



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **94887** (13) **U**
(51) МПК
A61K 36/8888 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2014 04753	(72) Винахідник(и):	Костіцька Ірина Олександрівна (UA), Маньковський Борис Микитович (UA)
(22) Дата подання заявки:	05.05.2014	(73) Власник(и):	Костіцька Ірина Олександрівна, вул. Галицька, 99, кв. 1, м. Івано-Франківськ, 76019 (UA), Маньковський Борис Микитович, пров. Музейний, 2, кв. 3, м. Київ, 01001 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	10.12.2014		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2014, Бюл.№ 23		

(54) СПОСІБ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДІАБЕТИЧНОГО ГАСТРОПАРЕЗУ

(57) Реферат:

Спосіб патогенетичної терапії симптомів дисритмій шлунка у хворих на цукровий діабет (ЦД) із використанням сучасних лікувальних алгоритмів клінічних проявів діабетичного гастропарезу (ДГ), причому розроблені індивідуальні схеми медикаментозної терапії з метою попередження прогресування важких проявів автономної нейропатії шлунка. Корекція легкого ступеня ДГ проводилася за допомогою використання тримісячного курсу щоденного прийому препаратів альфа-ліпоєвої кислоти (600 мг/добу) у поєднанні з бенфотіаміном (300 мг/добу). Лікувальний алгоритм середнього ступеня ДГ включає препарати альфа ліпоєвої кислоти у дозуванні 1200 мг/добу, протягом місяця з подальшим титруванням дози до 600 мг/добу два місяці у комбінації з бенфотіаміном 300 мг/добу протягом трьох місяців, а також ітоприду гідрохлорид 50 мг/добу впродовж двох тижнів. За умов важкого перебігу ДГ курс базисного лікування з додаванням препаратів патогенетичної і симптоматичної терапії: протягом 14 днів застосування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти у добовій дозі 1800 мг із наступним титруванням дози до 1200 мг/добу 2 тижні й подальший двомісячним прийом 600 мг/добу у поєднанні з добовою дозою 600 мг бенфотіаміну протягом 2 тижнів і 300 мг/добу 10 тижнів та ітоприд гідрохлориду 150 мг/добу протягом місяця.

UA 94887 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до ендокринології, і може бути застосована у практичній охороні здоров'я як вдосконалена схема патогенетичної терапії хворих із симптомами лабільного перебігу цукрового діабету внаслідок прогресування діабетичної автономної нейропатії шлунка. Багатогранність клінічних проявів, перебіг під "масками" інших захворювань спричинює труднощі у встановленні діагнозу і несприятливий прогноз, а також відсутність своєчасного лікування. За результатами п'ятирічного метааналізу (Ziegler et al.) встановлено зростання кількості летальних випадків серед хворих на ЦД з ознаками автономної нейропатії і без них відповідно 29 % до 6 % [12].

Актуальність предмету пов'язана із зростанням кількості хворих із пізніагностованим діабетичним гастропарезом (ДГ), то значно погіршує якість життя пацієнтів і визначає його несприятливий прогноз [2, 9, 10, 11]. Недостатньо ефективним залишається лікування початкових проявів даного ускладнення і потребує довготривалого застосування препаратів симптоматичної терапії, а при виникненні симптомів важкого ДГ потребує оперативного лікування. Результати наукових досліджень доводять ефективність використання препаратів патогенетичної терапії (альфа-ліпоева кислота, вітаміни групи В, бенфотіамін та ін.) з метою корекції хронічних ускладнень ЦД [2, 7, 8]. За результатами багатьох рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях (ALADIN. ALADIN-III. SYDNEY) встановлено клінічну ефективність альфа-ліпоевої кислоти у добовому дозуванні 100, 600, 1200 чи 1800 мг, протягом тритижневого курсу у пацієнтів із симптомами діабетичної нейропатії. Масштабні багатоцентрові дослідження BEDIP (2005) і BENDIP (2008) підтверджують зменшення симптомів полінейропатії після тримісячного курсу лікування препаратами бенфотіаміну у добовому дозуванні 120, 240 і 320 мг [4]. Лікувальний комплекс вітамінів групи В і препаратів альфа-ліпоевої кислоти забезпечує позитивний ефект на всі патогенетичні ланки розвитку хронічних ускладнень ЦД. Питання застосування прокінетиків для корекції моторно-евакуаторної дисфункції шлунка у групи пацієнтів з симптомами легкого ступеня ДГ залишається дискусійним [1, 3, 5, 6]. Прийом антихолінестеразних засобів не завжди мають позитивний результат у даної групи пацієнтів, а часом і погіршують стан компенсації вуглеводного обміну. Тому за умов помірного уповільненні швидкості спорожнення шлунка до лікувального комплексу доцільно призначати ітоприд гідрохлорид 50 мг/добу, протягом 14 діб, при значному уповільненні спорожнення шлунка у більшій добовій концентрації 150 мг протягом місяця.

При аналізі джерел патентної і фахової літератури були знайдені різноманітні способи лікування порушень функціональної активності шлунка у хворих на ЦД, проте не виявлено алгоритмів медикаментозної терапії ДГ у залежності від його стадії.

Як прототип обрані патенти: спосіб лікування гастропарезу у певних груп пацієнтів [патент № US 6451813 (2001.01) від 17.09.2002] препарати для лікування і/або профілактики симптомів гастропарезу [патент № WO 2006/0709.37 A1 (2005.12) від 07.06.2006]. Китайські препарати для лікування діабетичного гастропарезу [патент № CN102670890 (2011.03) від 19.09.2012].

Задачею даної корисної моделі було удосконалення лікувального алгоритму гастропарезу у хворих на ЦД у залежності від ступеня сповільнення моторно-евакуаторної функції шлунка, оцінку якого проводилося за результатами ^{13}C -ОДТ.

Поставлена задача корисної моделі вирішується тим, що розроблено лікувальні алгоритми ДГ у залежності від стадії важкості, які включають курс базового лікування із додаванням препаратів патогенетичної і симптоматичної терапії.

Розрізняють три стадії ДГ: легка стадія спостерігається у групи осіб, в яких відсутні скарги зі сторони шлунково-кишкового тракту, проте наявна погана компенсація ЦД ($\text{HbA}_{1\text{C}} > 8.0\%$), а також документально підтверджені безсимптомні гіпоглікемії після прийому їжі чи антидіабетичних препаратів. Діагноз підтверджено за результатами ^{13}C -ОДТ виявлено за сповільненням часу напіввиведення ($T_{1/2}$) твердої їжі зі шлунка у дванадцятипалу кишку-75-95 хвилин. Середній ступінь важкості ДГ підтверджують при позитивній клінічній симптоматиці на фоні декомпенсації основного захворювання ($\text{HbA}_{1\text{C}} - 7.0-10.0\%$), а також за результатами дихального тесту характерно уповільнення середнього ступеня евакуації шлункового хімусу, показник $T_{1/2}$ від 95 до 115 хвилин. Важку стадію ДГ діагностовано у пацієнтів з вираженою клінічною симптоматикою, яка значно погіршує якість життя пацієнтів, внаслідок частих епізодів гіпоглікемій, що змінюються гіперглікеміями та є основними характеристиками декомпенсації ($\text{HbA}_{1\text{C}} > 10.0\%$) і лабільного перебігу ЦД. інструментальне підтвердження діагнозу за результатами ^{13}C -ОДТ $T_{1/2}$ більше 115 хвилин.

Алгоритм лікування легкого ступеня ДГ: до базисного лікування додати препарати патогенетичної терапії – альфа-ліпоева кислота 600 мг/добу та бенфотіамін 300 мг/добу протягом трьох місяців. Лікувальний алгоритм середнього ступеня ДГ: корекція вуглеводного обміну у поєднанні з препаратами альфа-ліпоевої кислоти у добовій дозі 1200 мг, протягом

місяця з подальшим титруванням дозування до 600 мг/добу, протягом двох місяців, а також препарати бенфотіаміну 300 мг/добу протягом трьох місяців та середники симптоматичної терапії корекція диспепсичних проявів застосування ітоприд гідрохлориду 50 мг/добу впродовж 14 днів. За умов важкою перебігу ДГ курс базисної терапії у поєднанні з препаратами

патогенетичної терапії: альфа-ліпоєва кислота у добовій дозі 1800 мг протягом 14 днів із подальшим двотижневим курсом - 1200 мг/добу, і два місяці - 600 мг/добу у постійній комбінації з бенфотіаміном у дозуванні 600 мг/добу тривалістю 2 тижні, протягом 10 тижнів - 300 мг/добу та корекція симптомів диспепсії засобом симптоматичної терапії - ітоприд гідрохлориду у дозі 150 мг/добу протягом місяця.

Отже, результати ^{13}C -ОДТ підтверджують нормалізацію/покращення показників моторно-евакуаторної функції шлунка у пацієнтів після призначеного курсу симптоматичної і патогенетичної терапії в залежності від ступеня важкості ДГ.

Заявлений спосіб добре переноситься пацієнтами, не викликає небажаних побічних ефектів та алергічних реакцій, покращує етап вуглеводного обміну, є безпечним методом патогенетичної терапії внаслідок покращення моторно-евакуаторної активності шлунка у хворих на ЦД, відрізняється тим, що ґрунтується на розробці індивідуально підібраних лікувальних комплексів, до складу яких належать препарати базисної терапії корекції вуглеводного обміну у поєднанні з лікарськими середниками симптоматичного і патогенетичного лікування.

Наводимо конкретні приклади використання заявленою способу.

Приклад 1.

Пацієнт Г 43 років, протягом останніх 10 років хворіє на цукровий діабет 1 типу, отримує інсулінотерапію у добовому дозуванні 68-70 од., з анамнезу захворювання встановлено, що наявні часті епізоди гіпоглікемій після прийому їжі, що опосередковано підтверджує лабільний перебіг основного захворювання, яке ускладнилося численними хронічними ускладненнями: діабетичною полінейропатією, проліферативною ретинопатією, діабетичною нефропатією, діабетичним гепатозом. З анамнезу: операцій, травм, алергічних реакцій не було. Пацієнт не курить, наркотики та алкоголь не вживає, вірусні гепатити, туберкульоз заперечує. Для обстеження і корекції лікування госпіталізований до ендокринологічного відділення зі скаргами на виникнення епізодів гіпоглікемій після прийому їжі, дискомфорт і важкість, відчуття перенаповнення шлунка, періодичні проноси, виражену загальну слабкість. Погіршення загального стану відмічає протягом останніх 2 місяців. Амбулаторно консультований гастроентерологом проведені обстеження (ЕГФГС, УЗД органів черевної порожнини) змін не виявлено. При об'єктивному та лабораторному обстеженні встановлено: ІМТ-20,9 кг/м². АТ-140/80 мм рт. ст. Щитовидна залоза не пропальповується, симптомів тиреотоксикозу і гіпотиреозу на момент огляду не виявлено. Легені, серце без особливостей. Перкуторні межі печінки дифузно збільшені в усіх розмірах на 0,5 см. селезінки у межах вікової норми. Відділи кишечника не пропальповані у зв'язку із метеоризмом. Сечостатева система відхилень від норми не виявлено. Глікемічний профіль 6,0-5,7-10,2-4,8 ммоль/л. Рівень глікованого гемоглобіну 12,4 %. Біохімічна панель, ліпідограма у межах норми. Реакція сечі на ацетон від'ємна. З метою встановлення ступеня важкості ДГ проведено ^{13}C -ОДТ: час напіввиведення ($T_{1/2}$) твердої їжі із шлунка у дванадцятипалу кишку за сумарною концентрацією $^{13}\text{CO}_2$ у видихуваному повітрі становить 132 хвилини, що відповідає уповільненню моторно-евакуаторної функції шлунка важкого ступеня. Результати додаткових методів обстеження свідчать про підтвердження важкого ДГ. Пацієнт отримує інтенсифікований режим інсулінотерапії із додаванням препаратів патогенетичної і симптоматичної терапії: протягом двох тижнів пероральний курс альфа-ліпоєвої кислоти у добовій дозі 1800 мг, у подальшому 1200 мг/добу тривалістю 14 днів, і два місяці - 600 мг/добу у поєднанні з бенфотіаміном у добовій дозі 600 мг тривалістю 2 тижні, титрування дозування до 300 мг/добу, 10 тижнів та ітоприд гідрохлориду у дозі 150 мг/добу протягом місяця. Спостерігалася позитивна динаміка після тримісячного курсу лікування: хворий відмічає покращення самопочуття, зменшення частоти епізодів гіпоглікемії після прийому їжі, відсутність симптомів диспепсії, що й підтверджено лабораторними результатами: глікемічний профіль 7,2-9,3-8,8-9,1 ммоль/л. рівень HbA_{1c}-10,1 %. Після проведеного курсу лікування виконано дихальний тест для визначення ступеня важкості проявів ДГ- показник ^{13}C -ОДТ $T_{1/2}$ твердої їжі із шлунка у дванадцятипалу кишку 101 хвилина, характерно для уповільнення середнього ступеня гастропарезу. Отож, за допомогою запропонованого лікувального алгоритму ДГ досягнуто позитивної динаміки показників вуглеводного обміну і моторно-евакуаторної функції шлунку, що у клінічному плані супроводжується задовільним станом пацієнта і відновлення його працездатності.

Приклад 2.

Хворий М. 64 рік, знаходився на плановому стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні з діагнозом: Цукровий діабет 2 тип. середньої важкості в стадії субкомпенсації. Діабетична полінейропатія дистально симетрична нижніх кінцівок II ст. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок II ст. ХАН судин обох н/кінцівок I ст. Діабетична препроліферативна ретинопатія обох очей. Діабетичний гепатоз. Гіпертонічна хвороба II ст., ст.2. ризик 4. ІХС: дифузний кардіосклероз. СН I ст. ФК II. Ожиріння III ст. З анамнезу захворювання відомо, що хворіє на цукровий діабет протягом останніх 20 років, постійно отримує антидіабетичні цукрознижуючі середники у максимальному дозуванні метформін - 2,0 г/добу, діапідрид 4 мг/добу, ситагліптин 100 мг/добу. Дана госпіталізація пов'язана з корекцією лікування у зв'язку із різким коливанням показників цукру крові у межах від 3,9 до 16 ммоль/л. Пацієнт скаржиться на підвищений апетит і відчуття швидкого насичення їжею, дискомфорт в епігастральній ділянці. Консультативний висновок гастроентеролога змін зі сторони шлунково-кишковою тракту не виявлено. За результатами об'єктивних та лабораторних обстежень наявні ознаки інсулінорезистентності: ІМТ - 41,2 кг/м², окружність талії 132 см. АТ-130/70 мм рт. ст. Рівень глікемії натще 4.1 ммоль/л, показник глікованого гемоглобіну 9.2 %. Реакція сечі на ацетон від'ємна. Характерні ознаки дисліпідемії: підвищення рівня загального холестерину 5,8 ммоль/л, тригліцеридів - 4,2 ммоль/л. За результатами УЗД - ознаки гепатозу, щитовидна залоза у межах норми. Для встановлення причин різкого коливання показників глікемії протягом доби, пацієнту проведено ¹³C-ОДТ, показник Т ¹/₂ твердої їжі із шлунка у дванадцятипалу кишку 89 хвилин, характерно для уповільнення легкого ступеня. До лікувального комплексу додано препарати патогенетичної терапії: альфа-ліпоєва кислота 600 міг/добу і бенфотіамін 300 міг/добу, через три місяці після назначеного лікування, спостерігається незначна позитивна динаміка суб'єктивних критеріїв, відсутні різкі коливання показників цукру крові, а за результатами ¹³C-ОДТ показник Т ¹/₂-76 хвилин, відповідають легкому ступеню ДГ, який потребує подальшого комплексного лікування і ретельного контролю для уникнення прогресування даного ускладнення. Наявна позитивна динаміка стану компенсації вуглеводного обміну: глікований гемоглобін - 8.9 %. глікемія натщесерце у межах 6,1-7,1 ммоль/л. Диспансерний нагляд протягом 6 місяців підтвердив позитивну динаміку показників вуглеводного обміну, покращення моторно-евакуаторної функції шлунка, нормалізацією клінічної симптоматики і покращення якості життя пацієнта.

Таким чином, заявлений спосіб корисний для клінічної практики, оскільки він сприяє вчасному призначенню курсу патогенетично обґрунтованої терапії для корекції порушень моторно-евакуаторної функції шлунка у хворих на цукровий діабет з метою попередження прогресування важких проявів ДГ, а також виникнення лабільного перебігу основного захворювання, з метою уникнення мікро- і макроваскулярних ускладнень.

Джерела інформації:

1. Диабетический гастропарез: возможности прокинетической терапии / О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина, И.В. Трофимова // Фарматека. - 2010. - № 5. - С. 37-43.

2. Цукровий діабет 2 типу адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. - Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1118 від 21.12.2012. - 316 с.

3. Эффективность использования итотрида гидрохлорида у больных функциональной диспепсией/ И.В. Маев, А.А. Самсонов. А.С. Трухманов и др. // Фарматека. - 2008. - № 2. - С. 1-8.

4. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind. Placebo-controlled Clinical Study/ H. Stracke. W. Gaus et al.// Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2008. - DOI 10.1055/s-2008-1065351.

5. Evaluation of new gastrointestinal prokinetic (ENGIP_II) study / P.P. Walwaikar, S.S. Kulkarni, R.S. Bargaje // J. Indian. Med. Assoc. - 2005. - 103(12). P. 708-709.

6. Itopride therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis / X.Huang. Zhang S., et al.//Wold J. Gastroenterol. - 2012. - 18(48). - P. 7371-7377.

7. Ziegler D., Bierhaus A. Treatment of diabetic neuropathy/ D. Ziegler, A. Bierhaus // Dtsch. Med. Woehenschr. 2007. - 132. - P. 1043 1047.

8. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With α -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy: The NATHAN 1 trial / D. Ziegler, P. A. Low, W. J. Litchy et al. // Diabetes Care. - 2011. - 34. - P. 2054-2060.

9. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients/D. Ziegler, L. Movsesyan. B. Mankovsky et al. // Diabetes Care. - 2009. - 32. - P. 1479-1484.

10. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: The "Gift" That Keeps on Giving! /W.T. Cefalu. R.E. Ratner//Diabetes Care. - 2014. - 37. - P. 5-7.

11. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study: 30th Anniversary Presentations / B. Zinman, S. Genuth, D. M. Nathan //Diabetes Care. - 2014. - 37. P. 31-38...
12. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study / L.M. Catherine, J. W. Albers. R. P. Busu // Diabetes Care. 2014. - 37. P. 31-38.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб патогенетичної терапії симптомів дизритмій шлунка у хворих на цукровий діабет (ЦД) із використанням сучасних лікувальних алгоритмів клінічних проявів діабетичного гастропарезу (ДГ), який **відрізняється** тим, що розроблені індивідуальні схеми медикаментозної терапії: корекція проявів легкого ступеня ДГ проводилася за допомогою щоденного дозування препаратів альфа-ліпоєвої кислоти 600 мг/добу у поєднанні з бенфотіаміном 300 мг/добу
- 15 протягом трьох місяців; середнього ступеня - з використанням препаратів альфа-ліпоєвої кислоти 1200 мг/добу протягом місяця, із подальшим титруванням дозування до 600 мг/добу два місяці у комбінації з бенфотіаміном 300 мг/добу три місяці, а також впродовж 14 днів 50 мг/добу ітоприд гідрохлорид; важкий перебіг ДГ - препарати альфа-ліпоєвої кислоти у комбінації з бенфотіаміном у добовому дозуванні відповідно 1800 мг і 600 мг/добу 2 тижні, із зменшенням
- 20 дози до 1200 мг/добу і 300 мг/добу тривалістю 2 тижні, протягом 10 тижнів 600 мг/добу і 300 мг/добу й 30 днів ітоприд гідрохлориду у добовій дозі 150 мг.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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