



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109813** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

A61K 38/43 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 02036**

(22) Дата подання заявки: **02.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.09.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.09.2016, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

Урсул Ольга Олексіївна (UA),

Хухліна Оксана Святославівна (UA)

(73) Власник(и):

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ

ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ

ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ",

пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень на фоні хронічного панкреатиту включає використання стандартної терапії ХОЗЛ та призначення протеолітичного ферментного препарату. При цьому використовують стандартну терапію ХОЗЛ у поєднанні із ХП та призначають протеолітичний ферментний препарат сератіопептидазу і антиоксидантний препарат глутатіон відновлений (гепавал) протягом місяця від початку лікування та стандартної терапії ХОЗЛ у поєднанні з ХП.

UA 109813 U

Корисна модель належить до галузі внутрішньої медицини, а саме до пульмонології та гастроентерології, і може бути використана для лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) із супутнім хронічним панкреатитом (ХП).

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. Найбільший метааналіз, який оцінює поширеність ХОЗЛ у країнах Європи, показав, що на цю недугу страждають більш ніж 44 млн. осіб, тобто близько 7,4 % усього населення Європи. Якщо 1990 р. ХОЗЛ посідав 5-те місце у світі серед провідних причин смертності, то 2012 р. - уже 4-те і за прогнозами до 2020 р. посідає 3-тє місце. Реальна поширеність ХОЗЛ у нашій країні становить не менше 3,5-4,2 % дорослого населення. Системне запалення, яке виникає при ХОЗЛ, розглядається як фактор ризику маніфестації різних захворювань внутрішніх органів, серед яких певне місце відведено хронічному панкреатиту (ХП). За даними центру статистики МОЗ України, поширеність захворювань підшлункової залози за 2006-2010 рр. зросла на 21,3 % та у 2010 р. досягла рівня 2311,3 на 100 тис. дорослого населення (12,3 % від усіх захворювань органів травлення).

За даними більшості наукових джерел, в основі патогенезу ХОЗЛ та ХП поставлено ряд спільних ланок взаємообтяження: 1) фонові ваготонія, яка визначає схильність до бронхоспазму, дискритії, гіперсекреції бронхіального секрету, шлункового соку та секрету підшлункової залози (ПЗ) і, одночасно, до спазму сфінктера Одді, що є чинником ризику розвитку протокової гіпертензії, внутрішньопротокової активації ферментів та рецидивування загострень ХП; 2) синдром мальдігестії та мальабсорбції внаслідок зовнішньосекреторної недостатності ПЗ при ХП призводять до всмоктування недорозщеплених продуктів травлення: тобто всмоктування здійснюється не у вигляді амінокислот, а у вигляді поліпептидів, які мають антигенну структуру, що сприяє сенсibiliзації та посиленню бронхообструктивного синдрому (БОС); 3) запалення слизової оболонки (СО) бронхів при ХОЗЛ активує оксидативний та нітрозитивний стрес із генерацією великої кількості активних форм кисню (АФК) та нітрогену, що призводить до апоптозу епітелію бронхів та ацинарного епітелію, посилює цитокіновий дисбаланс, призводить до персистування запалення у тканині ПЗ, а продукт вільнорадикального окиснення пероксинітрит є надзвичайно панкреотоксичною сполукою, підвищує проникність капілярів, сприяє прогресуванню запального набряку ПЗ; 4) гіпоксія, респіраторний ацидоз при ХОЗЛ на фоні ХП активує систему тканинних фіброblastів з гіперпродукцією компонентів сполучної тканини (колагену, еластину, протеогліканів), прогресуванням пневмосклерозу та фіброзування тканини ПЗ; 5) рядом досліджень доведено пригнічення активності колагеназ, тканинних металопротеїназ у хворих на ХОЗЛ, що також сприяє швидкому дозріванню новоутвореного колагену та зниженню його гідролізу із підвищеним відкладанням його як у легенях, так і у ПЗ; 6) просякання фібрину, який утворюється з фібриногену, у тканину легень та його накопичення в просвіті альвеол інактивує сурфактант в альвеолах, сприяє спаданню альвеол, розвитку мукоциліарної недостатності та поглибленню дифузійно-перфузійних порушень при ХОЗЛ; 7) протеїназо-інгібіторний дисбаланс активує калікреїн-кінінову систему, що сприяє активації прокоагулянтів та формуванню гіперкоагуляційного синдрому, порушенню текучості крові, мікроциркуляції в легенях та гіпертензії малого кола кровообігу, утворенню мікротромбів, порушенню перфузії ПЗ.

