



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115823

(13) U

(51) МПК

A61K 39/29 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21) Номер заявки: **u 2016 12097**(22) Дата подання заявки: **29.11.2016**(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.04.2017**(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.04.2017, Бюл.№ 8**

(72) Винахідник(и):

**Амуров Антон Вікторович (UA),
Балашов Віталій Миколайович (UA),
Голдіна Світлана Василівна (UA),
Месхін Артур Іларіонович (UA),
Пластун Євген Анатолійович (UA),
Семон Роман Анатолійович (UA)**

(73) Власник(и):

**Амуров Антон Вікторович,
вул. Кленова, 23, кв. 175, м. Дніпро, 49065
(UA),
Балашов Віталій Миколайович,
вул. Батумська, 112, кв. 57, м. Дніпро, 49008
(UA),
Голдіна Світлана Василівна,
вул. Телевізійна, 14, кв. 61, м. Дніпро, 49042
(UA),
Месхін Артур Іларіонович,
вул. Ціолковського, 44, кв. 47, м. Дніпро,
49050 (UA),
Пластун Євген Анатолійович,
вул. Запорізька, 11, кв. 32, м. Дніпро, 49054
(UA),
Семон Роман Анатолійович,
вул. Троїцька, 79, кв. 94, м. Дніпро, 49024
(UA)****(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ**

(57) Реферат:

Спосіб лікування хронічних вірусних гепатитів включає визначення стадії вірусного ураження печінки шляхом проведення біохімічних, серологічних, морфологічних досліджень і при визначенні реплікативної фази розвитку вірусу призначення протівірусного препарату. Як протівірусний препарат призначають індуктор інтерферону йодантипирин, у дозі 200 мг/добу, 4 рази на тиждень протягом 6 місяців, причому протягом усього курсу лікування кожні два тижні проводять контроль клінічних синдромів, рівня трансаміназ, і при нормалізації показників дозу знижують до 100 мг/добу 3-4 рази на тиждень.

UA 115823 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може використовуватися для лікування хронічних вірусних гепатитів (ХВГ).

Відомим є спосіб лікування хронічних вірусних гепатитів, який ґрунтується на оцінці стадії вірусного ураження печінки шляхом проведення біохімічних, серологічних, морфологічних тестів (досліджень) і при визначенні реплікативної фази вірусу призначення інтерферону у дозі 3 млн. МО 3 рази на тиждень протягом 6 місяців (Патент РФ № 2.192.881, МПК А61К 38/21, А61Р 1/16, 2001 р.).

Недоліком цього способу лікування є його невисока ефективність за рахунок значної кількості ускладнень, а саме 30-40 % хворих дають повну відповідь на терапію, яка виражається у зникненні ДНК, РНК вірусу, нормалізації рівнів Алт і Аст, сполучений з численними побічними ефектами: остуда, підвищення температури тіла до 40°, артралгії, міальгії, загальна слабкість, головна біль, шкірні алергічні реакції, випадіння волосся, порушення функції щитоподібної залози, розвитку аутоімунних процесів.

Найближчим аналогом є спосіб лікування хронічних вірусних гепатитів (Соринсон С.Н. "Вирусные гепатиты". - СПб.: ТЕЗА, 1998. - С. 310). Цей спосіб ґрунтується на оцінці стадії вірусного ураження печінки шляхом проведення біохімічних, серологічних, морфологічних тестів і при визначенні реплікативної фази вірусу призначення інтерферону у дозі 3 млн. МО 3 рази на тиждень протягом 6 місяців.

Недоліком цього способу лікування є його невисока ефективність, а саме 30-40 % хворих дають повну відповідь на терапію (див. Подымова С.Д. "Проблемы хронических вирусных гепатитов (диагностика и лечение)" / "Российский медицинский журнал", 1996. - № 2. -С. 13), яка виражається у зникненні ДНК вірусу, сероконверсії НВеAg у антиНВе, нормалізації рівнів Алт і Аст, сполучений з численними побічними ефектами: остуда, підвищення температури тіла до 40° і вище, кістково-суглобні, м'язові болі, загальна слабкість, головний біль, шкірні алергічні реакції, випадіння волосся, пригнічення кістково-мозкової функції, порушення функції щитоподібної залози, розвиток аутоімунних процесів (див. книгу Машковский М. Д. "Лекарственные средства", Т. 2. - М.: "Медицина", 1993. - С. 389).

