



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71766

(13) A

(51) 7 A61B5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО СИНДРОМУ ДИСЕМІНОВАНОГО ВНУТРІШНЬОСУДИННОГО ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

1

2

(21) 20031211375

(22) 11.12.2003

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Омельченко Людмила Іванівна, Дудка Ірина
Віталіївна, Ошляньська Олена Анатоліївна(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕ-
КОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ(57) Спосіб лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, що здійснюється шляхом застосування комплексної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначається поліферментний препарат "Вобензим" в середньотерапевтичній дозі.

Винахід відноситься до області медицини, зокрема, до педіатрії.

Захворюваність на ювенільний ревматоїдний артрит, не зважаючи на удосконалення лікувальних заходів, продовжує повільно зростати (Показники здоров'я дітей, діяльності дитячих лікувально-профілактичних та оздоровчих установ м.Києва 1986-1999рр. // К., 2000. - С.68). Провідна роль у генералізації аутоімунного запального процесу та виникненні вторинних метаболічних порушень у хворих на ЮРА належить погіршенню мікроциркуляції внаслідок персистенції синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (Gallisti S., Mangse H., Neuwirth G., Muntean W. Activation of the haemostatic system in children with juvenile rheumatoid arthritis correlates with disease activity // Thrombosis Res. - 1998. - Vol.92, №6. - P.267-272; Маркова Е.А. Методы коррекции гемокоагуляционных нарушений у больных с системными заболеваниями соединительной ткани // Опыт и перспективы системной энзимотерапии. К.: ФАДА, ЛТД. - 2003. - С.59-60). До теперішнього часу терапія ювенільного ревматоїдного артрити має патогенетичний напрям (Патент №2182006 RU 7A61K33/00; Патент US №5720955 A). Але використання більшості лікувальних засобів у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит поглиблює порушення у стані системи гемостазу, посилює дисметаболічні зсуви та інтоксикаційний синдром. У вищезазначених роботах у періоді загострення

захворювання використовувались дезагреганти, антикоагулянти, екстракорпоральні методи детоксикації та поліферментні препарати. На сьогодні не систематизовані показання та не розроблені методики для призначення різних способів лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Найбільш близьким за технічною суттю до запропонованого способу лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові є "Спосіб лікування дітей з ревматоїдним артритом та дифузними хворобами сполучної тканини" (Патент №30125A, UA). Але використання ентеросорбентів покращує перебіг захворювання тільки за рахунок детоксикації, не призводить до нормалізації мікроциркуляції, не посилює ефект протизапальних та імуноотропних засобів.

В основу способу лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит покладено завдання використання поліферментного препарату поряд з базисними та протизапальними засобами, завдяки чому зменшуються прояви небажаних ефектів застосованих медикаментів, збільшується обсяг рухів у суглобах на тлі зменшення дози останніх, покращується самопочуття хворих та якість їх життя.

Поставлене завдання способу лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосу-

(13) A

(11) 71766

(19) UA

динного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит вирішується тим, що, згідно винаходу, додатково призначається поліферментний препарат "Вобензим" в середньотерапевтичній дозі.

У відділенні вроджених та набутих хвороб сполучної тканини у дітей ІПАГ АМНУ розроблений і апробований спосіб лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит шляхом призначення в комплексній терапії поліферментного препарату "Вобензим", 1 драже якого містить 230мг ензимів з підшлункової залози тварин та рослин *Ananas comusus* та *Carica papaya*, що відповідає 940 МО: 100мг панкреатина, 24мг трипсину, 1мг хімотрипсину, 10мг ліпази, 10мг амілази, 40мг бромелаїна, 60мг папаїна. Додатково до нього входить 50мг рутина. Використання поліферментного препарату "Вобензим" сприяє шедингу чи блокаді адгезивних молекул, активації фагоцитоза, підвищенню гідролітичної, антикоагулянтної та фібринолітичної активності плазми крові, що призводить до покращення мікроциркуляції в уражених тканинах суглобів та внутрішніх органів, дезінтоксикаційного та анаболічного ефекту і зменшення важкості клінічних ознак захворювання. Критерієм ефективності включення в комплексну терапію хворих на ювенільний ревматоїдний артрит поліферментного препарату "Вобензим" була позитивна динаміка перебігу захворювання у вигляді більш швидкого зворотного розвитку провідних проявів клінічних синдромів: суглобового, особливо, ступеню проліферативних змін білясуглобових тканин та локальних аміотрофій, інтоксикаційного, шкірного та диспептичного. Досягнення позитивних змін у клінічній картині хвороби у великій мірі було обумовлене поліпшенням мікроциркуляції, що підтверджувалося більш швидкою нормалізацією показників коагулограми (у вигляді нормалізації тромбінового та протромбінового часу, зменшення активності антитромбіна-III у сироватці крові, прискорення Хагеман-залежного фібринолізу, зникнення показників паракоагуляції) при лікуванні хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит шляхом призначення поліферментного препарату "Вобензим".

Спосіб здійснюється таким чином:

1. Основна терапія: базисні препарати, нестероїдні та стероїдні протизапальні засоби.

2. Додатково призначається поліферментний препарат «Вобензим» за наступною методикою: малюкам до 3 років з мінімальною активністю захворювання рекомендувати 6 драже на добу, з середньою та високою активністю - 7-8 драже на добу, пацієнтам дошкільного віку при I ступеню активності призначати початкову дозу 9 драже на добу, при II та III ступеню активності від 10 до 12 драже на добу, дітям молодшого шкільного віку з мінімальною активністю запального процесу призначати 12 драже на добу, при середній та великій активності хвороби добова доза може скласти від 13 до 16 драже, у хворих середнього шкільного віку незначна активність захворювання потребує призначення 15 драже вобензиму на добу, при II

та III ступеню активності добова доза може досягати 18-24 драже. При позитивних змінах клінічного перебігу захворювання через 2 тижні добова доза вобензиму зменшується вдвічі, при відсутності ефекту максимальна терапевтична доза може утримуватися протягом 3-4 тижнів. Загальний курс лікування повинен становити не менше, ніж 6 тижнів, та при добрій стерпності препарату складати 6-8 місячний термін. Добова доза призначається у три прийоми за півгодини до їжі з ½ склянкою рідини.

В жодному з випадків прийому поліферментного препарату "Вобензим" не було відмічено побічної дії чи негативного ставлення з боку хворої дитини та її батьків.

У хворих, які отримували терапію без включення препарату "Вобензим" зміни вищезазначених клінічних та коагулологічних показників були вірогідно менш істотні.

Суть способу пояснюється такими прикладами.

Приклад 1. Дитина К., дівчинка, 14 років, № історії хвороби 2087. Клінічний діагноз. ЮРА, суглобова форма, серопозитивний поліартрит, активність III ступеню, підгострий перебіг, ФН II-III; хронічний тонзиліт в стадії загострення, хронічний гастродуоденіт в стадії загострення, вторинний коліт, гіперплазія щитоподібної залози II ступеню, синдром вегетативної дисфункції за ваготонічним типом, пролапс мітрального клапана I ступеню, гіпотрофія II ступеню, аменорея соматогенного генезу. Поступила із скаргами на біль та деформації практично усіх суглобів, болі та вранішня скутість на протязі 6 годин в уражених суглобах, набряк над правим колінним суглобом, періодичні субфебрильні стани. Хворіла на протязі 2 років, лікувалася нетрадиційними методами з використанням мануальної терапії. При поступленні до стаціонару відмічена лімфаденопатія, кульгання у зв'язку з відносним скороченням лівої ноги. Під час огляду виявлена відсутність відведення у лівому кульговому суглобі, значно зменшене згинання та розгинання. Спроба пасивних рухів неможлива у зв'язку з болючістю. У правому кульговому суглобі стегно відводилося лише на 20°. Спостерігалася дефігурація обох колінних суглобів за рахунок синовіту верхнього заворотку у правому та переважання проліферативних змін білясуглобових тканин у лівому. Різниця обсягу по верхньої межі надколінника становила 1см. Локальна гіпертермія була помірною та не супроводжувалася гіперемією шкіри. Рухи в лівому колінному суглобі, особливо активні, були обмежені (на 30°), болісні, у спокої болі менш виражені, у правому - обмежене згинання на 40°. Гомілкові суглоби помірно деформовані, обсяг рухів трохи зменшений, болючі при пальпації. Промебезап'ясткові суглоби болючі під час пальпації та спробах пасивних рухів. Обсяг активних рухів майже відсутній. Значно деформовані п'ястнофалангові та проксимальні міжфалангові суглоби II-V пальців обох китиць, пальці не згиналися у кулак. У ліктьових суглобах з обох боків спостерігалася обмеження розгинання до 160°, болючість під час пальпації. Руки у плечових суглобах не могла підняти та відвести до рівня плеча, пальпація їх була помірно болюча, набряку

не було. Болючі, але не обмежені рухи у шийному відділі хребта та висково-нижньощелепових суглобах. Всього уражено 15 суглобів, сумарний больовий індекс складав 340, суглобовий - 315, запальний - 50 одиниць, індекс повсякденної активності сягав 3. Специфічних змін з боку внутрішніх органів виявлено не було. Спостерігались клінічні прояви хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у вигляді тромбозу голок під час діагностичних маніпуляцій. При лабораторно-інструментальних дослідженнях виявлене прискорення ШОЕ до 60 мм/год, нейтрофільний зсув уліво, гіпергаммаглобулінемія, СРБ-(+), позитивний ревматоїдний чинник. В імунограмі: CD3+-лімфоцити складали 75,9%, CD3+CD4+-52,0%, CD3+CD8+-21,0%, CD3-CD19+-11,2%, CD56+-9,3%.

Дитина отримувала лікування з включенням диклофенаку натрію (75 мг/добу внутрішньом'язово 2 тижні, та далі на протязі 7 місяців - ентерально, починаючи з 125 мг/добу з поступовою відміною), моваліс 7,5 мг/добу, метотрексат (7,5 та через 1 місяць - 10 мг/тиждень), вобензим 15 др./добу 3 тижні, далі 9 др./добу - 6 місяців, місцеву та симптоматичну терапію. На тлі проведеного лікування було поступово досягнуто значного клінічного поліпшення стану дитини вже через 6 тижнів із відсутністю вранішньої скутості, збільшенням обсягу рухів в уражених суглобах, зникненням набряку над лівим колінним суглобом, зниженням сумарного больового індексу до 173, суглобового до 148, запального - до 0 одиниць, зменшенням ступеню аміотрофії, зростанням ваги тіла на 2 кг, зникненням трофічних змін на шкірі та слизових оболонках. На цей термін показники коагулограми не відрізнялися від нормальних значень (фібриноген - 3,7 г/л, фібриноген В - (-), протромбіновий індекс - 80%, час рекальцифікації - 118 с, антитромбін-III - 39 с, Хагеман-залежний фібриноліз 17 хв., не спостерігались і клінічні прояви синдрому внутрішньосудинного згортання крові. Однак, повна лабораторна медикаментозна стабілізація процесу (нормалізація показників загального аналізу крові, імунограми, протеїнограми) спостерігалася нами лише через 5 місяців від початку лікування. Весь термін дитина отримувала поліферментний препарат "Вобензим". На протязі останніх 18 місяців спостерігається клініко-лабораторна ремісія захворювання. Можливість досягнення стійкої ремісії у дитини із значним ураженням опірно-рухового апарату та максимальним ступенем активності хвороби без використання глюкокортикостероїдних засобів та виникнення їх побічних ефектів у вигляді незворотньої деструкції кульгових суглобів, пояснюється нормалізацією гемокоагуляції і мікроциркуляції, синергічною дезінтоксикаційною, протизапальною, анаболічною дією поліферментного препарату.

Приклад 2. Хвора Т., 2 роки 10 місяців, історія хвороби №1658.

Клінічний діагноз: ювенільний ревматоїдний артрит, суглобово-вісцеральна форма, серонегативний поліартрит, безперервно-рецидивуючий перебіг, гормонозалежна форма, активність I ступеню, ФН I ступеню, рентгенологічна стадія хвороби II ступеню, синдром Іценко-Кушинга, дискінезії

жовчно-вивідних шляхів. Дитина хворіла з 1 року 6 місяців. Почала лікуватися в 1 рік 11 місяців. В анамнезі захворювання відмічалися явища гепатита та кардита, спостерігався гепатолієнальний синдром. Спроби зниження підтримуючої дози глюкокортикостероїдів менш, ніж 10 мг/добу за преднізолоном призводили до загострення захворювання, останнє загострення виникло під час самостійного досягнення батьками дози преднізона 2,5 мг/добу.

При вступі в клініку стан дитини був середньої важкості. Відмічались мінливий субфебрилітет, прояви синдрому ендогенної інтоксикації, загальна гіпотрофія м'язів, яка маскувалася синдромом екзогенного гіперкортицизму, помірні набряки із зменшенням обсягу рухів та болючістю під час пальпації й активних рухів над обома променево-зап'ясними суглобами, екстравазати на шкірі. На термограмі виявлений параклінічний еквівалент синдрому Рейно. За даними електрокардіограми спостережені синусова аритмія, помірне підвищення систолического показника, обмінні зміни міокарду. При біохімічному дослідженні крові виявлена гіпер- α_2 -глобулінемія. В імунограмі відмічене підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів, активованих Т-клітин (CD3+HLA-DR+) та Т-супресорів (CD3+CD8+), зменшення В-клітин (CD3-CD19+). В коагулограмі: фібриноген - 2,1 г/л, продукти деградації фібрину та фібриногена (+), протромбіновий час - 20 с, тромбіновий час - 16 с, антитромбін-III - 130 с, Хагеман-залежний фібриноліз - 30 хв.

Хвора одержувала комплексне лікування з включенням преднізона 2,5 мг/добу, метотрекса-та 2,5 мг/тиждень, диклофенаку натрію 25 мг/добу.

Поліферментний препарат "Вобензим" дитині був призначений по 2 др. тричі на добу протягом 2 тижнів та далі по 1 др. тричі на добу.

Через 6 тижнів від початку лікування з використанням поліферментного препарату "Вобензим" больовий та суглобовий індекси у хворої зменшились від 36 до 0, а запальний - від 24 до 0. Клінічні прояви хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові не спостерігались, показники коагулограми нормалізувались (фібриноген - 2,43 г/л, продукти деградації фібрину та фібриногена (-), протромбіновий час - 24 с, тромбіновий час - 16 с, антитромбін-III - 40 с, Хагеман-залежний фібриноліз - 18 хв.). Використання поліферментного препарату "Вобензим" в даному випадку надало змогу досягнути клінічної ремісії з уникненням клінічних проявів хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, нормалізацією показників імунограми та коагулограми без підвищення дози стероїдних протизапальних засобів у дитини з гормонозалежною формою захворювання.

Таким чином, використання поліферментного препарату "Вобензим" як способу лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит, сприяє підвищенню ефективності терапії за рахунок корекції гемокоагуляційних порушень, покращення мікроциркуляції, як в уражених суглобах, так і в м'язах, внутрішніх органах хворого, що призводить до зменшення

проявів небажаної дії традиційних лікувальних комплексів і покращення якості життя хворих дітей.

Спосіб лікування хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит за

допомогою поліферментного препарату "Вобензим" простий, доступний, може бути рекомендований для застосування в комплексному лікуванні дітей в кожному лікувальному закладі.