Враховуючи вищеописані патогенетичні механізми, комплексне лікування хворих з ХОЗЛ та ХП має бути направлене на зменшення інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресів, а також протеїназо-інгібіторного дисбалансу.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень (Пат. № 25545 UA МПК А61К9/72, Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень / Гольденберг Ю.М., заяв. № u200703996 від 11.04.2007, опубл. 10.08.2007, бюл. № 12), в якому використовують стандартну терапію ХОЗЛ та вобензим як протеолітичний фермент, причому вобензим застосовують дозою по 12-18 драже на добу протягом одного місяця.

Недоліком найближчого аналогу є відсутність врахування супутньої патології, а саме поєднаного перебігу ХОЗЛ та ХП, а також розвиток оксидативного стресу.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень на фоні хронічного панкреатиту шляхом використання стандартної терапії ХОЗЛ у поєднанні із ХП та призначення протеолітичного ферментного препарату сератіопептидази і антиоксидантного препарату глутатіону відновленого (гепавалу).

Спільними ознаками найближчого аналогу та корисної моделі є використання стандартної терапії ХОЗЛ та призначення протеолітичного ферментного препарату.

Відмінною ознакою корисної моделі від найближчого аналогу є використання стандартної терапії ХОЗЛ у поєднанні із ХП та призначення протеолітичного ферментного препарату

сератіопептидази у дозі 10 мг 3 рази на добу і антиоксидантного препарату глутатіону відновленого (гепавалу) дозою 250 мг 2 рази на добу протягом місяця від початку лікування та стандартної терапії ХОЗЛ у поєднанні з ХП.

Визначення термінів, які використовуються в описі корисної моделі: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, сератіопептидаза, глутатіон відновлений, стандартна терапія ХОЗЛ у поєднанні із ХП.

Теоретичні передумови здійснення способу, що заявляється.

Сучасна клінічна практика базується на комплексному підході до терапії ХОЗЛ та ХП. Призначення препаратів, що мають не тільки симптом-модифікуючий ефект, а й протео-, фібринолітичну, протизапальну, антиоксидантну дію. До засобів із такою політропною дією можна віднести ферментний препарат сератіопептидаза. Протеолітичні ферменти забезпечують надійне гальмування запалення у результаті притаманної їм протео- та фібринолітичної дії шляхом гідролітичного розщеплення пептидних зв'язків, що реалізується у вигляді розчинення мікротромбів та фібринових агрегатів в ураженій ділянці, покращення кровопостачання, оксигенації та відновлення клітин у тканинах. Внаслідок зазначених механізмів зменшується набряк та больовий синдром. Протеолітичні ферменти стимулюють макрофагальну систему і зменшують інтенсивність запалення за рахунок гідролізу високомолекулярних токсичних сполук та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які групуються в місці пошкодження, таким чином здійснюючи адекватний дренаж та відновлюючи нормальну мікроциркуляцію в тканинах. Ензимотерапія сприяє зменшенню кількості протеїнових рецепторів на поверхні імунних клітин, за рахунок чого гальмується їх подальший несприятливий вплив на тканину. Упродовж останніх 40 років у лікуванні багатьох захворювань використовують протеолітичний фермент - сератіопептидазу (С). У природі цей фермент утворюється в кишечнику шовкопряда і використовується ним для утворення отвору в коконі при дозріванні метелика. Сератіопептидаза - білковий протеолітичний фермент, виділений з непатогенної ентеробактерії *Serratia E15*, має фібринолітичну, протизапальну та протинабрякову дію. Сератіопептидаза зв'язується у співвідношенні 1:1 з α 2-макроглобуліном крові, який маскує її антигенність, але зберігає її ферментативну активність. Проведені дослідження ефективності С у пацієнтів з різноманітною патологією внутрішніх органів вказують на наступні механізми зниження активності запального процесу: підсилений гідроліз біологічно активних речовин - медіаторів запалення (брадікініну, гістаміну, серотоніну) із зменшенням дилатації капілярів та регуляція їх проникності; С блокує інгібітори плазміну і таким чином сприяє реалізації фібринолітичної активності останнього, розщеплює мікротромби фібрину, попереджає закупорку капілярів і сприяє розсмоктуванню ексудату, зменшенню набряку і відновленню мікроциркуляції; С зменшує інтенсивність больового синдрому за допомогою блокади вивільнення больових амінів: брадікініну в ділянці запалення і зменшення подразнення нервових закінчень; підвищує концентрацію антибіотиків у ділянці запалення; С гальмує утворення бактерією або вірусом "біоплівки", у результаті чого знижує резистентність вогнища запалення до антибіотиків; розщеплює складні елементи харкотиння, зменшує в'язкість секрету, полегшує відхаркування, що сприяє кращій проникності антибіотиків у зону запалення; завдяки протеолітичному ефекту С розщеплює некротизовані тканини, кров'яні згустки, сприяє посиленню регенерації тканин.

