. Тівортін пригнічує також синтез асиметричного диметиларгініну - потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу [<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php7icN23530>]. При систематичному прийманні клопідогрелю у стандартній добовій дозі максимальне пригнічення агрегації тромбоцитів становить 40-60 %, що характеризується меншим негативним впливом на слизову оболонку шлунка та більш тривалою антиагрегантною дією (після відміни препарату агрегація тромбоцитів повертається до початкових значень приблизно через 5-7 діб після прийому останньої дози, що відповідає періоду життя тромбоцитів (7-10 діб) [<http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php7icN4113>]. АСК-індуковане зниження бікарбонатів і негативні зміни захисних властивостей поверхневого слизу є прямим показом для тривалого призначення гастроцитопротектора, зокрема ребаміпіду, що адекватно реалізується у запропонованому нами способі. Позитивний ефект при гастропатіях відзначений внаслідок гастроцитопротективних властивостей пантопразолу і ребаміпіду та пригнічення стимульованої секреції НС1 у шлунку, детермінованим 20-денним прийомом пантопразолу.

Спосіб реалізують таким чином. Після проведення комплексу інструментального та біохімічного обстеження функції міокарда у хворих з ішемічною хворобою серця та проведення діагностичної фіброгастродуоденоскопії (ФГДС), уреазного тесту на відсутність (наявність) *H. Pylori*-інфекції, при аспірин-індукованій гастропатії у хворих на ІХС здійснюють виключення з прийому АСК, паралельно з обідніми довенними інфузіями тівортину (препарат вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину; добова доза препарату - 100 мл розчину 1 раз на день, через день курсом 5 введень). Протягом 10 днів здійснюють первинний комплекс гастроцитопротективної терапії з застосуванням інгібітора протонної помпи пантопразолу у добовій дозі 40 мг (1 табл., 20 мг двічі на день за 30 хв перед вживанням їжі) та гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 300 мг (1 табл., 100 мг 3 рази на добу). Проводять комплексне реобстеження з повторним ФГДС-дослідженням стану слизової оболонки шлунка та динаміки морфологічних змін, після чого на фоні продовження ранкового прийому клопідогрелю (1 табл., 75 мг 1 раз після сніданку) та симптоматичного застосування нітратів проводять подальше застосування інгібітора протонної помпи пантопразолу та ребаміпіду зі зменшенням їх добових доз; подальший прийом інгібітора протонної помпи пантопразолу у добовій дозі 20 мг (1 табл., 20 мг 1 раз на день за 30 хв перед сніданком) та гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 200 мг (1 табл., 100 мг 2 рази на добу) протягом наступних 10 днів, з подальшим пролонгаційним прийомом гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 200 мг (100 мг 2 рази на добу) протягом 1 місяця.

Апробацію запропонованого способу здійснено у 2011-2015 р.р. у 65 осіб, віком 52-80 років, хворих на аспірин-індуковану гастропатію з ішемічною хворобою серця (стабільною стенокардією). Середній вік пацієнтів складав 64,1±0,97 років, серед них 37 чоловіків, 28 жінок.

Тривалість попереднього прийому АСК становила в середньому $2,56 \pm 0,14$ р., тобто хворі з НПЗП-гастропатіями у поєднанні з ІХС, стабільною стенокардією мали тривалий анамнез основного захворювання та періодично були прийняті на лікування в терапевтичні та кардіологічні відділення комунальної міської клінічної лікарні швидкої допомоги м. Львова.

Приводом до госпіталізації було погіршення загального стану пацієнтів, що відображалось більшою частотою нападів стенокардії, підвищенням артеріального тиску, пастозністю нижніх кінцівок та появою на них набряків, недостатньою ефективністю лікування основного захворювання та ускладненнями з боку травного каналу, зокрема виявлення залізодефіцитної анемії, а також виникнення у частини пацієнтів больового та диспептичного синдромів на тлі прийому АСК.

Середня тривалість перебування хворих в стаціонарі становила $13,02 \pm 0,12$ днів, залежно від стадії захворювання, наявності ускладнень, супутньої коморбідної патології, ефективності лікування. Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони діагностували у 100 % обстежених пацієнтів, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу - у 17 пацієнтів; у переважної більшості хворих (65-70 %) ерозивно-виразкові ураження перебігали малосимптомно. Больовий симптом спостерігався у пацієнтів з ІХС, стабільною стенокардією, які приймали АСК до 3 місяців. Переважна локалізація болю відмічалася в епігастральній ділянці через 15-20 хвилин після прийому НПЗП, що змушувало хворих приймати антациди або ІПП за рекомендацією гастроентеролога. НПЗП-гастропатія з вираженим больовим і диспептичним синдромом спостерігалася у 32 хворих. У переважної більшості хворих домінуючим був больовий синдром, який проявлявся періодичними болями в епігастральній ділянці через 20-30 хвилин після прийому АСК.

Для верифікації гастродуоденальної патології при прийнятті в стаціонар та після призначеного лікування проводили фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) апаратом Pentax EG-34 JA (Японія). Звертали увагу на наявність гіперемії, набряку слизової оболонки (СО), ерозивно-виразкових дефектів, рубцевої деформації цибулини дванадцятипалої кишки (ДІЖ), тонус кардіального сфінктеру і воротаря, наявність гастроезофагеального та дуоденогастрального рефлюксів.

Кислотність шлункового соку визначали шляхом вимірювання в мілілітрах кількості ОД н розчину NaOH, витраченого на нейтралізацію 100 мл шлункового соку в присутності індикаторів: фенолфталеїну і 2,4-диметиламіноазобензолу. Дебіт H^+ -іонів визначали методом рН-метрії шлункового аспірату шляхом титрування шлункового соку 0,1 н розчином NaOH до рН рівним 7,0. Для оцінки ферментовидільної функції шлунка використовували колориметричний спосіб визначення пепсину, який ґрунтується на здатності поліпептидів білка давати біуретову реакцію в лужному середовищі. Вивчали дебіт H^+ -іонів та загальну кислотність, об'ємну секрецію пепсину, N-ацетилнейрамінових кислот (NANA) шлункового соку та нерозчинного слизу та їх співвідношення.

ФГДС та дослідження компонентів базального шлункового вмісту виконували двічі - при надходженні в клініку та після виписки з стаціонару. Результати ФГДС показали, що головною ендоскопічною ознакою НПЗП-гастропатій на перший план виступали явища гіперемії антрального відділу шлунка. Ерозивні ураження СО знаходили у 48 хворих, виразки шлунка та дванадцятипалої кишки - у 14 пацієнтів. Рефлюкс-езофагіт та гостро-езофагеальну рефлексну хворобу (ГЕРХ) діагностували у 28 хворих. Гіперемія антрального відділу шлунка достовірно частіше зустрічалася, ніж ерозії ($p < 0,05$) та виразки ($p < 0,001$). Натомість ерозії виявлялись достовірно частіше, ніж виразки ($p < 0,001$). Явища бульбиту відмічено у третини пацієнтів.

За кореляційним критерієм Пірсона, сильні взаємозв'язки зафіксовані між дебітом H^+ -іонів та загальною кислотністю ($r = 0,72$), зв'язки середньої сили між дебітом H^+ -іонів та об'ємною секрецією ($r = 0,59$), між пепсином та об'ємною секрецією ($r = 0,60$), між N-ацетилнейраміновими кислотами (NANA) шлункового соку та NANA нерозчинного слизу ($r = 0,57$). Включення ребаміпіду до стандартної терапії з пантопразолом призводило до зростання концентрації NANA у шлунковому соку на 40,0 % ($p < 0,01$) та в нерозчинному слизу на 50,5 % ($p < 0,01$), що сприяло кращому загоєнню дефектів СО. Аналогічні корелятивні зв'язки зафіксовані між дебітом H^+ -іонів та NANA шлункового соку ($r = -0,50$) і NANA нерозчинного слизу ($r = -0,54$). Після проведеного лікування пантопразолом відзначалися сильні корелятивні зв'язки між дебітом H^+ -іонів та загальною кислотністю ($r = 0,78$).

Перевагою призначення комбінації пантопразолу та ребаміпіду було стимулювання мукоїдної секреції на 40,0 % у шлунковому секреті та на 55,2 % у нерозчинному слизу на тлі гальмування кислої секреції на 83,9 % ($p < 0,01$) і об'ємної секреції на 55,6 % ($p < 0,01$) у порівнянні зі стандартною терапією, що сприяло покращенню лікування гастропатій у порівнянні зі стандартними схемами лікування.

Вивчали рівень ендogenous PGE2 в сироватці крові у пацієнтів та впродовж 6 місяців після проведення комплексної терапії. Вміст ендogenous PGE2 у сироватці крові визначали імуноферментним методом PGE2 Immunoassay R&D Systems. Результати дослідження показали, що рівень ендogenous PGE2 в стадії загострення ерозій та виразок істотно зменшувався (р<0,01) порівняно з концентрацією PGE2 у пацієнтів в стадії стійкої ремісії. Епітелізація супроводжувалась істотним зростанням вмісту PGE2 в сироватці крові (р<0,01). У пацієнтів з ерозіями, які приймали ІПП 4-6 місяців тому, вміст PGE2 істотно не відрізнявся від значень норми (р>0,05), однак у порівнянні з величинами PGE2 після лікування був значно нижчим з подальшою тенденцією до зниження. Разом з тим, епітелізація ерозій і виразок проходила на фоні впливу таких несприятливих факторів, як наявність у значної кількості пацієнтів ознак антрального гастриту, езофагіту, бульбіту, дуоденогастрального рефлюксу. Порівняння ендоскопічної картини СО гастродуоденальної зони у пацієнтів після проведення основної терапії показало, що загоювання ерозій та дефектів СО відбувалося нерівномірно та залежало від діаметра ушкоджень слизової, вираженості набряку та гіперемії.

Ефективність лікування гастропатії, у вигляді зменшення вогнищ гіперемії та загострення ерозій, стверджено повторною ФГДС. Констатовано підвищення ефективності лікування з відмінним результатом (повним швидким загостренням ерозій) у 26 хворих, добрим - у 34 та задовільним - у інших 5 пацієнтів з аспірин-індукованою гастропатією у поєднанні з ішемічною хворобою серця (стабільною стенокардією) при призначенні пантопризолу та ребаміпіду в запропонованій нами схемі, що детермінує можливість впровадження у практику лікарів загальної практики, терапевтів, гастроентерологів обласних (міських, районних) лікарень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування аспірин-індукованої гастропатії з застосуванням гастроцитопротективної терапії, що включає застосування інгібітора протонної помпи пантопризолу та гастроцитопротектора ребаміпіду, який **відрізняється** тим, що у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) лікування здійснюють шляхом відміни АСК (аспірину) та застосування комплексної терапії з використанням інфузій тівортину, антиагреганта клопидогрелю, первинного комплексу гастроцитопротективної терапії інгібітором протонної помпи пантопризолом та гастроцитопротектором ребаміпідом з послідовною подальшою корекцією добових доз.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікування аспірин-індукованої гастропатії у хворих на ІХС здійснюють з виключенням прийому АСК, обідніми довенними інфузіями тівортину (100 мл 1 раз на день, через день, курсом 5 введення), постійним ранковим прийомом клопидогрелю (75 мг 1 раз після сніданку) та нітратів пролонгованої дії, протягом 10 днів здійснюють з застосуванням інгібітора протонної помпи пантопризолу у добовій дозі 40 мг (20 мг двічі на день за 30 хв перед вживанням їжі) та гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 300 мг (100 мг 3 рази на добу).

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що після застосування первинного 10-денного комплексу лікування на фоні симптоматичного застосування нітратів проводять подальше застосування пантопризолу та ребаміпіду зі зменшенням їх добових доз: подальший прийом інгібітора протонної помпи пантопризолу у добовій дозі 20 мг (20 мг 1 раз на день за 30 хв перед вживанням їжі) та гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 200 мг (100 мг 2 рази на добу) протягом наступних 10 днів, з подальшим пролонгаційним прийомом гастроцитопротектора ребаміпіду у добовій дозі 200 мг (100 мг 2 рази на добу) протягом 1 місяця.

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