



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16768 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 45/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

1

2

(21) u200602767

(22) 15.03.2006

(24) 15.08.2006

(46) 15.08.2006, Бюл. № 8, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна

(57) 1. Спосіб лікування хворих на гострий вірусний гепатит С, що включає введення лаферону,

циклоферону та антраля у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять фітосорбент поліфіт П.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що поліфіт П вводять по 200-250мл 2% водної суспензії фітосорбенту 3 рази на день між прийомами їжі та інших ліків протягом 5-7 діб.

3. Спосіб за пп.1, 2, який **відрізняється** тим, що при необхідності введення поліфіту П може бути повторено з інтервалом 7-10 днів.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до інфекційної патології і торкається способів лікування вірусних гепатитів. Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з значною поширеністю HCV-інфекції в сучасних умовах, причому від 80 до 85% випадків гострого вірусного гепатиту С (ГВГС) у подальшому трансформується в хронічний вірусний гепатит С, а потім в цироз печінки. Тому лікування ГВГС має велике значення в профілактиці розвитку хронічної HCV-інфекції. На жаль, існуючі способи лікування ГВГС недостатньо ефективні і тому потребують подальшого удосконалення.

Існує спосіб лікування ГВГС шляхом введення препаратів α -інтерферону (інтрон А, роферон та інш.) у дозі 5-6млн. ОД 3 рази на тиждень протягом 3 місяців [Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. - М.: Медицина, 1999. - С.99-100]. Однак при введенні таких великих доз інтерферонів часто відмічаються ускладнення та побічні ефекти. Крім того, ефективність лікування ГВГС при використанні вказаного способу не перевищує 50%.

Тому пропонується дозу α -інтерферону при лікуванні ГВГС знизити до 3млн. 3 рази на тиждень, а тривалість лікування, навпаки підвищити до 6-12 місяців [Усков Г.А., Целиковский А.В. Системный подход к диагностике и лечению при HCV-инфекции // Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. 4 Российской научно - практической конференции. - М., 2001. - С.347-348]. Однак при такому способі лікування більш ніж у 80% хворих відмічаються побічні реак-

ції, в тому числі лихоманка, міалгії, головний біль, зниження апетиту, нудота, депресія, а також розвиток лейкопенії, тромбоцитопенії та інш. Ефективність лікування ГВГС за допомогою цього способу також не перевищує 50%.

Існує також спосіб лікування ГВГС шляхом введення індуктору ендogenous інтерфероутворення - циклоферону [Андрійчик М.А., Господарський І.Я., Зайгрічук О.П. Застосування індукторів інтерфероутворення у хворих на гепатит В і С // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. - Киев, 2001. - С.232-234]. При цьому способі лікування побічних ефектів від введення препарату практично не відмічається, однак ефективність способу не перевищує 30-40%, тому він потребує подальшого удосконалення.

Відомий також спосіб лікування ГВГС шляхом введення комбінації циклоферону та препаратів α -інтерферону (лаферон, інтрон А, реаферон), причому оскільки нами було виявлено взаємне потенціювання противірусного та інтерферогенного ефектів циклоферону і α -інтерферонів добова доза α -інтерферону та тривалість його введення можуть бути зниженим [Фролов В.М. Оценка эффективности комбинированной терапии препаратами α -интерферона и циклоферона при остром вирусном гепатите С // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1998. - Вип.6(20). - С.145-156]. До недоліків даного способу Але при цьому зберігається підвищений рівень перекисного окис-

(13) U
(11) 16768
(19) UA

лення ліпідів (ПОЛ), що сприяє збереженню синдрому цитолізу і підвищує ймовірність розвитку хронічного ГВГС.

Тому був розроблений спосіб лікування хворих на ГВГС шляхом введення препаратів α -інтерферонів, циклоферону та антралю [Деклараційний патент №57374А МПК⁷ А61К45/00, А61К33/06 - Україна. - Спосіб лікування гострого вірусного гепатиту С. - Опубл. 16.06.2003. Бюл. №6]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих досить тривало зберігається підвищений рівень „середніх молекул”, що свідчить про наявність у таких хворих синдрому „метаболічної” інтоксикації та підвищує ймовірність розвитку в подальшому хронічного ГВГС.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності лікування ГВГС, зниження частоти виникнення хронічної патології печінки, а в патогенетичному плані - зменшення вираженості синдрому „метаболічної” інтоксикації шляхом додаткового введення хворим на ГВГС фітопрепарату полі-фіту П.