Результати перорального застосування сератіопептидази у пацієнтів з хронічною бронхолегеневою патологією дозволили S. Shamura та співавт. (1983) зробити висновок, що сератіопептидаза здійснює клінічно значимий муколітичний вплив за рахунок прямого впливу на молекулярну структуру мокротиння, а саме руйнування зв'язків між її елементами.

Незважаючи на вивчену ефективність сератіопептидази, дані щодо ефективності застосування у пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП відсутні.

Відомою є стандартна терапія ХОЗЛ згідно з протоколом, яка включає в себе β 2-адреностимулятори, М-холіноблокатори, глюкокортикостероїди, антибактеріальні препарати, муколітики.

Як антиоксидант використовуємо препарат гепавал. У нормі утворення вільних радикалів проходить під час біохімічних реакцій організму безперервно. У низьких та середніх концентраціях вони беруть участь в метаболічних процесах у клітинах, у високих концентраціях провокують окислювальну модифікацію клітинних компонентів, таких як ліпіди, білки та ДНК. Коли рівновага між оксидантами та протиоксидантами зміщується на користь оксидантів, виникає оксидативний стрес, що є універсальним механізмом клітинного пошкодження і робить свій внесок у розвиток багатьох патологічних станів, зокрема до виникнення та прогресування хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту. Антиоксиданти здатні нейтралізувати молекули з високим окислювальним потенціалом. В організмі існує

декілька рівнів антиоксидантного захисту, які послідовно відновлюють активні форми кисню (вільні радикали), продукти пероксидного окиснення ліпідів та білків. Основним внутрішньоклітинним антиоксидантом є глутатіон. Крім того глутатіон відновлює також інші антиоксиданти (вітамін С та Е), а також діє як імунomodulatory, приймаючи участь в активації натуральних кіллерів (NE-клітин) та Т-лімфоцитів. При надлишковій продукції вільних радикалів виникає різке зниження запасів відновленого глутатіону. Як показали дослідження за участі здорових добровольців, після перорального прийому синтетичного глутатіону відновленого в дозі 15 мг/кг маси тіла рівень глутатіону в плазмі крові підвищується в 1,5-10 раз відносно вихідного рівня, пік концентрації виникає через 1 год. після прийому. Тому екзогенний глутатіон може замінювати дефіцит внутрішнього глутатіону при різних патологічних станах, які супроводжуються активацією оксидативного стресу.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Хворим на ХОЗЛ із супровідним ХП призначають стандартну терапію ХОЗЛ у поєднанні із ХП згідно з протоколом, яка включає в себе дієту № 5, тіотропію бромід (18 мкг 1 раз на добу в формі ДШ „Handihaler“) для усунення бронхообструктивного синдрому (БОС), креон 25 тис. ОД двічі на добу для усунення больового синдрому та заміщення функціональної активності підшлункової залози, мебеверину гідрохлорид (200 мг 2 рази на добу) зі спазмолітичною метою для усунення протокової гіпертензії, як причини больового синдрому, також призначають ферментний препарат сератіопептидазу у дозі 10 мг 3 рази на добу і додатково до нього призначають антиоксидантний препарат - глутатіон відновлений (гепавал) дозою 250 мг 2 рази на добу протягом одного місяця від початку лікування та стандартної терапії ХОЗЛ у поєднанні з ХП.

Приклади використання корисної моделі.

Комплексне лікування проводилося 60 хворим на ХОЗЛ із супровідним ХП. Для проведення дослідження хворих було поділено на дві групи: першу групу (30 хворих) лікували за допомогою запропонованого способу, другу групу (30 хворих) лікували за допомогою найближчого аналогу.

Порівняльний аналіз основних клініко-лабораторних показників та показників пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків у динаміці лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХП з використанням запропонованого способу виявив вірогідне зростання вмісту глутатіону відновленого та нормалізацію вмісту показників оксидативного стресу (малонового альдегіду, дієнових кон'югатів та ізолюованих подвійних зв'язків), що є прогностично позитивною ознакою, яка клінічно проявляється у зменшенні метеоризму, симптому відрижки, експіраторної задишки при фізичному навантаженні, усунення больового синдрому, диспепсії, кашлю на 4-5 день від початку лікування, що не спостерігається при лікуванні пацієнтів за допомогою найближчого аналогу.

Конкретний приклад використання корисної моделі в клінічній практиці.

