



УКРАЇНА

(19) UA (11) 22307 (13) U
(51) МПК
A61K 31/7052 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ФІБРОГЕНЕЗУ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В ТА С

1

(21) u200610552

(22) 05.10.2006

(24) 25.04.2007

(46) 25.04.2007, Бюл. № 5, 2007 р.

(72) Лук'янова Олена Михайлівна, Ципкун Анатолій Григорович, Березенко Валентина Сергіївна, Денисова Маргарита Федорівна

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

2

(57) Спосіб медикаментозної корекції порушень фіброгенезу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В та С шляхом застосування комплексної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають такі препарати, як глутаргін, урсодезоксихолеву кислоту та гепабене в середньотерапевтичних дозах.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема педіатрії та гастроентерології і може бути використана для профілактики цирозу печінки.

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) є однією з основних причин формування цирозу печінки незалежно від віку хворих. Відомо, що у переважній більшості дітей інфікування HBV та HCV призводить до формування первинно-хронічних процесів в печінці. Ризик такого перебігу захворювання залежить від віку на момент інфікування, і є особливо високим при вертикальному шляху передачі та у дітей першого року життя [1]. Інфікування гепатотропними вірусами призводить до розвитку різного ступеня некрозапальних процесів в печінці, дистрофії гепатоцитів, порушення мікроциркуляції та, як наслідок, активації печінкових фібробластів, які починають синтезувати компоненти позаклітинного матриксу [2]. Активізація склеротичних процесів в печінці веде до порушення структури її сполучнотканинного каркасу в результаті прогресуючого фіброзу. Саме темпи цього процесу і визначають швидкість формування функціональної недостатності та розвиток цирозу печінки. Незважаючи на універсальність структурних змін в печінці при різноманітних хронічних дифузних захворюваннях, лікування цих хвороб базується в першу чергу на елімінації етіологічного чинника, а в другу - на корекції патогенетичних ланок. Протівірусна терапія (рекомбінантні інтерферони та синтетичні аналоги нуклеозидів) в вигляді моно чи комбінованої терапії в відповідних вікових дозах є основою лікування ХВГ у дітей. Однак ефективність існуючих на сьогоднішній день схем терапії хронічного вірусного гепатиту В та С (ХГВ та ХГС) у дітей все ще залишається низькою. Окрім того, вік хворого (застосування інтерферонів рекомендовано з 2 років), побічні реакції та висока вартість лікування обмежує контингент дітей для призначення протівірусних препаратів. Враховуючи, що у більшості дітей, як з ХГВ так і ХГС, в фазі реплікації вірусу захворювання протікає субклінічно (при нормальному рівні трансаміназ) очікуваний ефект від застосування протівірусних препаратів є низьким. Тривале використання цих препаратів як антифібротичних засобів є дорогим, відповідно, мало доступним більшості хворих [3].

Найбільш близьким за технічною суттю є ["Способ лечения острого вирусного гепатита" патент России №2207135] в якому використовується поряд з базовою терапією лікарський препарат "Ламівудін" перорально по 100-150мг на добу 12 місяців поспіль. Даний спосіб лікування може призводити до розвитку мутантних штамів вірусу гепатиту В та загострення хвороби на цьому фоні.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу медикаментозної корекції порушень фіброгенезу печінки у дітей з хронічним вірусним гепатитом В та С шляхом використання коригуючих медикаментозних препаратів, що сприятиме зменшенню колагеноутворення за рахунок підвищення метаболізму сполучної тканини, що забезпечить високу ефективність профілактики цирозу печінки.

Поставлена задача способу медикаментозної корекції порушень фіброгенезу печінки у дітей з

(13) U

(11) 22307

(19) UA

хронічним вірусним гепатитом В та С полягає у призначенні на фоні базисної терапії додатково комплексу препаратів: глутаргін, урсодезоксихолева кислота та гепабене в середньотерапевтичних дозах, які спрямовані на сповільнення колагеноутворення в печінці.

За результатами багаторічних досліджень, проведених в відділенні гастроентерології ІПАГ встановлено, що в основі патогенезу ХГС та ХГВ у дітей лежить патологічна імунорегуляція у відповідь на інфікування вірусом, порушення регіонарної гемодинаміки та мікроциркуляторного русла печінки на фоні зниження функціональної активності системи L-аргінін-NO, індукція апоптозу, що призводить до порушення метаболізму сполучної тканини та посилення склеротичних процесів в печінці. З урахуванням цього, з нашої точки зору, для стримування прогресування патологічного процесу в печінці у дітей з ХВГ, в комплексну терапію доцільно включити препарати, які коригують ці процеси. Для цього нами була розроблена схема лікування ХВГ з використанням глутаргіну, урсодезоксихолевої кислоти (Урсофальк) та гепабене. Доцільність використання цих препаратів обґрунтована їхньою фармакологічною дією. Так, глутаргін - сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу оксиду азоту, який характеризується вазодилатуючим, протишемічним, антигіпоксичним ефектами. Виходячи з того, що гіпоксія є одним із потужних індукторів активації склерогенезу, можна передбачити, що покращення мікроциркуляції в печінковій тканині під впливом глутаргіну буде сприяти усуненню гіпоксії як у гепатоцитах, так і в клітинних елементах сполучної тканини (міофібробластах), тим самим сприяючи гальмуванню колагеноутворення. У літературі є поодинокі повідомлення про ефективність використання, з метою гальмування фіброзоутворення, глутамінової кислоти, як потужного антигіпоксанта, в вигляді монотерапії ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, пневмоконіозів, тощо.

Вибір урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) був зумовлений не стільки її антихолестатичним та літолітичним ефектом, скільки цитопротективними властивостями, які реалізуються шляхом вмонтування в фосфоліпідний бі-шар мембрани гепатоцита, що забезпечує захист клітинних структур від пошкодження; а також імуномодуючою та антиапоптотичною дією. Останні властивості препарату викликають великий інтерес, оскільки саме порушення імунорегуляції та індукція апоптозу призводять до формування та прогресування ХВГ. В останні роки з'явилися дані про здатність УДХК стримувати фібропластичні процеси в печінці.

Гепабене - комплексний препарат рослинного походження, до складу якого входить 50мг сілімарину та 22мг сілібініну, а також 4,13мг *fumaria officinalis*. Призначення гепабене зумовлено його гепатопротективними та антиоксидантними власти-

востями, а також здатністю нормалізувати дискінетичні порушення жовчовивідних шляхів, які часто супроводжує хронічні вірусні гепатити. Окрім того, доведено здатність сілімарину гальмувати фібропластичні процеси в ураженій печінці.

Спосіб здійснюється слідуючим чином.

За розробленою схемою урсодезоксихолева кислота призначалась з розрахунку 10мг/кг маси щоденно протягом трьох місяців. Глутаргін протягом 21 дня призначали по 0,25г тричі на день дітям після 12 років та по 0,125г тричі на день до 12 років. Через місяць курс повторювали. Гепабене призначалось дітям віком до 12 років по одній капсулі два рази на день, старшим 12 років по 1 капсулі тричі на день за 20 хвилин до їжі протягом місяця, після першого курсу глутаргіну. Зазначене вище клініко-параклінічне дослідження в основній групі та групі порівняння проводилось до лікування та по закінченню трьохмісячного курсу терапії.

Корисна модель підтверджується наступними прикладами:

Для виконання поставленої мети обстежено 60 хворих з хронічним вірусним гепатитом (ХВГ) та 20 практично здорових дітей віком 5-15 років. Хворі були поділені на 2 групи - основну та групу порівняння. Діти основної групи (по 15 хворих з ХГВ та ХГС) отримували лікування УДХК, глутаргіном та гепабене по схемі протягом 3 місяців. Хворі групи порівняння знаходились на загальноприйнятій терапії (поєдновано гепатопротектор 1,5міс, полівітаміни, фітотерапія.). Всі обстежені основної групи та групи порівняння знаходились в фазі реплікації вірусів гепатиту В та С (HBV та HCV). По активності процесу хворі розподілялись наступним чином: неактивний гепатит виявлений у 73,3% хворих основної групи та 66,6% групи порівняння, у решті обстежених діагностовано мінімально активний гепатит.

Діагноз ХГВ та ХГС був встановлений за даними анамнезу (тривалість захворювання у всіх обстежених складала більше року), клініки, лабораторних (біохімічне та серологічне дослідження крові) та інструментальних методів (ультразвукове дослідження паренхіматозних органів) згідно класифікації запропонованої в Лос-Анджелесі в 1994 році. Гістологічне дослідження біоптату печінки було проведено у 5 хворих основної групи та 2 групи порівняння. Активність запального процесу в печінці визначалась за рівнем трансаміназ, або за результатами морфологічного дослідження біоптату печінки по індексу гістологічної активності (ЕГА). Етіологія вірусного гепатиту та фаза інфекційного процесу визначались з допомогою імуноферментного методу та методом ампліфікації з використанням полімеразної ланцюгової реакції. Дослідження метаболізму сполучної тканини засвідчило, що, порівняно з контрольною групою, у хворих основної групи та групи порівняння до початку лікування виявлено однотипні порушення метаболізму сполучної тканини (таблиця 1).

Таблиця 1

Динаміка показників обміну сполучної тканини у дітей з хронічним вірусним гепатитом під впливом терапії

| Групи обстежених | Вільний гідрокси-пролін | | Пептидозв'язаний гідроксипролін | | Білковозв'язаний гідроксипролін | | Загальна еласта-зна активність | | Екскреція гідроксипроліну | |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------|------------------------------|
| | до лікув. | після лікув. | до лікув. | після лікув. | до лікув. | після лікув. | до лікув. | після лікув. | до лікув. | після лікув. |
| ХГС | | | | | | | | | | |
| Основна група (n=15) | 25,35* ±2,66 | 30,84* ±4,33 | 15,50* ±2,88 | 9,50 ±1,76 | 82,90* ±6,26 | 66,3* [□] ±5,21 | 20,79 ±1,54 | 16,97* ±2,04 | 431,3* ±41,2 | 288,3* [□] ±24,8 |
| Група порівняння (n=15) | 20,58* ±1,89 | 24,60* ±2,38 | 13,40* ±2,02 | 12,74* ±1,28 | 74,09* ±6,91 | 70,28* ±7,41 | 24,90 ±2,07 | 22,12 ±1,98 | 409,1* ±45,1 | 380,5* ±49,6 |
| ХГВ | | | | | | | | | | |
| Основна група (n=15) | 21,55* ±3,09 | 28,05* ±4,35 | 14,14* ±2,33 | 13,41 ±2,37 | 79,50* ±7,08 | 60,4* [□] ±5,92 | 18,21 ±2,55 | 16,59* ±5,92 | 370,9* ±18,3 | 360,4* ±48,5 |
| Група порівняння (n=15) | 22,10* ±1,89 | 19,7* ±2,13 | 13,06* ±1,97 | 12,64* ±1,22 | 77,30* ±5,30 | 70,80* ±6,91 | 22,51 ±3,81 | 27,80 ±3,15 | 388,6* ±41,6 | 400,7* ±51,3 |
| Практично здорові (n=20) | 11,37 ± 1,01 | | 8,83 ± 0,41 | | 42,40 ± 4,99 | | 24,50 ± 2,03 | | 532,35 ± 39,73 | |

Примітка: * - вірогідність різниці порівняно з показниками практично здорових (p<0,05)

□ - вірогідність з показниками до лікування (p<0,05)

У групах хворих з ХГВ та ХГС встановлено підвищення синтезу колагену про що свідчить вірогідне, майже вдвічі, підвищення рівня БГП. Активні метаболічні процеси сполучної тканини у даного контингенту хворих відображає вірогідне підвищення вмісту ВГП та ПГП в обох групах обстежених незалежно від етіології. Зростання концентрації ВГП в сироватці крові є свідченням інтенсивного катаболізму та синтезу молодого метаболічного активного колагену, в той час як ПГП відображає швидкість метаболізму дозрілого нерозчинного колагену. Таким чином, у переважної

більшості хворих з ХГВ та ХГС відмічається активація склеротичних процесів в печінці на фоні незміненої еластазної активності (середні значення цього показника не відрізнялись від контрольних в усіх групах (p>0,05) та пригнічення катаболічних процесів синтезованого колагену (середні значення екскреції оксипроліну з сечею порівняно з контролем знижені в усіх групах (p<0,05).

Активізація склерогенезу у даного контингенту хворих відбувається на фоні зниження функціональної активності системи Д-аргінін-NO (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка концентрації L-аргініну та NOx в сироватці крові у дітей з хронічними вірусними гепатитами під впливом терапії

| Групи обстежених | L-аргінін | | NOx | |
|--------------------------|-----------------|-----------------|---------------|----------------------------|
| | до лікування | після лікування | до лікування | після лікування |
| ХГС | | | | |
| Основна група (n=15) | 189,14 ± 18,64* | 216,80 ± 21,86* | 17,95 ± 1,28* | 24,60 ± 2,34* [□] |
| Група порівняння (n=15) | 212,70 ± 19,91* | 237,51 ± 17,90* | 21,50 ± 2,12* | 19,78 ± 2,14* |
| ХГВ | | | | |
| Основна група (n=15) | 202,71 ± 14,80* | 215,11 ± 14,03* | 16,21 ± 1,38* | 26,26 ± 2,81 [□] |
| Група порівняння (n=15) | 210,60 ± 18,81* | 201,70 ± 14,03* | 18,92 ± 2,03* | 20,60 ± 1,98* |
| Практично здорові (n=20) | 312,59 ± 14,5 | | 35,13 ± 4,48 | |

Примітка: * - вірогідність різниці порівняно з показниками практично здорових (p<0,05)

□ - вірогідність з показниками до лікування (p<0,05)

Практично у всіх хворих з ХГС та ХГВ діагностовано зниження в сироватці крові концентрації донатору оксиду азоту L-аргініну та сумарних нітрів та нітратів, про що свідчать середні значення

цих показників, p<0,05 в усіх групах порівняно з практично здоровими дітьми. Залежності вмісту цієї амінокислоти та NOx від активності процесу в печінці не виявлено. Не встановлено також залежно-

сті концентрації L-аргініну в сироватці від тривалості захворювання, однак відмічається тенденція до зменшення її рівня у дітей тривалість хвороби яких складала більше 5 років.

Оцінюючи вплив запропонованої схеми лікування на склеротичні процеси в печінці ми встановили, що комплексне застосування УДХК, глутаргіну та гепабене, порівняно з традиційним лікуванням, призводить до зменшення колагеноутворення та впливає на метаболізм різних форм колагенів на фоні підвищення функціональної активності системи L-аргінін-NO. Аналіз даних наведених таблиці 2 свідчить, що у хворих основної групи незалежно від етіології захворювання, порівняно з групою порівняння, після закінчення лікування виявлено пригнічення процесів колагеноутворення. Про це свідчить зменшення вмісту БГП в сироватці крові порівняно з показниками до лікування ($p < 0,05$). Нормалізації цього показника на кінець терапії не виявлено у жодного обстеженого. Незважаючи на відсутність вірогідної різниці середніх значень ВГП та ПГП в динаміці лікування як у дітей основної так і групи порівняння, залежно від варіанту лікування встановлена відмінність метаболічних процесів сполучної тканини. Так у 40% дітей з ХГС та ХГВ основної групи на кінець лікування вміст ВГП в сироватці крові збільшився в 1,5-2 рази, що свідчить про активацію метаболізму молодих форм колагену під впливом лікування. В групі порівняння аналогічні процеси виявлені лише у 20% хворих з ХГС. Характеризуючи динаміку ПГП необхідно відмітити, що у дітей з ХГС та ХГВ основної групи, порівняно з групою порівняння, встановлена нормалізація вмісту цього метаболіту, що є свідченням збалансування процесу синтезу зрілого колагену під впливом запропонованої терапії. Варто зазначити, що незалежно від варіанту терапії, впливу на еластазну активність сироватки крові не відмічено у жодній групі. Це свідчить про участь інших ферментів в процесах деградації сполучної тканини у дітей основної групи. Суттєвого впливу на рівень екскреції гідроксипроліну у хворих групи порівняння та з ХГВ основної групи проведено лікування не мало. Вірогідне ($p < 0,05$) зниження екскреції гідроксипроліну у хворих з ХГС

основної групи, з нашої точки зору, може свідчити про гальмування катаболічних процесів на фоні зниженого колагеноутворення у та про інерційність катаболічних ферментів у дітей з ХГС, а також недостатню тривалість розробленої схеми лікування для даного контингенту хворих.

Гальмуванню колагеноутворення у хворих з ХГВ основної групи сприяє і зростання синтезу оксиду під впливом прийому його донатору-глутаргіну. Включення в терапію двох курсів глутаргіну (таблиця 2) призвело до вірогідного підвищення в сироватці крові NOx у хворих з ХГС та його нормалізації у дітей з ХГВ ($p < 0,05$ в обох випадках). У дітей групи порівняння динаміки цього показника не відмічено. Впливу трьохмісячного курсу лікування на динаміку вмісту L-аргініну в сироватці крові у хворих основної групи та групи порівняння не виявлено.

Таким чином, комплексна терапія з використанням урсодезоксихолевої кислоти, глутаргіну та гепабене у хворих з ХГВ та ХГС в фазі реплікації вірусу призводить до зменшення клінічних проявів захворювання (астеновегетативного та диспепсичного синдромів), цитолізу та проявів мезинхімально-запального синдрому.

Застосування цих препаратів не впливає на реплікацію вірусу, однак є патогенетичне обґрунтованим, і після трьохмісячного курсу у дітей з ХГВ та ХГС призводить до підвищення синтезу оксиду азоту, гальмування процесів колагеноутворення, порівняно з контрольною групою.

1. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей, Москва, "Новая Волна".-2003. - 431с.

2. Павлов Ч.С., Шутьпекова Ю.О., Золотаревський В.Б., Ивашкин В.Т. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии . -2005. - №2. -с.13-20.

3. Лук'янова О.М., Березенко В.С., Кудрей Ю.В. Особливості функціонування системи L-аргінін-NO у дітей з хронічним вірусним гепатитом та цирозом печінки //Перинатологія та педіатрія. - 2004. - №3. - с.20-23.