Фітосорбент поліфіт-П створений на основі дрібнодисперсного кремнезему, включає в кількості 15% по сухій масі фітокомпонентів, які гомогенізовані ультразвуком, у складі коріння барбарису, кульбаби, солодки та цикорію, бруньок тополі чорної та насіння расторопші плямистої.

Наша пропозиція базується на вперше встановленій нами закономірності, що введення поліфіту-П, додатково до препаратів α -інтерферону, циклоферону і антралю суттєво посилює гепатозахисний ефект усієї комбінації препаратів та дозволяє значно знижувати вираженість синдрому «метаболічної» інтоксикації. Раніше при ГВГС поліфіт-П не використовувався.

У технічному плані заявлений спосіб здійснюється таким чином: при встановленні діагнозу ГВГС хворому призначають призначать лаферон, циклоферон та антраль у середньотеплових дозах та додатково вводять поліфіт-П по 200-250мл 2% водної суспензії фітосорбенту 3 рази на день між прийомами їжі та інших ліків протягом 7-10 діб поспіль; курс лікування при необхідності повторюють з інтервалом 7-10 днів.

При розробці корисної моделі нами було обстежено 80 хворих з діагнозом ГВГС, з яких перша група (40 осіб) отримувала лікування згідно до запропонованого способу, та друга група (теж 40 осіб) - згідно до існуючого способу-прототипу, обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю перебігу гепатиту. В обох групах були хворі переважно із середньотяжким перебігом ГВГС.

У динаміці вивчали клініко-біохімічні показники та концентрацію „середніх молекул” (СМ). Математична обробка отриманих даних проводилась на комп'ютері Celeron 300 А з використанням сучасних методів, розрахованих на обробку даних щодо ефективності клінічного випробування лікарських засобів.

При співставленні отриманих даних в обох групах було встановлено, що запропонована корисна модель має суттєві переваги понад існуючим

способом-прототипом. У таблиці 1 наведені дані про вплив запропонованого та існуючого способів лікування ГВГС на динаміку клінічних показників.

Таблиця 1

Вплив запропонованого та існуючого способів лікування ГВГС на клінічні показники (М \pm м)

Клінічні показники	Способи лікування		Р
	Запропонований спосіб (n=40)	Існуючий спосіб (n=40)	
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	10,4 \pm 0,4	20,2 \pm 1,2	<0,01
нездужання	9,8 \pm 0,3	19,4 \pm 0,9	<0,01
зниження апетиту	9,0 \pm 0,4	16,1 \pm 0,9	<0,01
тяжкості у правому підребер'ї	7,2 \pm 0,5	14,4 \pm 0,3	<0,01
зниження працездатності	9,1 \pm 0,5	18,8 \pm 1,2	<0,01
підвищеної дратівливості	6,7 \pm 0,25	16,2 \pm 1,1	<0,01
жовтяниці	10,4 \pm 0,5	19,1 \pm 1,1	<0,05
потемніння сечі	8,2 \pm 0,6	16,1 \pm 0,9	<0,05
субіктеричності склер	12,3 \pm 0,8	20,9 \pm 1,2	0,05
гепатомегалії	14,5 \pm 1,2	28,0 \pm 1,8	0,01
спленомегалії	10,7 \pm 0,3	20,1 \pm 0,9	0,01
чутливості краю печінки при пальпації	5,2 \pm 0,3	10,4 \pm 0,6	0,01

Як видно з таблиці, до початку проведення лікування клінічна картина ГВГС характеризувалася наявністю загальнотоксичного синдрому (загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту та працездатності, підвищена дратівливість) та ознак патології печінки (жовтяниця, потемніння сечі, гепатомегалія, спленомегалія, чутливість краю печінки при пальпації). Використання запропонованого способу сприяло зменшенню тривалості збереження загальної слабкості - на 9,8 \pm 0,8 доби (в 2 рази), нездужання - на 9,6 \pm 0,9 доби (в 2 рази), зниження апетиту - на 7,1 \pm 0,8 доби (в 1,8 рази), підвищеної дратівливості - на 9,5 \pm 0,5 доби (в 2,4 рази), тяжкості у правому підребер'ї - на 7,2 \pm 0,6 доби (в 2 рази), зниження працездатності - на 9,7 \pm 0,6 доби (в 2,1 рази), жовтяниці на 8,7 \pm 0,5 діб (в 1,9 рази), потемніння сечі - на 7,9 \pm 0,4 доби (в 2 рази), субіктеричності склер - на 8,6 \pm 0,6 доби (в 1,7 рази), гепатомегалії - на 13,5 \pm 1,2 доби (в 1,9 рази), спленомегалії - на 9,4 \pm 0,8 діб (в 1,9 рази), чутливості краю печінки при пальпації - на 5,2 \pm 0,3 доби (в 2 рази).

