



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **53122** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61P 5/00
A61K 35/50 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, З КОРЕКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

1

2

(21) u201003454

(22) 25.03.2010

(24) 27.09.2010

(46) 27.09.2010, Бюл.№ 18, 2010 р.

(72) ОЛІНІК ОКСАНА ЮРІЇВНА, ФЕДІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом, з корекцією ендотеліальної дисфункції шляхом призначення базисного лікування (рабепразол у дозі 40 мг на добу, амоксицилін 1000 мг

двічі на добу, кларитроміцин 500 мг двічі на добу та інсулінотерапія), який **відрізняється** тим, що з метою корекції ендотеліальної дисфункції додатково призначають препарат "Аккупро" у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників впродовж 1 тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж 3 тижнів, що дозволяє покращити функціональний стан ендотелію, зменшити частоту виникнення ускладнень та тривалість загострення у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до гастроентерології, ендокринології, та може бути використана для лікування хворих на виразкову хворобу, поєднану з цукровим діабетом.

Незважаючи на значні досягнення в терапії виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), кількість хворих на початку ХХІ століття залишається стабільною - біля 162,5 на 100 тис. населення і відмічається ріст ускладнень (А. Борисов, Ю. Веселов, В. Акимов, 2007).

Цукровий діабет (ЦД) є також однією з найбільш серйозних проблем медичної науки, що визначається поліорганним характером ураження та незворотністю змін багатьох функціональних систем життєзабезпечення людини (Хворостінка В.М., Кривоносова О.М., 2009). На ЦД хворіє більше 30 млн. жителів Європи (А. Норкус, Р. Остраускас, Р. Шульцайте, 2007).

Одним із актуальних питань сучасності є поєднання ВХ шлунка і ДПК та ЦД. Шлунок є важливою зоною травлення та всмоктування і, завдяки своїм фізіологічним функціям (метаболічній, секреторній, транспортній, депонуючій, гормональній, захисній), бере участь у підтримці метаболічної компенсації у хворих на ЦД (А. Мкртумян, І. Маев, К. Баирова, 2008).

Цікавим аспектом поєднаного перебігу цих захворювань є функціональний стан ендотелію, який відіграє важливу роль у прогресуванні та виник-

ненні ускладнень, а отже при виявленні порушень, потребує диференційованого підходу в призначенні лікування.

Серед препаратів, що поліпшують функцію ендотелію, найбільш вивченими є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ), які підсилюють синтез простагландинів Е2 та І2, ендотеліального фактора релаксації (ЕФР), гальмують синтез ендотеліну-1 (Абу Одех Фарадж, 2009).

Прототипом способу, що заявляється, є стаття Хворостінки В.М., Кривоносова О.М. Патогенетичні та терапевтичні аспекти хронічних захворювань гастроудоденальної системи у хворих на цукровий діабет «Проблеми ендокринної патології № 1, 2009 р. У способі-прототипові до антигелікобактерної терапії, що включала рабепразол у дозі 40 мг на добу, амоксицилін 1000 мг двічі на добу, кларитроміцин 500 мг двічі на добу було додано метаболічну (еспа-ліпон), імунотропну (циклоферон) та прокінетичну (мотиліум) терапію. Недоліком прототипу є те, що даний спосіб не враховує одну з найбільш важливих ланок у патогенезі розвитку даних захворювань, а саме ендотеліальну дисфункцію.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основі корисної моделі поставлене завдання скорегувати ендотеліальну дисфункцію у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої

(19) **UA** (11) **53122** (13) **U**

кишки, поєднану з цукровим діабетом, шляхом додавання до основної терапії і-АПФ четвертого покоління квінаприлу (торгова назва «Аккупро»).

Поставлене завдання вирішується тим, що хворим на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, на тлі базисного лікування додають препарат «Аккупро» у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників впродовж 1

тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж 3 тижнів.

Спільними ознаками прототипу та корисної моделі, що заявляється, є використання комплексу базисного лікування. Відмінність корисної моделі від прототипу полягає в призначенні «Аккупро».

Характеристика винаходу порівняно з прототипом подана в таблиці.

Таблиця

Порівняльна характеристика прототипу та запропонованого способу		
Ознака (параметр)	Прототип (базисна терапія)	Винахід
Зменшення рівня ЕТ-1	-	++
Зменшення гіперпродукції стабільних метаболітів NO (NO ₂ , NO ₃)	-	+
Більш виражене зниження рівня глюкози в крові у відповідь на терапію	+	++
Скорочення терміну перебування хворих у стаціонарі	-	+
Подовження міжрецидивного періоду	-	+

Приклад конкретного використання способу.

Обстежено 16 пацієнтів на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом I та II типів, субкомпенсованим. Пацієнти були підібрані таким чином (відсутність некомпенсованого діабету, застійних проявів серцевої недостатності, високих цифр артеріального тиску та загострення хронічних захворювань).

Перед початком лікування хворі були розподілені на основну та контрольну групи. Пацієнти основної групи (8 хворих) на фоні диференційованої базисної терапії виразкової хвороби (рабепразол - 40 мг на добу, амоксицилін - 1000 мг двічі на день, кларитроміцин - 500 мг двічі на день протягом 7 днів) та застосування препаратів інсуліну приймали препарат «Аккупро» у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників впродовж 1 тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж 3 тижнів.

Хворим контрольної групи (8 хворих) призначалась базисна терапія без «Аккупро». До групи порівняння ввійшли 10 практично здорових пацієнтів (без клінічно, біохімічно та інструментально підтверджених діагнозів ВХ та ЦД), які статистично достовірно не відрізнялись за віком та статтю від обох (основної та контрольної) груп.

Встановлено, що у хворих на ВХ, поєднану з ЦД, напруження зсуву на реактивну гіперемію є істотно меншим (53 ± 5 дин/см²), ніж у здорових осіб (89 ± 7 дин/см², $p < 0,05$). Ці зміни підтверджують і показники коефіцієнта К, який вказує на чутливість плечової артерії до напруження зсуву: здорові особи $0,079 \pm 0,012$ ($p < 0,05$) та хворі на ВХ, поєднану з ЦД $0,006 \pm 0,014$ ($p < 0,05$). Незважаючи на те, що ендотеліально-незалежна дилатація (реакція судини на прийом нітрогліцерину) не страдала у жодній з груп, нами за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності були виявлені порушення ендотеліально-залежної вазодилатації плечової артерії та зниження чутливості плечової артерії до напруження зсуву у хворих на ВХ, поєднану з ЦД.

Визначаючи рівень ЕТ-1, було помічено, що його рівень в ЕДТА плазмі здорових осіб значно

нижчий на 24 % ($p < 0,05$), ніж у крові пацієнтів порівнюваних груп. Стабільні метаболіти NO (NO₂, NO₃) в крові здорових осіб склали $18,05 \pm 0,48$ мкмоль/л. У хворих основної групи - підвищення у 1,3 рази ($p < 0,05$). Ймовірно, що виявлений дисбаланс ендотеліальної функції, так звану «фазу посиленої ендотеліальної релаксації», можна пояснити, як важливу ланку порушення вазорегуляторної функції в судинах, які піддавались впливу високих концентрацій глюкози.

Після проведеного лікування були проаналізовані ті ж показники функціонального стану ендотелію, що й до лікування. У групі контролю не відмічено достовірної різниці між показниками ендотеліальної дисфункції до та після лікування. Проте зазначено позитивний корегуючий вплив препарату «Аккупро» на показники ЕТ-1 та метаболітів NO, а саме зниження вмісту ЕТ-1 на 12 % та рівня NO на 10 % та відмічено більш виражене зниження рівня глюкози у відповідь на адекватну терапію (на 14 %).

Отже, за поєднаного перебігу виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки з цукровим діабетом спостерігається виражений дисбаланс функціонального стану ендотелію, що проявляється порушенням ендотеліально-залежної вазодилатації, а саме зниженням показників напруження зсуву на реактивну гіперемію, та підвищенням рівня ендотеліну-1 та вмісту метаболітів NO, що зумовлює необхідність корекції виявлених змін.

При включенні до схеми лікування хворих на виразкову хворобу, поєднану з цукровим діабетом, і-АПФ «Аккупро» спостерігається виражене зниження продукції ЕТ-1, зниження гіперпродукції метаболітів NO та краща корекція рівня глюкози в крові, що сприяє покращенню функціонування ендотелію, а отже зменшенню виникнення ускладнень, скороченню перебування хворих в стаціонарі, подовженню міжрецидивного періоду та досягненню позитивного економічного ефекту. Отже, корекція ендотеліальної дисфункції з допомогою «Аккупро» через прямий вплив на продукцію ЕТ-1 та, можливо, опосередкований вплив на

продукцію NO, сприяє зменшенню у хворих на виразкову хворобу, поєднану з цукровим діабетом, негативних проявів поєданого перебігу захворювань.

Все вищевикладене робить можливим використання і-АПФ четвертого покоління квінаприлу «Аккупро» для корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом.