



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91646** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 01701	(72) Винахідник(и): Суходоля Сергій Анатолійович (UA), Петрушенко Вікторія Вікторівна (UA), Фалолєєва Тетяна Михайлівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 21.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.07.2014	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.07.2014, Бюл.№ 13	

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики загострення хронічного панкреатиту включає призначення препаратів базисної терапії, а саме регуляторів моторики органів травлення - спазмолітиків і прокінетиків, холінолітиків, H2-гістаміноблокаторів, інгібіторів протонної помпи, ферментів та препаратів, що знижують секрецію підшлункової залози (сандостатин). Додатково хворим призначають інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2).

UA 91646 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема хірургії, і може бути використана для лікування хворих на хронічний панкреатит (ХП) для попередження рецидиву захворювання та прогресування фіброзу тканини підшлункової залози (ПЗ) після операції.

5 Відомий, вибраний за найближчий, спосіб лікування ХП, що включає усунення больового синдрому шляхом прийому анальгетиків, панкреатичних ферментів, пригнічення запалення тканини ПЗ, вплив на іннервацію ПЗ, прийом антиоксидантів, зниження внутрішньопотокового тиску, лікування зовнішньо секреторної недостатності при тяжкій стеатореї, додатково призначають вітаміни (А, D, Е, К) а також групи В (Охлобыстин А.В. Заболевания поджелудочной железы. / Consilium medicum. Диспепсия / Приложение // 2002. - С. 26-31).

10 Недоліком відомого способу та найближчого аналога є недостатня ефективність та відсутність у ньому засобів, що ефективно впливають та попереджують рецидив захворювання та прогресування фіброзу тканини ПЗ.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом додаткового застосування медикаментозного препарату, спрямованого на блокування СОХ-2, що бере участь у синтезі простагландинів при запаленні, досягають підвищення клінічної ефективності оперативного втручання.

20 Запропонований спосіб здійснюється наступним чином: механізм протизапальної дії НПЗП, пов'язаний із пригніченням ними активності СОХ - ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти і, як наслідок, зниженням синтезу простагландинів (ПГ). На початку 90-х років ХХ ст. Дж. Вейном було встановлено, що в організмі одночасно існує дві ізоформи ферменту СОХ - СОХ-1 (конститутивна) і СОХ-2 (індукована). Вони мають різні функції: СОХ-1 відповідає за синтез ПГ, що беруть участь у захисті слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, регуляції функції тромбоцитів і ниркового кровотоку, а другий ізофермент (СОХ-2) бере участь у синтезі ПГ при запаленні. Терапевтичний ефект НПЗП реалізується за рахунок гальмування активності СОХ-2, а основні побічні ефекти з'являються при інгібуванні СОХ-1. Протизапальна дія НПЗП також пов'язана з гальмуванням перекисного окиснення ліпідів, стабілізацією лізосомальних мембран, гальмуванням процесів утворення макроергічних зв'язків у процесах окисного фосфорилування, гальмуванням агрегації нейтрофілів, пригніченням синтезу, взаємодією з рецепторами, інактивацією інших медіаторів запалення (брадикінін, лімфокіні, лейкотрієни, фактори комплементу й ін.).

Дія інгібіторів СОХ-2 була вивчена і доведена експериментально на щурах.

Експериментальний Приклад 1: дослідження проведені на 60-ти щурах-самцях лінії Wistar масою 180-230 гр.

35 Тварини були розділені на 3 групи. Щурам I групи (інтактний контроль) внутрішньоочередово (в/о) вводили фізіологічний розчин (плацебо) в об'ємі 0,4 мл. ХП у щурів II та III груп викликали 21-денним введенням L-аргініном (100 мг/100 г, в/о в об'ємі 0,4 мл). Щурам II групи після закінчення введення L-аргініну упродовж 14-ти днів в/о вводили плацебо (фізіологічний розчин). Щурам III групи після закінчення введення L-аргініну упродовж 14-ти днів вводили рофєкоксиб (Rofecoxib Бліс ГВС Фарма Лімітед, Індія) (5 мг/кг, в/о). Через 35 днів від початку експерименту щурів всіх груп умертвляли з наступним забором ПЗ для гістологічного дослідження.

Маса тіла щурів всіх експериментальних груп до початку експерименту в середньому становила 193,4±2,7 грам. Маса щурів контрольної групи впродовж 35 днів збільшилась на 14 % (p<0,05). В контрольній групі тварин спостерігалась 100 %-а виживаність щурів.

45 У щурів II групи, яким впродовж 21-ого дня вводили L-аргінін (100 мг/100 г, в/о), а наступні 14 днів вводили фізіологічний розчин маса тіла була знижена у порівнянні з контрольною групою на 21 % (p<0,05). В цій групі спостерігалася 30 % летальність (6 щурів), що було наслідком тяжкої форми ХП. Аналогічні показники смертності та втрату ваги щурів з експериментальним ХП спостерігали і інші дослідники [González AM, T Ya.maguchi, C.P. Delaney]

50 У тварин III групи з ХП та 14-ти денне лікування рофєкоксибом (5 мг/кг, в/о) призводило до того, що маса тіла була більша на 16 % (p<0,05) у порівнянні з групою без лікування. В основній групі був зафіксований лише один летальний випадок, що становить 5 % від цієї групи щурів.

У тварин всіх груп аналізували показники ферментів (амілаза, панкреатична амілаза, ліпаза), що характеризують стан ПЗ. В контрольній групі досліджувані показники в сироватці крові були в межах норми. Концентрація ферментів в сироватці крові щурів з ХП була знижена у порівнянні з контрольною групою, а саме амілаза - на 61 % (p<0,001), амілаза панкреатична - на 66,8 % (p<0,001) та ліпаза - на 80,6 % (p<0,001). Зниження ферментативної активності у щурів II групи підтверджує розвиток екзокринної недостатності ПЗ. Рівень ферментів у щурів з ХП під впливом рофєкоксибу суттєво зростав у порівнянні з щурами з ХП без лікування: амілази на 193 % (p<0,05), панкреатичної амілази - 246 % та ліпази - 411 % (p<0,05) (Табл.). Отримані

результати свідчать про часткове відновлення екзокринної функції ПЗ в групі щурів, що отримували лікування НПЗП.

Таблиця

Рівень ферментів у сироватці крові (од/л) у щурів різних експериментальних груп

Показники	Амілаза	Панкреатична амілаза	Ліпаза
Групи тварин			
Контроль	61±4,80	22±1,51	17,5±1,53
Хронічний панкреатит	24,2±3,20*	7,3±1,67*	3,4±1,60*
Хронічний панкреатит + Рофекоксиб	46,8±6,88*#	18±2,29*#	14±1,91*###

Примітка: * - $p < 0,05$ щодо контролю, # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$ щодо хронічного панкреатиту.

5 Двотижневе застосування рофекоксибу у щурів з ХП призвело до покращення стану ПЗ. В даній групі відмічалася помірна поліморфно-клітинна інфільтрація міжчасточкової фіброзної тканини (помірні запальні зміни). Були наявні міжчасточкові вивідні протоки без патологічних змін і міжчасточкові вивідні протоки з потовщеною стінкою, наявністю залоз (по типу формування аденоми) в фіброзній тканині потовщеної стінки. Кількість аденом була значуще меншою ($p < 0,05$), ніж у II групі.

10 Таким чином, 21-денне введення L-аргініну призводило до розвитку фіброзу в тканині ПЗ. Панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК) відіграють важливу роль у розвитку фіброзних змін ПЗ при ХП. В нормі функція цих клітин полягає в підтримці нормальної анатомії ПЗ [Masamune]. Велика кількість факторів, таких як етанол та його метаболіти, церулуїн, L-аргінін, дибутилін дихлорид, запускають каскад арахідонової кислоти, активується циклоксигеназний тип розвитку запалення (COX-1, COX-2) внаслідок чого виділяються запальні цитокіни, простагландин, простагландин А2, що призводить до активації ПЗК і синтезу білків, екстрацелюлярного матриксу, що викликає фіброзні зміни ПЗ, навіть після припинення дії панкреатит-провокуючих факторів [Ничитайло М.І.]. Підвищення рівня COX-2, були виявлені в тканині ПЗ у щурів та мишей з ХП [Reding T, Silva A]. Продуктом синтезу COX є простагландини, в основному простагландин Е2, який впливає аутокринним та паракринним способом.

15 Клінічний приклад 2: пацієнтам, з ускладненим ХП проводилось оперативне втручання з внутрішнім дренажуванням протоки ПЗ. В ранньому та пізньому післяопераційному періоді пацієнти отримували інгібітор COX-2 (рофекоксиб) в обсязі 200 мг/добу. У післяопераційному періоді пацієнти відмічали зменшення больового синдрому, відновлення втраченої маси тіла. При виконанні тесту та наявності еластази, її показники наближалися до норми.

20 Хворий І., 45 років, медична карта амбулаторного хворого № 4034, та Хвора Н., 37 років медична карта № 4088 з діагнозом Хронічний калькульозний панкреатит в стадії загострення. Вірсунголітіаз. Виконана комбінована резекційно-дренуюча операція Фрея. В післяопераційному періоді отримували до базисної терапії запропонований препарат Рофекоксиб у дозі 200 мг на добу. При контрольному огляді через 2 міс. Згідно з міжнародним опитувальником MOS SF-36 відмічали значне покращення якості життя. Що підтверджує задовільну екзо- та ендокринну функцію ПЗ.

25 Таким чином вважаємо доцільним та ефективним застосування інгібітору COX-2 у пацієнтів з хронічним панкреатитом в післяопераційному періоді, для зменшення прогресування фіброзу та попередження рецидивів та ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

30 Спосіб профілактики загострення хронічного панкреатиту, що включає призначення препаратів базисної терапії, а саме регуляторів моторики органів травлення - спазмолітиків і прокінетиків, холінолітиків, H2-гістаміноблокаторів, інгібіторів протонної помпи, ферментів та препаратів, що знижують секрецію підшлункової залози (сандостатин), який **відрізняється** тим, що хворим призначають інгібітори циклоксигенази-2 (COX-2).

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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