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив запропонованого способу лікування ГВГС на вивчені клінічні показники у обстежених хворих, оскільки у хворих першої групи суттєво раніше ліквідувалися патологічні прояви ураження печінкової паренхіми, нормалізувався загальний стан та самопочуття.

Крім того, у хворих першої групи суттєво раніше нормалізувалися біохімічні показники, а саме так звані функціональні проби печінки (табл. 2).

До початку лікування в обох групах обстежених хворих були однакові зсуви біохімічних показників, які характеризувалися гіпербілірубінемією, підвищенням концентрації прямого (пов'язаного) білірубину, активності сироваткових амінотранспфераз - АлАТ і АсАТ, а також у частини хворих так званих екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-транспептидази (ГГТП), показника тимолової проби, помірним зниженням

альбуміно/глобулінового коефіцієнту (А/Г), як це видно з таблиці 2. Повторне обстеження хворих, які були під наглядом, дозволило встановити, що у хворих першої групи, які отримували лікування згідно до запропонованого способу, відмічається повна нормалізація біохімічних показників, а саме ліквідація гіпербілірубінемії, нормалізація концентрації прямої (пов'язаної) фракції білірубину. Активність амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) та екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП) у основній групі хворих, що додатково отримували глутаргін, нормалізувалася, також як показник тимолової проби і показник А/Г. Таким чином, до 20-ї доби лікування у хворих першої групи була досягнута стійка та повна клініко-біохімічна ремісія ГВГС.

Таблиця 2

Вплив запропонованого та існуючого способів лікування на динаміку біохімічних показників у хворих на ГВГС (М±m)

Біохімічні показники	Норма	Способи лікування		р
		Запропонований спосіб (n=40)	Існуючий спосіб (n=40)	
Білірубін (мкмоль/л): - загальний - прямий	12,0-19,9	89,6±2,5 14,2±0,8	90,2±2,8 22,3±0,9	>0,1 <0,05
	2,1-4,2	55,7±2,1 3,9±0,3	56,1±2,2 12,7±0,3	>0,1 <0,01
АлАТ (ммоль/г*л)	0,3-68	3,3±0,2 0,53±0,02	3,2±0,15 1,26±0,03	>0,1 <0,01
АсАТ (ммоль/г*л)	0,2-0,54	2,13±0,2 0,5±0,01	2,3±0,2 1,04±0,02	>0,1 <0,01
Тимолова проба (од.)	0-5	7,9±0,3 4,1±0,2	7,7±0,2 6,2±0,2	>0,1 <0,05
ГГТП (нмоль/л)	600-2500	3022±35 2114±22	2982±38 2752±23	>0,1 <0,05
ЛФ (ммоль/г*л)	0,5-1,3	3,2±0,15 1,07±0,05	3,4±0,12 2,2±0,1	>0,1 <0,01
Коефіцієнт А/Г	1,1-1,3	0,86±0,02 1,2±0,01	0,88±0,03 0,92±0,01	>0,1 <0,05

Примітка: у чисельнику - дані до початку лікування, у знаменнику - після його завершення.

У другій групі, яка отримувала лікування згідно до відомого способу-прототипу, також відмічена позитивна динаміка вивчених біохімічних показників, однак суттєво менш виражена, ніж у хворих основної групи. Наприкінці лікування у хворих цієї групи ще зберігалася помірна підвищення концентрації прямого (пов'язаного) білірубину, залишкова гіпертрансфераземія, у частини хворих також підвищення рівня ГГТП, ЛФ, показника тимолової проби, зниження коефіцієнту А/Г (таблиця 2). Отже, отримані дані свідчать, що використання запропонованого способу лікування хворих на ГВГС сприяє суттєвому прискоренню одужання хворих з повною нормалізацією клініко-біохімічних показників.

