



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83410** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2013 02679</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.03.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.09.2013</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2013, Бюл.№ 17</p>	<p>(72) Винахідник(и): Гонцарюк Дмитро Олександрович (UA), Федів Олександр Іванович (UA), Христин Тамара Миколаївна (UA), Телекі Яна Михайлівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ЗА ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності здійснюють шляхом призначення базисного лікування. Додатково призначають лікарський препарат "Карсил® Форте" 90 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців.

UA 83410 U

Корисна модель належить до медицини, точніше до гастроентерології та кардіології, і може бути використана для лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП) із ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності.

Хронічні захворювання, зокрема ХП і ішемічна хвороба серця за хронічної серцевої недостатності, посідають одне з провідних місць в сучасній медицині. Так, ХП є серйозною проблемою сучасної охорони здоров'я у зв'язку з ростом розповсюдженості, захворюваності, високою частотою інвалідизації (15 %) [Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / О.Ю. Філіпов, І.Ю., І.В. Скірта, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвідомчий зб. - Дніпропетровськ: Журфонд, 2006 - Вип. 37. - С. 3-9], зростанням кількості випадків захворювань з первинно-хронічним перебігом, "омолодженням" контингенту хворих, високою частотою коморбідності патологій [Степанов Ю.М. динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравіровська // Гастроентерологія: міжвідомчий зб. - Дніпропетровськ: Журфонд, 2006 - Вип. 46. - С. 3-12.], прогресуючим перебігом із неухильним наростанням зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ), а також смертності пацієнтів із значними витратами на лікування і часто пожиттєвим використанням ферментних препаратів [Калинин А.В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм (сообщение первое) / А.В. Калинин // Клин. перспективы гастроентерол., гепатол.-2006. - № 6. - С. 5-15.]. Оскільки перебіг ХП у більшості випадків не є ізольованим, частим є поєднання його з ішемічною хворобою серця (ІХС) за хронічної серцевої недостатності, то формуються структурно-метаболічні зміни у відповідних органах, які впливають на перебіг кожної нозології зокрема, та викликають необхідність включення метаболічної терапії, яка впливала б на декілька ланок патогенезу за такої коморбідності перебігу захворювань, особливо на гальмування хронічної генералізованої імунної відповіді (яка робить ІХС клінічним маркером системного атеросклерозу). [Христич Т.М. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк // Вестник Клуба Панкреатологов.-2011. - № 4 (13). - С. 43-44.].

Згідно з літературними даними кожен п'ятий випадок панкреатиту у хворих на ішемічну хворобу серця має ішемічний ґенез, а у разі наявності синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН) - залишається головним чинником смертності, особливо в осіб похилого віку. Вважають, що головною причиною прогресування коморбідності захворювань та смерті є рецидивування або загострення хронічного панкреатиту і декомпенсація хронічної серцевої недостатності (ХСН). Традиційно ХСН пов'язують з погіршенням скоротливої функції міокарду за рахунок кардіосклерозу атеросклеротичного. [Ташук В.К. Сучасні уявлення про діагностику і лікування хронічної серцевої недостатності: місце блокаторів рецепторів ангіотензину / В.К. Ташук, Т.О. Ілащук / Серце і судини.-2011. - № 2. - С. 114-118.].

Частіше за все традиційний спосіб лікування таких хворих не задовольняє гастроентерологів внаслідок відсутності ефективності препаратів, які застосовуються. Так, у лікуванні хронічного панкреатиту використовують препарати, які не показані за ІХС у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю (М-холінолітики, цизаприд тощо), а в лікуванні хворих на ІХС за хронічної серцевої недостатності застосовуються блокатори кальцієвих каналів, які не призначаються за недостатності зовнішньої секреції підшлункової залози тощо. Тому пошук більш ефективного лікування хворих на хронічний панкреатит із супутньою ІХС за синдрому хронічної серцевої недостатності є важливою науковою та практичною задачею.

Вищевказане зумовлює необхідність пошуку нових, можливо більш ефективних, у порівнянні з існуючими, способів лікування при коморбідності хронічного панкреатиту й ІХС за синдрому хронічної серцевої недостатності. Важливим напрямком у даному пошуку є використання препаратів рослинного і тваринного походження, які діють цитопротективно, протиоксидантно, ліпідокорегуючи, протизапально.

З подібною метою при хронічних панкреатитах призначається адеметіонін (Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин, Метаболическая панкреатология, издательство "Лебедь", Донецк.-2011.-460 с.). Він є доступнішим для хворих (порівняно з ессенціале Н), однак він дорожчий, нерідко викликає алергійні реакції. Препарат потребує моніторингу рівня сечовини, креатиніну, може викликати печію, біль у пілородуоденальній зоні. Тонізуючий ефект не дає можливості призначати його ввечері. Вищепераховане може нівелювати позитивний терапевтичний ефект, оскільки впливає на якість життя хворого.

Відоме значення дії Кардонату в комплексному лікуванні хронічного панкреатиту за вираженого ендотоксикозу та трофологічної недостатності (Квасницька Оксана Степанівна "Клініко-патогенетичні чинники формування трофологічних розладів при хронічному панкреатиті

у поєднанні із хронічним обструктивним захворюванням легень, шляхи оптимізації лікування. Автореф. дисертації канд. мед. Наук. - К., 2012.-20 с.). У хворих покращувалися клінічні прояви, показники трофологічного статусу, показники гуморальної ланки імунітету, ендогенної інтоксикації та антиоксидантної системи захисту, якості життя. Отже, препарат впливає на

5 багато патогенетичних ланок прогресування коморбідності даних патологій, затримуючи їхній розвиток, однак немає відомостей щодо попередження рецидивів.

Відомо також призначення препарату рослинного походження "Ессенціале Форте", який має властивості мембраностабілізатора, має гіполіпідемічну дію, попереджує фіброзування і належить до базової терапії хронічних панкреатитів за супутньої ІХС (Христинич Т.Н., Пишак В.П.,

10 Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы - Черновцы, 2006.-280 с.), але його не призначають за холестатичного синдрому, який може супроводжувати таку коморбідність захворювань. До того ж, вартість курсу лікування значна (5 внутрішньовенних ін'єкцій з наступним призначенням по 2 капсули тричі на добу впродовж 3 місяців).

За прототип вибрано спосіб лікування із застосуванням препарату тваринного походження прополіну (апіпрепарат по 10 мг тричі на добу курсом до нормалізації клінічної картини та біохімічних показників) [Пат. 75234 Україна МПК А61К31/727; А61К31/708. Спосіб лікування хворих на хронічний ішемічний панкреатит на тлі ішемічної хвороби серця / Пасієшвілі Л.М; Заздравнов А.А.; Резуненко Ю.К.; Заявник Харківський державний медичний університет. - № заяви 20040604191 від 01.06.2004; опубл. 15.03.2007, бюл. № 3]. Відзначений клінічний ефект,

20 покращення зовнішньосекреторної функції, зменшення активності запального процесу, ліпопероксидації та підвищення активності антиоксидантного захисту, відмічено позитивні зміни в гуморальній ланці імунітету.

Даний спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця є найбільш близьким до того, що заявляється, по технічній суті та результату, який може

25 бути досягнутий, тому його вибрано як прототип.

Недоліком відомого способу-прототипу та відомих аналогів є відсутність врахування такої супутньої патології як синдром хронічної серцевої недостатності, вплив лікування на якість життя, дисліпідемію, яка є провокуючим фактором прогресування і взаємообтяження даних коморбідно перебігаючих захворювань.

У зв'язку з викладеним вище, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту з ІХС за синдрому хронічної серцевої недостатності з метою зменшення проявів хронічного панкреатиту, хронічної серцевої недостатності, синдрому хронічної малоінтенсивної генералізованої запальної реакції, дисліпідемії, підвищення функції антиоксидантної системи захисту і ферментативної функції

35 підшлункової залози, печінки.

Нами пропонується рішення, що дозволяє уникнути вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит, шляхом включення препарату "Карсил® Форте", додатково до базисної

40 терапії для забезпечення підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування хворих на ХП з ІХС за хронічної серцевої недостатності шляхом призначення базисного лікування, відповідно до корисної моделі, додатково призначають препарат "Карсил® Форте", що містить, розторопшу плямисту (163,6-225,0 мг висушеного екстракту плодів, що еквівалентно 90 мг силімарину, який визначається за силібініном методом високоефективної рідинної хроматографії (метод

45 затверджений Європейською фармакопеею).

Спільними ознаками прототипу та способу, що заявляється, є призначення базисного лікування.

Новим у запропонованому рішенні є те, що як медикаментозний засіб вводять препарат, який відносять до фітогепатопротекторів, що містить суміш 4-х ізомерів флавонолігнанів: силібініну, ізосилібініну, силідіаніну, силікрістіну в дозі одна капсула один раз на добу впродовж

50 2 місяців. Порівняння ознак корисної моделі та прототипу наведені у таблиці.

Таблиця

Ознака	Прототип	Спосіб, що заявляється
Супутня патологія за синдрому хронічної серцевої недостатності	не врахована	Врахована
Частота нормалізації показників системи антиоксидантного захисту	не врахована	65,7 %
Якість життя хворих (за даними опитувальника SF-36):		
загальний стан здоров'я;	не врахована	58,4±5,8 бали
психічне здоров'я		65,4±3,9 бали
Терміни госпіталізації	18±2,28	15±1,25

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

5 У розторопшу плямисту входять більш ніж 400 біологічно активних речовин: алкалоїди, сапоніни, білки, смоли, ряд вітамінів (А,Д, Е, К, В3, В6, В9, В12), мікроелементи (марганець, мідь, цинк, селен, йод), мікроелементи (кальцій, калій, магній, залізо) і 12 видів силімарину - унікального засобу, який впливає на діяльність не тільки клітин печінки, але й інших органів, регенеруючи їх, і відновлюючи окислений глутатон [Бекетова Г.В. Фитогепатопротектори в корекції порушеної антиоксидантної захисти / Г.В. Бекетова // Дитячий лікар - 2011. - № 6 (13). - С. 3-7.].

10 Ми виходимо з того, що препарат є універсальним цитопротектором, впливає на активність перекисного окислення ліпідів, зв'язуючи вільні радикали, і попереджує загибель клітинних мембран; регулює вміст ліпопротеїдів у плазмі (має гіполіпідемічний ефект) [Успенский Ю.П. Клиническое значение нарушений реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией: общий подход к фармакотерапии / Ю.П. Успенский, С.Н. Мехтиев // Сучасна гастроентерологія.-2004.-36. - С. 71-78.], нормалізує вуглеводний обмін (має гіпоглікемічний ефект). Використання силімарину у хворих на цукровий діабет і цироз печінки сприяє зменшенню інсулінорезистентності. Силімарин володіє протизапальною дією, він подавляє синтез прозапального лейкотриєну В4 у клітинах Купфера, інгібує міграцію нейтрофілів і утворення простагландинів, що дуже важливо для прогнозу прогресування хронічної запальної реакції, особливо за коморбідності вищеназваних патологій за синдрому хронічної серцевої недостатності. Блокує ангіогенез, фіброгенез печінки, міокарда, попереджує розвиток вікових змін судин головного мозку і резорбцію кісткової тканини, що дуже важливо для пацієнтів на ХП за наявності остеопорозу і остеомаліції при синдромі трофологічної недостатності. [Христин Т.Н. Особенности клинического течения хронического панкреатита в сочетании с ИБС / Т.Н. Христин / Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупіка. - К., 2005. - С. 167-171.].

20 Оскільки за даної коморбідності патологій призначається більше ніж 7 препаратів, дуже важливим видається те, що комплекс флавоноїдів при призначенні "Карсилу® Форте" метаболізується в печінці шляхом кон'югації з глюкуроною і сірчаною кислотами, не впливаючи на мітосомальну систему окислення, тому використання з іншими препаратами не відображається на їхній фармакокінетиці і фармакодинаміці. У терапевтичних дозах силімарин не впливає негативно на організм людини, що дозволяє віднести його до категорії малотоксичних речовин. Крім цього після завершення курсу лікування препарат зберігає лікувальний ефект ще деякий час.

35 Спосіб здійснюється наступним чином:

Хворим на хронічний панкреатит із ІХС за синдрому хронічної серцевої недостатності призначають регуляторні пептиди (соматостатин, сандостатин, октреотид, стиламін, даларгін) з метою створення функціонального спокою підшлункової залози (ПЗ). Секретинову стимуляцію ПЗ пригнічують шляхом застосування блокаторів H2 - гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) та блокаторів протонної помпи (рабепразол, пантопразол) за необхідності підключаються регулятори моторики - спазмолітики (дротаверин, но-шпа форте, дуспаталін) та/або прокінетики (частіше мотиліум), ферментні засоби у відповідному дозуванні залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (креон, пангрол, панзинорм, мезим форте). 40 Обов'язковим компонентом лікування було дотримання в період загострень і нестійкої ремісії дієти 5п, обмеження алкоголю, із заміною значної частини тваринних жирів на білки, збагачення раціону за рахунок мононенасичених жирів (оливкова олія).

Базисна терапія ІХС за хронічної серцевої недостатності включала препарати, що спрямовані на досягнення первинної ліпідної мети - зниження холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) (стати́ни), призначали аторвастатин (10 мг 2 рази на добу). У випадку низького рівня ХС ЛПВГ і гіпертригліцеридемії до 7-10 ммоль/л за наявності інсулінорезистентності і хронічного панкреатиту (навіть в ремісії) призначали фібрати або нікотинову кислоту самостійно або в комбінації з аторвастатином. Дигоксин призначали чоловікам із ХСН при ФВ<45 %, оскільки він зменшує в них потребу в госпіталізації і не впливає на смертність. У відповідь на зменшення серцевого викиду за доцільне вважали використання селективних блокаторів β_1 - адренорецепторів, які блокують гіперактивність САС та мінімально впливають на β_2 - і β_3 - адренорецепторів. Нашим хворим ми призначали також небіволл (небілет 2,5 мг на добу), особливо за помірної ХСН ішемічного ґенезу, які отримують іАПФ, у разі затримки рідини використовували діуретичні засоби - фуросемід (20-40 мг на добу).

Приклад практичного використання способу. В клініці було обстежено 41 хворого на ХП із ІХС за синдромом хронічної серцевої недостатності. Серед обстежених були 20 (47,6 %) жінок та 21 (52,4 %) чоловіків у віці від 49 до 60 років. Хворих розподілили на дві групи: основну (20 хворих) та порівняння (20 хворих). Групу основну лікували за способом, що заявляється, а групу порівняння - за відомим способом-прототипом. Обстеження проводили згідно наказу МОЗ України від 13.06.2005 № 27, враховуючи клінічну симптоматику. Щоб довести ефективність та безпечність запропонованої терапії обстеження проведені двічі: в перший та останній день лікування.

Дослідження показали, що лікування ХП у сукупності з ІХС за синдрому хронічної серцевої недостатності за способом, що заявляється, ефективніше ніж за відомим способом. Так у першу чергу показники якості життя покращилися у хворих основної групи (у 18 (90 %) осіб основної групи і у 14 (70 %) групи порівняння), стали мінімальними прояви диспепсичного синдрому у 19 (95 %) осіб основної групи (як ознака хронічного панкреатиту, який був у хворих в нестійкій ремісії) та у 10 (50 %) хворих групи порівняння, на 23,4 % покращилися показники С-реактивного білка в основній групі порівняно з групою порівняння, в основній групі відбулося значиме зменшення показників оксидативного стресу (малонового альдегіду - на 16,2 %, альдегідо- і кетоніпохідних нейтрального характеру у 85 % хворих,) і відновлення системи антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон) - у 65 % хворих відповідно.

Показники синдрому цитолізу мали добру динаміку при використанні запропонованого способу лікування (АлАТ - до лікування дорівнювали $2,18 \pm 0,03$ ммоль/г-л, у динаміці лікування знизились до $1,89 \pm 0,08$ ммоль/г-л, АсАТ - $1,69 \pm 0,04$ ммоль/г-л до $1,45 \pm 0,05$ ммоль/г-л після лікування, білірубін з $24,3 \pm 0,6$ мкмоль/л знизився до $20,4 \pm 0,6$ мкмоль/л після лікування). Покращилася синтетична функція печінки, знизився вміст ГГТП ($5,12 \pm 0,04$ ммоль/г-л до $4,82 \pm 0,04$ ммоль/г-л після лікування), що засвідчує зменшення ризику розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Про таке також засвідчує достовірне зменшення вмісту тригліцеролів в крові у динаміці лікування ($p < 0,05$).

Дослідження показали, що лікування хронічного панкреатиту із ІХС за синдрому хронічної серцевої недостатності за способом, що заявляється, ефективніше ніж за відомим способом внаслідок зменшення показників оксидативного стресу (малоновий альдегід, альдегідо- і кетоніпохідні нейтрального характеру, о.о.г./мл) та відновлення системи антиоксидантного захисту (відновлений глутатіон); С-реактивного білка (як маркера синдрому генералізованої малоінтенсивної хронічної реакції запалення), що покращило синтетичну функцію печінки, зменшило інтенсивність цитолітичних проявів з боку паренхіми печінки, сприяло нормалізації ліпідного обміну, особливо тригліцеролів (які мають значення у прогресуванні і обтяженні перебігу даної коморбідності патологій), покращенню показників якості життя (фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, загального здоров'я, життєздатності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування, психічного здоров'я, зменшення інтенсивності болю).

Таким чином, проведене лікування сприяло клінічній, імунологічній, біохімічній ремісії хронічного панкреатиту та призупиненню прогресування хронічної малоінтенсивної запальної імунної відповіді, яка після пероксидації ліпідів і білків є вирішальною патогенетичною ланкою прогресування коморбідності захворювань, особливо щодо синдрому хронічної серцевої недостатності.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності шляхом призначення базисного лікування, який **відрізняється** тим, що

додатково призначають лікарський препарат "Карсил® Форте" 90 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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