



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **89489** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 12521	(72) Винахідник(и):	Мандрик Ольга Євгенівна (UA), Хухліна Оксана Святославівна (UA), Антонів Альона Андріївна (UA)
(22) Дата подання заявки:	25.10.2013	(73) Власник(и):	БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.04.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2014, Бюл.№ 8		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ КОМОРБІДНИМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним метаболічним синдромом шляхом призначення комплексного етіопатогенетичного лікування. Як гепатопротекторний препарат призначають гепадиф, для усунення проявів метаболічного синдрому призначають метформін, а як гіполіпідемічний посередник - езетиміб.

U
UA 89489

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до внутрішньої медицини, та може бути використана для комплексного лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом.

Проблема поєднаної патології внутрішніх органів є однією з найбільш актуальних у внутрішній медицині тому, що від 25,6 до 41,7 % хронічної соматичної патології характеризується коморбідністю, яка негативно впливає як на клінічний перебіг, так і на прогноз таких захворювань. Актуальність дослідження коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у хворих на ожиріння полягає у каскаді реакцій взаємообтяження, які призводять до прогресування усіх захворювань. На тлі ожиріння прогресує метаболічний синдром (МС) із метаболічною інтоксикацією (оксидативний стрес), істотною дис- та гіперліпідемією та накопиченням насичених жирів в печінковій паренхімі, що активує систему прозапальних цитокінів із прискоренням апоптозу клітин, формуванням асептичного запалення, некрозу гепатоцитів, а також активної реакції сполучної тканини із розвитком перичелюлярного, перисинуоїдального, централобулярного фіброзу печінки.

Метаболічний синдром - це стан, що уособлює одну з найбільш пріоритетних і соціально значущих проблем медицини, у даний час привертає пильну увагу широкого кола фахівців у всьому світі: ендокринологів, кардіологів, гастроентерологів, терапевтів та сімейних лікарів. Це зумовлено, у першу чергу, високою поширеністю даного синдрому, який в деяких країнах, у тому числі й Україні, набуває характеру епідемії, досягаючи $\geq 25-35$ % серед дорослого населення (Villanova N. et al., 2005; Соколова Л.К., 2010).

Водночас МС має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є оборотним, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зменшення вираженості основних його проявів, з іншого - він передуює виникненню цукрового діабету 2-го типу та таких захворювань, як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт, що є нині одними з основних причин смертності населення розвинутих країн.

Слід зазначити, що під час проведення фармакологічної корекції хворих на МС увага більшості лікарів-практиків прикута до вирішення проблем серцево-судинної та ендокринної патології, при цьому патології печінки приділяють значно менше уваги (Маньковский Б.Н., 2005; Драпкина О.М. и соавт., 2010; Соколова Л.К., 2010).

Найбільш близьким аналогом є спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом за допомогою ессенціале Н як гепатопротекторного препарату (Степанов Ю.М., Филиппов Ю.А. Место "Эссенциале Н" в терапии неалкогольных стеатогепатитов // Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 6. - С. 68-72.). Спосіб здійснюють наступним чином: хворому призначають препарат ессенціале Н по 1 капсулі 3 рази в день. Було доведено, що препарат нормалізує метаболізм ліпідів та білків, впливає на дезінтоксикаційну функцію печінки; відновлює та зберігає клітинну структуру печінки і гальмує формування сполучної тканини в печінці.

Основним недоліком ессенціале Н є певна кількість побічних реакцій у вигляді таких клінічних симптомів як запаморочення, підвищена втомлюваність, немотивована слабкість, іноді провокує напади нудоти, блювання, діареї, atopічний дерматит, кропив'янка. Недолік прототипу: за наявності неалкогольного стеатогепатиту та метаболічного синдрому викликає розвиток внутрішньопечінкового холестазу, підвищує ризик ускладнення даної патології.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом призначенням гепадифу, метформіну та езетимібу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування неалкогольного стеатогепатиту із коморбідним метаболічним синдромом застосовують комплексне етіопатогенетичне лікування, згідно з корисною моделлю, як гепатопротекторний препарат гепадиф по 1 капсулі 3 рази в день, додатково призначають для усунення проявів метаболічного синдрому метформін по 500 мг 2 рази на день та езетиміб по 10 мг 1 раз на день - як гіполіпідемічний посередник до одержання клінічного ефекту.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є призначення комплексного етіопатогенетичного лікування коморбідності перебігу неалкогольного стеатогепатиту та метаболічного синдрому. Корисна модель відрізняється тим, що призначають гепатопротектор та додатково препарат метформін з гіполіпідемічним посередником езетимібом.

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Гепадиф - комбінований препарат, ефекти якого зумовлені комплексною дією компонентів, що входять до його складу. Стимулює метаболізм жирів - компонентів окисного перетворення вільних жирних кислот у мітохондріях гепатоцитів, біосинтетичні процеси, запобігає некрозу

гепатоцитів, нормалізує процес проліферації гепатоцитів, систему печінкових ферментів і відновлює нормальну функцію печінки. Наявність аденозину, що є компонентом коензимів, нуклеїнових кислот, забезпечує регуляцію процесів кровотворення. Вітаміни групи В (ціанокобаламін, рибофлавін, піридоксин) регулюють окисно-відновні процеси, беруть участь у білковому, жировому і вуглеводному обміні, в обміні триптофану, метіоніну, цистеїну, глутамінової кислоти. Піридоксин сприяє нормалізації ліпідного обміну. Ціанокобаламін бере участь у процесі трансметилування, переносі водню, утворенні метіоніну, нуклеїнових кислот, холіну, креатину.

Метформін (диметилбігуанід) - протидіабетичний засіб для внутрішнього застосування, який належить до класу бігуанідів. Ефективність метформіну пов'язана із здатністю активної речовини інгібувати глюконеогенез в організмі. Активна речовина гальмує транспорт електронів дихального ланцюга мітохондрій. Це приводить до зменшення концентрації АТФ всередині клітин і стимулюванню гліколізу. Не викликає гіпоглікемічних ефектів, оскільки не активізує продукцію інсуліну.

Езетиміб - гіполіпідемічний засіб, який селективно інгібує абсорбцію холестерину і деякого рослинного стиролу в кишечнику.

Визначення термінів:

Неалкогольна жирова хвороба печінки, або стеатогепатоз - це синдромокомплекс взаємопов'язаних нозологій, складовими якого є: стеатоз печінки, тобто накопичення триацилгліцеридів та жирових включень у печінці понад 5 % її маси. Стеатогепатит - запальна інфільтрація печінки на фоні жирової дистрофії гепатоцитів та фіброз, що можуть сприяти розвитку стеатогенного цирозу печінки. На даний момент залишається актуальним розподіл на стадії розвитку жирового ураження печінки. За міжнародною статистичною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) НАЖХП разом з алкогольною входить до рубрики "Жирова хвороба печінки".

Метаболічний синдром - це комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного і жирового обміну, а також порушень регуляції артеріального тиску і функцій ендотелію, обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність).

Спосіб, що заявляється, здійснюють наступним чином.

Проводять клінічне та параклінічне обстеження хворого. Після цього призначають терапію у вигляді гепадифу, метформілу та езетимібу. Схема призначається постійно. Хворий обстежується комплексно перед початком лікування, після лікування та через 12 тижнів, оглядається кожні 2 тижні.

Суть корисної моделі пояснюється конкретним прикладом.

Приклад. Хворий Г., 56 років. Звернувся зі скаргами на важкість та дискомфорт у правому підбер'ї, здуття живота, загальна слабкість та швидка втомлюваність, неможливість виконання звичного фізичного навантаження, поганий сон, періодичний головний біль та шум у вухах.

Хворіє упродовж 8 років. Періодично лікувався за місцем проживання. Хворому було проведено ряд обстежень, що включало загальні клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові вміст загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) та триацилгліцеролів (ТГ). Комплексне ультразвукографічне дослідження (УСД) виконували на ультразвуковому сканері "AU-4 Idea" (Biomedica, Італія) конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, яке включало УЗД у реальному масштабі часу в В-режимі та імпульсну доплерографію судин черевної порожнини за методикою Г.И. Кунцевич із співавт. Визначали діаметр (D, мм), максимальну систолічну швидкість кровотоку (V_{\max} , см/с), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{\min} , см/с), середню лінійну швидкість кровотоку ($V_{\text{сер}}$, см/с), об'ємну швидкість кровотоку (Q, мл/хв) ворітної, селезінкової, нижньої порожнистої вен, загальної печінкової та селезінкової артерій. Для ворітної вени обчислювали конгестивний індекс (KI) за формулою: $KI = \pi R^2 / V_{\text{сер}}$, де R - радіус судини (см), $V_{\text{сер}}$ - середня лінійна швидкість (см/с). Пероксидну резистентність еритроцитів (ПРЕ) вивчали за методикою за И.О. Григорович, О.С. Мавричева.

Стадію фіброзування печінкової тканини вивчали за допомогою ФіброТесту, ступінь жирової дистрофії печінки вивчали за допомогою СтеатоТесту (BioPredictive, Франція). Стан компонентів сполучної тканини вивчали за вмістом у сироватці крові вільного оксипроліну - за С.С. Тетянець, білковозв'язаного оксипроліну - за М.А. Осадчуком, гексозамінів - за О.Г. Архіповою. Колагенолітичну активність плазми крові досліджували за інтенсивністю лізису азоколу методом імуноферментного аналізу.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан умовно задовільний. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки рожеві. Над легенями дихання везикулярне. Тони серця чисті, ритмічні. Зріст - 182 см, маса тіла - 127 кг, ІМТ - 38,34. Антропометричні маркери абдомінального типу ожиріння:

ОТ - 117 см, °С - 82 см. Співвідношення ОТ/ОС - 1,42. Частота серцевих скорочень (ЧСС) - 78 уд./хв, пульс ритмічний, АТ - 130/80 мм рт. ст. Над легенями везикулярне дихання, акцент ІІ тону над аортою. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок підшкірно-жирового шару, м'який, чутливий при пальпації в правому підребер'ї. Печінка - +4 см з-під краю реберної дуги. Край щільний, заокруглений, болючий при пальпації. Абдомінальне ожиріння і підвищення АТ свідчили про наявність у пацієнта МС.

За даними лабораторного та інструментального обстеження виявлено й інші ознаки МС (тільки патологічні зміни): глюкоза крові - 7,11 ммоль/л; АлАТ - 148 од. (N до 41 од.); АсАТ - 84 од. (N до 37 од.); загальний холестерин - 7,33 ммоль/л; тригліцериди - 2,7 ммоль/л (N до 2,3 ммоль/л); ЛПВЩ - 0,97 ммоль/л (N від 1,45 ммоль/л); ЛПНЩ - 5,37 ммоль/л (N до 2,59 ммоль/л); ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) - 0,99 ммоль/л (N до 1,0 ммоль/л); коефіцієнт атерогенності - 6,56 (N до 3,0);

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. Печінка оглянута повністю з правого підребер'я, у положенні на спині. Розміри: лівої частки: передньо-задній - 82 мм (збільшена); хвостова частка: товщина - 33 мм (збільшена); права частка: передньо-задній - 132 мм (збільшена). Контур печінки рівний, нечіткий, нижній край заокруглений, капсула не змінена. Ехоструктура паренхіми підвищеної ехогенності з нечітким зернистим малюнком, однорідна. Звукопровідність тканини суттєво знижена. Судинний малюнок збіднений. З метою дообстеження печінки було виконано наступні дослідження: глікозильований Нв (Hb A1c) - 7,8 %; індекс НОМА - 2,92 (індекс визначення інсулінорезистентності, N до 2,5); маркери вірусних гепатитів В та С - негативні; ступінь насичення трансферину залізом (діагностика гемохроматозу) - 28 %.

Заключний діагноз: Неалкогольний стеатогепатит, помірна активність, у стадії загострення. Метаболічний синдром. Цукровий діабет 2-го типу, вперше виявлений. Дисліпідемія. З приводу цього була призначена терапія із застосуванням гіпокалорійної дієти, метформін по 500 мг 2 рази на день для усунення проявів МС, гепадиф як гепатопротекторний препарат (по 1 капсулі 3 рази в день), езетиміб по 10 мг 1 раз на день - як гіполіпідемічний посередник упродовж 30 днів. Протягом дослідження випадків побічної дії ліків не було встановлено.

Таблиця

Показники фіброзування та жирової дистрофії печінкової тканини, стану печінкового кровообігу, пероксидної резистентності еритроцитів та кількості тромбоцитів у хворих із поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту, ожиріння у динаміці лікування гепадифом, езетимібом та метформілом (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	Основна група, n=30	
		до	після
FibroTest, у.о.	0,18±0,01	0,33±0,02	0,28±0,01
SteatoTest, у.о.	0,19±0,02	0,46±0,03	0,27±0,02
D в.в., мм.	9,4±0,51	12,5±0,34	9,5±0,15
KI	0,023±0,0019	0,041±0,0031	0,025±0,0018
КЛА, мкМ/лхгод	0,84±0,016	0,53±0,029	0,98±0,017
БЗОП, мкмоль/л	41,48±3,709	78,53±6,132	48,05±4,053
ВОП, мкмоль/л	12,39±0,030	10,53±0,312*	15,32±0,437
К-ть тромбоцитів × 10 ⁹ /л	297,3±15,34	135,2±25,38	256,5±19,15
ПРЕ, %	11,02±0,560	15,29±0,322	11,53±0,203

Таким чином, застосування комплексної терапії із включенням препаратів гепадиф, метформін та езетиміб була ефективна у відношенні швидкого усунення гепатомегалії, зниження ступеня стеатозу гепатоцитів, гальмування фіброзування печінкової тканини, покращення печінкового кровообігу: зниження гемодинамічних показників, що вказують на тиск у системі ворітної вени, відновлення кількісних показників тромбоцитарної ланки гемостазу та стабільності мембран червонокривців. У порівнянні з найближчим аналогом, спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного усунення чинників ризику розвитку неалкогольного стеатогепатиту, сприяє зниженню інтенсивності оксидативного стресу та метаболічної інтоксикації, а також усуненню явищ гіперспленізму і, таким чином, усуває загрозу ускладнення даної патології.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит із коморбідним метаболічним синдромом шляхом призначення комплексного етіопатогенетичного лікування, який **відрізняється** тим, що як гепатопротекторний препарат призначають гепадиф по 1 капсулі 3 рази в день, для усунення проявів метаболічного синдрому призначають метформін по 500 мг 2 рази на день та езетиміб по 10 мг 1 раз на день - як гіполіпідемічний посередник до одержання клінічного ефекту.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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