Приклад. Хворий Т., 56 років. Клінічний діагноз: Хронічне обструктивне захворювання легень 2 В ст., фаза загострення. Дифузний пневмосклероз. ЛН1. Хронічний панкреатит, больова форма, рецидивуючий перебіг, середньої важкості, із помірно вираженою ЗСНПЗ, фаза загострення.

При госпіталізації виказував скарги на експіраторну задишку при помірному фізичному навантаженні, кашель із важким виділенням помірної кількості слизового мокротиння, напади задишки 1-2 рази на добу, біль у епігастрії та лівому підребер'ї, який з'являється при вживанні жирної, смаженої їжі, метеоризм. З анамнезу відомо, що хворіє біля 15 років, курить біля 20 років. Лікувався амбулаторно сальбутамолом 1-2 інгаляції 3-4 рази на добу. При об'єктивному обстеженні частота дихальних рухів 22 за хвилину, аускультативно дихання ослаблене, везикулярне з подовженим видихом, сухі, свистячі хрипи на всьому протязі легень. Живіт при пальпації м'який, болючий в епігастрії та лівому підребер'ї, дещо здутий. АТ 120/80 мм рт. ст. ЧСС 92 за хвилину. Тони серця звучні, ритмічні, акцент 2 тону над легеневи́м стовбуром. Пульс 92 за хвилину, ритмічний, задовільного наповнення. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряки відсутні.

Результати лабораторного обстеження: гемоглобін - 156 г/л, еритроцити - $4,0 \times 10^{12}$ /л, колірний показник - 0,97, тромбоцити - 264×10^9 /л, лейкоцити - $7,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні лейкоцити - 1 %, сегментоядерні лейкоцити - 74 %, еозинофіли - 3 %, базофіли - 0 %. лімфоцити - 17 %, моноцити - 5 %, ШОЕ - 19 мм/год., фібриноген - 4,5 г/л, сечовина - 4,5 ммоль/л, креатинін - 80 мкмоль/л, загальний білок - 71 г/л, Загальний аналіз сечі: жовта, прозора, питома вага 1020, білок, цукор не виявлений, лейкоцити 5-4 у полі зору, епітелій перехідний 4-5 екземпляра у полі зору, циліндри не виявлені, кристали оксалатів небагато, швидкість клубочкової фільтрації 96 мл/хв. При рентгенологічному дослідженні - легене́ві поля підвищеної прозорості, високе стояння верхівок легень, корені легень структурні, розширені, легене́вий малюнок посилений,

низьке стояння купола діафрагми. Спірографічні показники, що відображають функцію зовнішнього дихання (ФЗД) відповідають 2 ст. ХОЗЛ, зниження ОФВ1 на рівні 66,3 % від належних величин, а також має місце синдром стійкої генералізованої бронхообструкції. За даними УЗД підшлункової залози - набряк підшлункової залози та розширення Вірсунгової протоки. Кількість балів за шкалою мМКД<2, за шкалою ТОХ<10.

З приводу цього було призначено запропонований спосіб лікування. Відмічалось покращення самопочуття, усунення больового синдрому, диспепсії, кашлю на 4-5 день від початку лікування, зменшилася частота метеоризму, інтенсивність задишки при фізичному навантаженні. Показники УЗД ПЗ зокрема на 15 день лікування не відрізнялися від нормативних із нормалізацією структури паренхіми та прохідності протокової системи. Також спостерігалось збільшення ОФВ1 після лікування на 17,5 %. Зростання вмісту глутатіону відновленого та нормалізацією показників оксидативного стресу (малонового альдегіду та ізолюваних подвійних зв'язків, $p<0,05$). Частота дихання зменшилася до 16-17 за хвилину на 4-5 день лікування.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє поліпшити перебіг ХОЗЛ із супровідним ХП, стабілізувати показники функції зовнішнього дихання, призводить до покращення тканинного дихання, активації про- та антиоксидантних механізмів адаптації, нормалізації показників центральної та периферичної гемодинаміки, зменшує прогресування та подовжує тривалість періоду ремісії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічного обструктивного захворювання легень на фоні хронічного панкреатиту, що включає використання стандартної терапії ХОЗЛ та призначення протеолітичного ферментного препарату, який **відрізняється** тим, що використовують стандартну терапію ХОЗЛ у поєднанні із ХП та призначають протеолітичний ферментний препарат сератіопептидазу в дозі 10 мг 3 рази на добу і антиоксидантний препарат глутатіон відновлений (гепавал) дозою 250 мг 2 рази на добу протягом місяця від початку лікування та стандартної терапії ХОЗЛ у поєднанні з ХП.

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