В основу корисної моделі поставлена задача створення удосконаленого способу лікування хронічних вірусних гепатитів, який би дозволяв підвищити його експлуатаційні характеристики шляхом введення в нього нових операцій, таких як:

- як противірусний препарат призначають індуктор інтерферону йодантипирин, у дозі 200 мг/добу 4 рази на тиждень протягом 6 місяців, причому протягом усього курсу лікування кожні два тижні проводиться контроль клінічних синдромів, рівня трансаміназ, і при нормалізації показників доза знижується до 100 мг/добу 3-4 рази на тиждень, що дозволяє знизити кількість ускладнень і підвищити ефективність лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у запропонованому способі лікування хронічних вірусних гепатитів, що включає визначення стадії вірусного ураження печінки шляхом проведення біохімічних, серологічних, морфологічних досліджень і при визначенні реплікативної фази розвитку вірусу, згідно з корисною моделлю, як противірусний препарат призначають індуктор інтерферону йодантипирин, у дозі 200 мг/добу, 4 рази на тиждень протягом 6 місяців, причому протягом усього курсу лікування кожні два тижні проводять контроль клінічних синдромів, рівня трансаміназ, і при нормалізації показників дозу знижують до 100 мг/добу 3-4 рази на тиждень.

Спосіб лікування здійснюється наступним чином.

При надходженні хворого проводять загально клінічні (збирання скарг, анамнезу, об'єктивний огляд), біохімічні (визначення білка уніфікованим методом за біуретовою реакцією, білірубину за методом Ендрашенко-Грофа, Аст і Алт за Райтманом, Френкелем, лужної фосфатази за методом Бессея, Лоури, тимолову пробу за Хуерго і Поплером), серологічні (визначення HBs Ag, HBe Ag, HBcAg At YgM, HCV At YgM), вірусологічні (визначення HBV ДНК, HCV РНК за методом полімеразно-ланцюгової реакції), морфологічні (дані пункційної черезшкірної, черезпечінкової біопсії). Виявляють реплікативну фазу розвитку вірусу, при якій відмічають хронічну течію вірусного ураження, підвищення трансаміназ не менше ніж у два рази, наявність у сироватці HBe Ag, HBe Ab YgM, HCV Ab YgM, ДНК HBV, РНК HCV (див. книгу Григорьев П.Я. "Руководство по гастроэнтерологии". - М.: "Медицина", 1997. - С. 216). При виявленні реплікативної фази розвитку вірусу пацієнту призначають йодантипирин у дозі 200 мг/добу, 4 рази на тиждень протягом 6 місяців.

Йодантипирин (1 - феніл, 2-3 - диметил, 4 - йодпірозолон) застосовується як інтерфероноіндукуючий (індуктор), вірусонейтралізуючий, мембрано-стабілізуєчий, протизапальний, антипроліферативний, імунокорегуючий засіб, і рекомендований для лікування кліщового енцефаліту, грипу та інших ГРВІ у дорослих. Протягом усього курсу лікування

проводиться контроль рівня трансаміназ, і при нормалізації показників дозу препарату знижують до 100 мг/добу 3-4 рази на тиждень.

Даний спосіб використовували для лікування 20 хворих, з яких вірусний гепатит В був у 12 хворих, вірусний гепатит С - у 8 хворих, серед них 6 жінок і 14 чоловіків, середній вік - $31 \pm 1,5$ роки. Доза підібрана на основі спостережень за даною категорією хворих. Менша доза є неефективною, більша доза може викликати ефект, пов'язаний з пригніченням індукції інтерферону, і привести до небажаних наслідків. Перерва у призначенні викликана фармакологічною особливістю дії препарату протягом 24-48 годин. Контроль трансаміназ, що проводять через 2 тижні пов'язаний з необхідністю ретельної оцінки дії препарату, уточнення часу початку клініко-біохімічного стійкого поліпшення. При нормалізації трансаміназ доза препарату знижувалась у зв'язку з необхідністю зменшення лікарського навантаження на організм пацієнта. Призначення препарату два рази на день вранці і ввечері вибрано з метою рівномірного надходження і розподілу лікарського засобу в організмі хворого.

Приклад 1.

Хворий Т., 46 років, госпіталізований з діагнозом ХВГ (В+С) помірної активності, 1 стадія хронізації, фаза реплікації вірусу. При прийомі хворого скарги на важкість в епігастральній області і у правому підребер'ї, загальну слабкість, зниження працездатності. Вважає себе хворим два роки, коли під час профогляду випадково виявлено збільшення трансаміназ, білірубину. Контакт з хворим вірусним гепатитом виключає. В анамнезі за 5-6 місяців до появи слабкості, зниження працездатності, неінтенсивної болі у правому підребер'ї, неодноразові стоматологічні маніпуляції. Діагноз ХВГ був підтверджений у відділенні гастроентерології. Від запропонованого лікування реафероном пацієнт відмовився через велику вартість препарату і неможливості його придбання. Показники трансаміназ до лікування Аст 3,64 і Алт 3,98, маркери вірусних гепатитів HBS ag+, HBe Ag+, HBs At YgM, HCVat YgM+, ПЛР: HBV ДНК+, HCV РНК+, пункційна біопсія виявила: запальну інфільтрацію портальних трактів 8 балів, дистрофію гепатоцитів 3 бали, слабкий ступінь фіброзу 1 бал, призначений йодантипирин по 200 мг/добу 4 рази на тиждень, динаміка показників трансаміназ через 2 тижні наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка показників трансаміназ