В результаті проведених біохімічних досліджень нами також виявлено, що у обстежених хворих на ГВГС має місце формування синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації, віддзеркаленням чого є підвищений рівень СМ в сироватці крові. Так, при нормі СМ в крові 0,52±0,02г/л, у хворих на ГВГС обох груп концентрація СМ складала в середньому 2,52±0,28г/л (що було в 4,85 рази вище за норму; P<0,001).

Повторне дослідження рівня СМ в крові хво-

рих на ГВГС показало, що у хворих другої групи даний показник зберігається на рівні в середньому 1,47±0,7г/л, тобто перевищує норму в 2,9 раз. В той же час в першій групі хворих, які отримували лікування згідно запропонованого способу, концентрація СМ складала 0,58±0,2г/л, що практично відповідає верхньої межі норми.

Таким чином, отримані дані свідчать, що під впливом запропонованого способу лікування хворих на ГВГС нормалізуються біохімічні показники, що дозволяє рахувати запропонований спосіб патогенетичне обґрунтованим та доцільним для використання.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити, що серед хворих, які лікувалися за допомогою запропонованого способу, рецидивів та загострень патологічного процесу в печінці не було. Загальний стан та самопочуття хворих було добрим, скарги на стан здоров'я не відмічалася, біохімічні показники функціональних проб печінки були нормальними. Серед хворих другої групи, яка лікувалася за допомогою відомого способу-прототипу, у 10 осіб (25%) відмічена наявність деяких клінічних симптомів ураження печінки (помірна гепатомегалія, чутливість краю печінки при пальпації), а також у терміні 6-12міс. після виписки зі стаціонару в них відмічена помірна гіпертрансфераземія (АлАТ 1,6-2,9ммоль/ч*л, АсАТ 1,0-2,3ммоль/ч*л), незначне підвищення тимолової проби (6-7од.). Це було підставою для заключення о можливому формуванні хронічного гепатиту у даних хворих.

Таким чином, проведення диспансерного нагляду дозволило встановити, що використання запропонованого способу сприяє профілактиці розвитку хронічної патології печінки у хворих на ГВГС. Наведені дані можуть бути підкріплені конкретними клінічними прикладами.

Приклад 1

Хвора У., 34 років, лікар-стоматолог, захворіла гостро, скаржилася на розвиток жовтяниці, загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, наявність тяжкості у правому підребер'ї, підвищену дратівливість, зниження працездатності, нудоту. Жовтяниця виникла на шосту добу з моменту появи загальнотоксичних симптомів. При огляді: шкіра та склери жовтяничні, сеча темна. Печінка збільшена (4-6см), пальпується нижній полюс селезінки. Край печінки чутливий при пальпації.

Аналіз крові біохімічний: білірубін загальний - 91,3мкмоль/л, прямий - 56,7мкмоль/л, АлАТ - 3,27ммоль/г*л, АсАТ - 2,85ммоль/г*л, тимолова проба - 8,3 од., ГГТП - 2865нмоль/л, ЛФ - 3,05ммоль/г*л, А/Г - 0,88. У крові за методом ІФА виявлені анти-HCV класу Іg М. Концентрація СМ - 2,21г/л. За даними УЗД: мало місце помірно виражене збільшення розмірів печінки та селезінки, підвищення лунощільності паренхіми печінки.

Діагноз: Гострий ВГС, середньотяжкий перебіг.

Хворій було призначено лікування згідно із запропонованим способом, а саме лаферон; циклоферон та антраль у середньотерапевтичних дозах та додатково поліфіт П по 200мл 2% водної суспензії фітосорбенту 3 рази на день між прийомами їжі протягом 5-7 днів; курс лікування повторювали з інтервалом 7 днів.

Під впливом запропонованого способу загальний стан та самопочуття хворої У. суттєво покращилися. Тривалість збереження жовтяниці склала 9 діб, потемніння сечі - 8 діб, субіктеричності склер - 12 діб, загальної слабкості та нездужання - 10 діб, зниження апетиту - 9 діб. Тяжкість у правому підребр'ї зберігалася протягом 7 діб, гепатомегалія - 14 діб, спленомегалія - 10 діб, чутливість краю печінки при пальпації - 5 діб, підвищена дратівливість - 6 діб. Таким чином, протягом двох тижнів лікування у хворої У. зникли патологічні прояви з боку печінки, нормалізувався загальний стан та самопочуття.

Повторне обстеження дозволило відмітити нормалізацію так званих функціональних проб печінки та зниження до норми концентрації рівня СМ. Дійсно, рівень загального білірубину у хворої У. знизився до 14,4мкмоль/л, прямої фракції - до 3,8мкмоль/л, АлАТ - до 0,53ммоль/г-л, АсАТ - до 0,42ммоль/г-л, тимолової проби - до 4,3од., ГТТП - до 2050нмоль/л, ЛФ - до 1,1ммоль/г-л; коефіцієнт А/Г підвищився до 1,1. Концентрація СМ становила 0,55г/л.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити відсутність рецидивів та загострень захворювання. Весь термін загальний стан хворої У. зберігався задовільним, самопочуття - добрим, скарг на стан здоров'я не було, функціональні проби печінки зберігалися в межах норми.

Приклад 2

Хворий П., 27 років, робітник салону татування, захворів гостро, скаржився на загальну слабкість, нездужання, нудоту, зниження працездатності, поганий апетит, тяжкість у правому підребр'ї, підвищену дратівливість. На п'яту добу хвороби відмічено потемніння сечі, на шосту - з'явилася жовтяниця. При огляді: шкіра та склери помірно жовтяничні, сеча темна. Печінка збільшена (4-6см), пальпується нижній полюс селезінки. Край печінки чутливий при пальпації.

Аналіз крові біохімічний: білірубін загальний - 96,8мкмоль/л, прямий - 66,8мкмоль/л, АлАТ - 3,22ммоль/г-л, АсАТ - 2,29ммоль/г-л, тимолова проба - 8,6од., ГТТП - 2268нмоль/л, ЛФ - 3,02ммоль/г-л, коефіцієнт А/Г - 0,86. У крові за методом ІФА виявлені анті - НСВ класу Ig M. Рівень СМ - 2,40г/л. За даними УЗД: мало місце збільшення розмірів печінки та селезінки, підвищення луючильності паренхіми печінки

Діагноз: гострий ВГС, середньотяжкий перебіг.

Хворому було призначено лікування згідно до запропонованого способу, а саме лаферон, циклоферон та антраль у середньотерапевтичних

дозах та додатково поліфіт-П по 250 мл 2% водної суспензії фітосорбенту 3 рази на день між їдою протягом 7 діб; курс лікування повторювали з інтервалом 10 днів.

Під впливом запропонованого курсу лікування, як самопочуття, так і загальний стан хворого покращилися. Жовтяниця зникла на десяту добу від початку лікування, субіктеричність склер - на 12 добу. Тривалість збереження загальної слабкості склала 10 діб, нездужання - 9діб, зниження апетиту - також 9діб, тяжкості у правому підребр'ї - 7діб. Гепатомегалія зберігалася протягом 15 діб, спленомегалія - 11 діб, чутливість краю печінки при пальпації - 5діб. Повторне обстеження на 20-ту добу з початку лікування дозволило встановити нормалізацію вивчених показників, а саме, рівень білірубину (15,7мкмоль/л) та його прямої фракції (3,7мкмоль/л), АлАТ (0,62ммоль/г-л), АсАТ (0,43ммоль/г-л), показника тимолової проби (4,8од.), активності екскреторних ферментів - ГТТП (2235нмоль/л) та ЛФ (1,2ммоль/г-л), коефіцієнту А/Г (1,2). Відмічена також нормалізація концентрації СМ - 0,56г/л. Отже, під впливом запропонованого способу лікування у хворого П. досягнута стійка повноцінна ремісія захворювання з ліквідацією скарг та клінічних проявів гострого гепатиту С, нормалізацією клінічних та біохімічних показників.

Диспансерний нагляд протягом 1 року після виписки хворого зі стаціонару дозволив встановити, що за цей період рецидивів або загострень патологічного процесу з боку печінки не було. Самопочуття та загальний стан хворого зберігалися задовільними, скарг на стан здоров'я не було, функціональні проби печінки були в межах норми.

Запропонований спосіб корисний, оскільки він дозволяє скоротити термін лікування хворих на ГВГС, прискорити одужання та запобігати трансформації гепатиту в хронічну патологію печінки. Поліфіт П є в достатній кількості в аптечній мережі України, за ціною він доступний для широкого використання. За отриманими матеріалами та даними медичної літератури цей препарат не викликає небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних, не токсичний та практично не має протипоказань для введення.

Отже, виходячи з ефективності заявленого способу лікування хворих на ГВГС та його суттєвих переваг відносно відомого способу-прототипу, спосіб, що пропонується, може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці.