



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **99621**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/4415 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: u 2015 00488 | (72) Винахідник(и): Губергріц Наталя Борисівна (UA), Ярошенко Любов Олександрівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 22.01.2015 | (73) Власник(и): Губергріц Наталя Борисівна, пр. Гринкевича, 8, кв. 3, м. Донецьк, 83055 (UA) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2015 | (74) Представник: Короткіх Ліна Михайлівна |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2015, Бюл.№ 11 | |

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту шляхом перорального прийому препаратів базисного лікувального комплексу у складі ферментного препарату Креон в дозі 10000-40000 Од тричі на добу залежно від тяжкості ферментативної недостатності, антисекреторного препарату на основі омепразолу в дозі 20 мг двічі на добу та спазмолітичного засобу. Як спазмолітичний засіб призначають препарат Магне В6 в дозі 10 мл перорально тричі на добу під час прийому їжі, причому курс лікування продовжують 20 днів.

UA 99621 U

Корисна модель належить до медицини, точніше до гастроентерології, і може бути використана для лікування хворих на хронічний біліарний панкреатит (ХБП).

Хронічний панкреатит (ХП) - це патологія підшлункової залози (ПЗ). За останні 30 років загальна кількість хворих на панкреатит у світі збільшилась удвічі. Щороку в Україні виявляють 5-6 тисяч хворих на ХП і цей показник має схильність до зростання. Протягом 10 років від початку захворювання помирають 30 %, а протягом 20 років - 50 % хворих [Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита / Клиническая медицина. - 1999. - № 8. - С. 41-46]. В зв'язку з високими показниками розповсюдження захворюваності, частоти ускладнень, летальності хворих на ХП пошук нових ефективних і безпечних для хворого методів лікування ХП є дуже актуальним.

Особливістю ХБП, яка відрізняє його від інших форм панкреатиту, є поєднання екзокринної недостатності ПЗ з хронічною біліарною недостатністю, що відбивається на якості травного процесу. Пусковим механізмом розвитку біліарного панкреатиту є підвищення тиску в протоковій системі жовчних шляхів, яке може бути обумовлене функціональною патологією: диссинергізмом у роботі сфінктерного апарату дистальних відділів жовчних шляхів і головної панкреатичної протоки, гіпертонус сфінктера Одді.

Біліарна патологія - найчастіша причина розвитку гострого і загострення ХП. Найбільшою проблемою сучасного рівня лікування ХБП є його недостатня ефективність, обумовлена недоліками механізмів дії застосовуваних спазмолітичних засобів.

Відомий спосіб лікування ХБП [Профилактика некоторых заболеваний внутренних органов / Под ред. К.С. Тернового. - К.: Вища школа, 1981. - С. 261-263] шляхом прийому препаратів базисного лікувального комплексу: гастрокінетичних, антихолінергічних, ферментних препаратів, антацидів, анальгетиків, антибіотиків, інгібіторів протеаз. Для ліквідації дискінетичних порушень панкреатодуоденальної зони призначають препарати групи метоклопраміду (Реглан, Церукал), які є стимуляторами перистальтики.

Недоліком відомого способу є недостатня ефективність комплексного лікування ХБП через слабкість спазмолітичної терапії препаратами метоклопраміду.

Відомий спосіб лікування ХБП [Воротынцев А.С. Комплексное лечение хронического панкреатита // Фарматека. - 2012. - № 2. - С. 85-90] шляхом прийому препаратів базисного лікувального комплексу у складі ферментного засобу, анальгетика, антисекреторного препарату, інгібітора протеаз та спазмолітичного засобу Но-шпа (Sanofi, Франція).

Недоліком відомого способу є розвиток негативних побічних реакцій, які викликає спазмолітичний засіб Но-шпа. Но-шпа не є селективним спазмолітиком щодо м'язової системи шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Тому часто її застосування викликає зниження артеріального тиску, затримку сечі в організмі.

Відомий вибраний за прототип спосіб лікування ХБП [Ильченко А.А. Билиарный панкреатит // РМЖ, 2012, № 15. - С. 803-807], що включає призначення базисного лікувального комплексу у складі ферментного, антисекреторного та спазмолітичного засобів: Креон в дозі 10000-40000 ОД тричі на добу залежно від тяжкості ферментативної недостатності, антисекреторного препарату Езомепразолу в дозі 20 мг двічі на добу та спазмолітичного засобу Дюспаталін (мебеверину гідрохлорид) в дозі 200 мг двічі на добу, а також при необхідності - антибіотика, анальгетика, антациду, літолітика. Перевагою застосовуваного міотропного спазмолітичного засобу Дюспаталін (Солвей Фармацевтікалз, Нідерланди), на відміну від препарату Но-шпа, є його селективна дія на ШКТ.

Недоліком відомого способу-прототипу є недостатня ефективність терапії.

Причиною недоліку відомого способу лікування є відсутність селективної дії спазмолітика Дюспаталін щодо сфінктера Одді, в результаті чого відбувається під його впливом негативне розслаблення жовчного міхура (ЖМ).

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі лікування ХБП шляхом застосування такого спазмолітичного препарату, який селективно ліквідує спазм сфінктера Одді, не розслабляючи при цьому м'язи ЖМ, забезпечити підвищення ефективності терапії порівняно з відомим способом-прототипом (за різними показниками) на 20-26,7 %.

Поставлена задача вирішується тим, що запропоновано спосіб лікування ХБП шляхом перорального прийому препаратів базисного лікувального комплексу у складі ферментного препарату Креон в дозі 10000-40000 ОД тричі на добу залежно від тяжкості ферментативної недостатності, антисекреторного препарату на основі омепразолу в дозі 20 мг двічі на добу та спазмолітичного засобу.

Новим в запропонованому рішенні є те, що як спазмолітичний засіб призначають препарат Магне В6 в дозі 10 мл перорально тричі на добу під час прийому їжі, причому курс лікування продовжують 20 днів.

Ще однією відмінністю способу, який заявляється, є те, що як анти-секреторний препарат на основі омепразолу призначають препарат, вибраний з ряду: Омез, Омепразол, Осид, Омзол, Омезин, Омеп, Опразол, Омефез, Улкопрол.

Між сукупністю ознак корисної моделі та технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Для лікування такого тяжкого захворювання як ХБП, в патогенезі якого поєднуються екзокринна недостатність ПЗ з хронічною біліарною недостатністю, необхідно застосовувати всебічний терапевтичний вплив препаратів базисного лікувального комплексу у складі ферментного (Креон), антисекреторного (Омепразол) та спазмолітичного препаратів.

За відомим способом-прототипом як спазмолітичний препарат застосовують Дюспаталін. Діючи на всі м'язи ШКТ, а не виключно на сфінктер Одді, що було б корисно при ХБП, препарат Дюспаталін також розслабляє м'язи ЖМ, а це негативно відбивається на стані хворих на ХБП з біліарною недостатністю, бо посилює дисфункцію ЖМ, розвиваючи патологічний процес в ЖМ та ПЗ.

Для вирішення цієї проблеми необхідно вибрати такий спазмолітичний засіб, дія якого є специфічною щодо сфінктера Одді, знімаючи з нього спазм при ХБП і не розслабляючи при цьому м'язи ЖМ, а тонізуючи його. В науковій літературі відомостей про такий препарат немає. Як показали клінічні дослідження авторів рішення, що заявляється, таким спазмолітичним засобом зі специфічною дією щодо сфінктера Одді, виявився препарат Магне В6 (Sanofi, Франція). Відоме застосування препарату Магне В6 при дефіциті в організмі магнію чи вітаміну В6 (див. Інструкцію для медичного застосування препарату МАГНЕ-В6 (MAGNE-B6), Франція Sanofi, <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=6148>), проте здатність його селективно розслабляти сфінктер Одді з одночасною стимуляцією ЖМ в літературі не описана. Магне В6 - нетоксичний препарат, його призначають навіть дітям з 6 років.

Введення в базовий терапевтичний комплекс препарату Магне В6 патогенетично обґрунтоване, оскільки дозволяє забезпечити нормалізацію фізіологічних процесів в при роботі ПЗ та сфінктера Одді.

Тривалість прийому препаратів, їх поєднання, а також ефективні лікувальні дози підбирались дослідним шляхом. Відомо, що Креон, окрім замісної дії, здатен пригнічувати запальний процес в ПЗ. Це підтверджується зниженням в крові рівня прозапальних (IL-8, TNF α) та підвищенням рівня протизапальних (IL-10) цитокінів, а також зниженням показників TGF- β , що відображає процеси фіброгенезу. Тривалий прийом Креону досягає не тільки замісної мети, а й уповільнює прогресування розвитку сполучної тканини в паренхімі ПЗ при ХБП [Маев І.В., Кучерявий Ю.А. Болезни поджелудочной железы. Т. 2. М.: Медицина, 2008. - 558 с.].

Підбір доз панкреатичних ферментів проводять індивідуально. В разі панкреатичної недостатності тяжкого ступеня рекомендується приймати під час основного прийому їжі препарат Креон з вмістом ліпази не менше 25 000-40 000 ОД, середньому ступені - 25000 ОД, при помірному - 10000 ОД [Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 7. - С. 122-129].

Для створення тривалого функціонального спокою ПЗ при ХБП застосовують кислотосупресивну терапію антисекреторним препаратом на основі омепразолу. Експериментально встановлена оптимальна доза для омепразолу складає 20 мг двічі на добу.

Термін лікування дорівнює 20 днів. Лікування меншими дозами заявлених препаратів протягом коротшого, ніж заявлено, терміну є неефективним, а при терапії більшими дозами і довше, ніж заявлено, поліпшення стану вже не настає, проте можуть початись небажані негативні наслідки.

Порівняльну ефективність способу лікування, що заявляється, і відомого способу-прототипу було вивчено дослідним шляхом авторами корисної моделі на 60 хворих, яким діагностовано ХБП. Обстежені 60 хворих на ХБП перебували у віці від 36 до 65 років, серед яких 39 жінок і 21 чоловік.

Аналізували динаміку клінічних проявів, функціонального стану ПЗ, частоту сонографічних симптомів панкреатиту.

Хворі були розділені на 2 групи, по 30 пацієнтів у кожній. В основну (1) групу увійшли хворі, що одержували лікування за корисною моделлю: Креон, Омепразол та Магне В6. Хворі групи (2) порівняння одержували за відомим способом-прототипом ті ж самі засоби, але замість Магне В6 застосовували Дюспаталін. Терапія в обох групах тривала 20 днів.

До та після лікування (інтервал між дослідженнями 17-20 днів) вивчали клінічний стан пацієнтів, активність α -амілази, інші біохімічні показники, використовуючи набір "Lachema",

Чехія. Для проведення ультразвукового дослідження (УЗД) використовували апарат "ALOKA SSD-630", Японія.

Виразність клінічних (суб'єктивних) проявів захворювання оцінювали напівкількісно, обчислюючи показник середнього ступеня тяжкості (ССТ) за відомим способом (Пат. України № 21093, МПК: А61К 35/12, А61Р 1/18, опубл. 15.02.2007, бюл. № 2).

Показники ефективності лікування ХБП за способом, що заявляється, та за відомим способом-прототипом наведені в таблиці.

Таблиця

Порівняльна ефективність способу,
що заявляється, та відомого способу-прототипу лікування ХБП

| Пор. № | Показники | Способи лікування та групи | |
|--------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | заявлений, група 1, n=30 (%) | відомий, група 2, n=30 (%) |
| 1 | Суб'єктивне зменшення болю | 26 (86,7) | 18 (60,0) |
| 2 | Зменшення болю при пальпації | 28 (93,3) | 22 (73,3) |
| 3 | Зменшення гіркоти в роті | 28 (93,3) | 21 (70,0) |
| 4 | Нормалізація α -амілази крові | 26 (86,7) | 19 (63,3) |
| 5 | Зменшення набряку ПЗ за УЗД | 25 (83,3) | 19 (63,3) |

У хворих основної групи лікування частіше приводило до зменшення або зникнення болю, гіркоти в роті, набряку ПЗ, нормалізації біохімічних показників. ССТ больового синдрому в основній групі зменшився в процесі лікування з 2,38 до 1,05, а в групі порівняння - з 2,35 лише до 1,51.

При проведенні УЗД ПЗ перед випискою з клініки виявилось, що в хворих 1 групи, рідше, ніж у групі порівняння, визначали зниження набряку ПЗ. Це свідчить про поліпшення відтоку панкреатичного секрету.

Таким чином, включення препарату Магне В6 в терапію ХБП сприяє:

- зменшенню виразності больового синдрому;
- зменшенню гіркоти в роті;
- зменшенню набряку ПЗ за УЗД;
- нормалізації рівня α -амілази крові.

Ефективність способу, що заявляється, порівняно з відомим способом-прототипом підвищується (за різними показниками) на 20-26,7 %.

Спосіб лікування ХБП, що заявляється, реалізують наступним чином. Після обстеження в клініці та встановлення діагнозу ХБП хворому призначають пероральний прийом препаратів базисного лікувального комплексу у складі ферментного препарату Креон (Solvay Pharma, Франція) в дозі 10000-40000 ОД залежно від тяжкості ферментативної недостатності під час прийому їжі тричі на добу, антисекреторного препарату на основі омепразолу в дозі 20 мг двічі на добу до або під час прийому їжі та спазмолітичного засобу Магне В6 (Sanofi, Франція) в дозі 10 мл тричі на добу під час прийому їжі. Курс лікування триває впродовж 20 днів. Як антисекреторний препарат на основі омепразолу призначають препарат, вибраний з ряду: Омез (Dr. Reddy's Laboratories Індія), Омепразол (Київмедпрепарат, Україна), Осид (Cadila, Індія), Омзол (Synmedic, Індія), Омезин ("Elegant India, Індія), Омеп (Hexal AG, Німеччина), Опразол (Hikma, Іорданія), Омефез (Бринцалов-А, РФ), Улкопрол (Actavis, Болгарія).

Наводимо конкретний приклад реалізації способу лікування ХБП, що заявляється.

Приклад. Хвора М., 45 років, звернувся в гастроентерологічну клініку зі скаргами на виразний біль в правому та лівому підребер'ях через 20-30 хвилин після їди, з іррадіацією в ліву половину попереку, гіркоту в роті, нудоту. Хворіє 3 роки, коли при УЗД виявили ознаки хронічного холециститу, ХБП. Раніше лікувалась за відомим-способом-прототипом, приймаючи комплекс препаратів: Креон, Езомепразол, Дюспаталін. Без ефекту.

Госпіталізована в гастроентерологічну клініку з тими ж скаргами. Після проведеного обстеження діагноз ХБП підтвердився. ССТ больового синдрому дорівнював 2,36. При пальпації живота визначалась болісність в зоні проекції голівки та тіла ПЗ.

В перші дні перебування в клініці хворій М. провели біохімічні дослідження: амілаза крові 52 г/л-год. (N: 12-32 г/л-год.), амілаза сечі 180 г/л-год. (N: 20-160 г/л-год.), ліпаза крові 2,0 од. (N: 0,5-1,5 од.), трипсин крові 80 нг/мл (N: 10-60 нг/мл), еластаза-I калу 123 мкг/г (N: > 200 мкг/г). При УЗД органів черевної порожнини одержано такі результати: ПЗ збільшена, ехогенність

тканин ПЗ підвищена, її паренхіма дрібнозерниста, дифузно-неоднорідна, контури ПЗ нечіткі. Стінки ЖМ потовщені, виявлено перегин ЖМ. Виставлений в клініці діагноз: ХБП в стадії загострення, хронічний холецистит.

5 Хворій М. призначено лікування за способом, що заявляється: пероральний прийом ферментного препарату Креон по 10000 Од тричі на день під час прийому їжі, антисекреторний препарат на основі омепразолу в дозі 20 мг, двічі на добу до або під час прийому їжі та спазмолітичного засобу Магне В6 в дозі 10 мл тричі на добу під час прийому їжі. Курс лікування тривав впродовж 20 днів.

10 Після 20 днів лікування за заявленим способом в гастроентерологічному відділенні хвору М. повторно обстежили. Результати біохімічних досліджень крові та сечі: амілаза крові 28 г/л-год. (N: 12-32 г/л-год.), амілаза сечі 150 г/л-год. (N: 20-160 г/л-год.), ліпаза крові 1,3 од. (N: 0,5-1,5 од.), трипсин крові 61 нг/мл (N: 10-60 нг/мл), еластаза-I калу 152 мкг/г (N: > 200 мкг/г). При УЗД органів черевної порожнини одержано такі результати: ПЗ нормальних розмірів, паренхіма її неоднорідна, ехогенність тканин ПЗ підвищена. Стінки ЖМ нормальної товщини. Хвору М. 15 виписали з відділення на 24 день в задовільному стані: зникли нудота, біль у животі та гіркота в роті. Хворій рекомендували дотримуватись режиму харчування та лікувальної дієти.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 1. Спосіб лікування хронічного біліарного панкреатиту шляхом перорального прийому препаратів базисного лікувального комплексу у складі ферментного препарату Креон в дозі 10000-40000 Од тричі на добу залежно від тяжкості ферментативної недостатності, антисекреторного препарату на основі омепразолу в дозі 20 мг двічі на добу та спазмолітичного засобу, який **відрізняється** тим, що як спазмолітичний засіб призначають препарат Магне В6 в 25 дозі 10 мл перорально тричі на добу під час прийому їжі, причому курс лікування продовжують 20 днів.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як антисекреторний препарат на основі омепразолу призначають препарат, вибраний з ряду: Омез, Омепразол, Осид, Омзол, Омезин, Омеп, Опразол, Омефез, Улкопрол.

30

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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