Аст	3,5	2,7	1,73	1,7	0,8	0,65	0,6	0,5	0,4	0,25	0,2	0,1
Алт	1,8	1,4	1,6	0,96	1,3	0,8	0,7	0,7	0,3	0,2	0,1	0,1

Доза йодантипірину протягом усього часу приймання 200 мг/добу, корегування дози не проводилося. За весь період спостереження були відсутні ускладнення терапії, характерні для препаратів інтерферону, які є основним способом лікування вірусних уражень печінки. Суб'єктивно через 1,5 місяця від початку лікування пацієнт помітив поліпшення у вигляді зменшення важкості у правому підребер'ї, а наприкінці 2 місяця і купірування цих проявів - збільшення працездатності, значне зменшення слабкості, астенії. Поліпшення стабільно зберігалось протягом усього періоду спостереження. Переносимість препарату хороша, побічних ефектів не виявлено.

Приклад 2.

Хворий А., 25 років, госпіталізований з діагнозом ХВГ С слабкої стадії активності, 1 стадія хронізації, фаза реплікації вірусу. При прийомі хворого скарги на зниження апетиту, нудоту, загальну слабкість, безсоння, на важкість у правому підребер'ї. Вважає себе хворим 7 років після переливання крові. Через 3-4 місяці з'явилися симптоми грипоподібного стану, потім з'явилися жовтуха, після обстеження був діагностований ХВГ. Від запропонованого лікування реафероном пацієнт відмовився через побічні ефекти, пов'язані з прийманням останнього, і його великою вартістю. Показники трансаміназ до лікування Аст 1,9 і Алт 1,8. Маркери вірусних гепатитів: HBS ag-, HCV at YgM+, ПЛР: HCV РНК+, HBV ДНК-, пункційна біопсія виявила: запальну інфільтрацію портальних трактів 4 бали, дистрофію гепатоцитів 2 бали, слабкий ступінь фіброзу 1 бал. Призначений йодантипирин по 200 мг/добу 4 рази на тиждень. Динаміка показників трансаміназ через 2 тижні наведена у таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка показників трансаміназ

Аст	0,9	0,54	0,34	0,30
Алт	0,8	0,58	0,42	0,30

Доза йодантипірину знижена до 100 мг/добу 4 рази на тиждень. Динаміка показників трансаміназ через 2 тижні наведена у таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка показників трансаміназ

Аст	0,25	0,25	0,1	0,17	0,18	0,1
Алт	0,25	0,20	0,5	0,15	0,15	0,1

5

Протягом усього періоду спостереження були відсутні ускладнення терапії, характерні для застосування противірусного препарату - інтерферону (реаферону), який застосовують як основний спосіб лікування ХВГ. Наприкінці першого місяця лікування пацієнт помітив поліпшення самопочуття у вигляді купірування диспепсичного, астеновегетативного, больового синдрому, поліпшення стабільно зберігалось протягом усього періоду спостереження. Переносимість препарату оцінена пацієнтом як хороша, побічних дій не виявлено. Контроль клініко-біохімічних показників, який проводився кожні 2 тижні, виявив стійку тенденцію у нормалізації трансаміназ і був використаний як критерій оцінки ефективності лікування, достатності підібраної зниженням дози лікарського препарату - йодантипірину.

10

15

Таким чином, запропонований спосіб лікування ХВГ дозволяє розширити арсенал засобів для лікування даної патології, дозволяє проводити лікування препаратом без побічних ефектів, які притаманні препаратам інтерферону. Йодантипірин є ефективним, не токсичним, добре переносимим пацієнтами препаратом, який поєднує у собі противірусні, протизапальні, імуномодулюючі, антипроліферативні якості.

20

Запропонований спосіб застосовують, в основному, для лікування гепатиту типу С, а лікування гепатитів інших типів може здійснюватися за патентом України № 76607, МПК А61В 5/04, А61К 35/50, А61К 35/54, С12Н 5/08, 2004 р.

Для лікування ХВГ застосовуються наступні препарати:

25

- інтерферони - за патентом РФ № 2.242.243, МПК А61К 38/21, А61Р 31/12, 2001 р.;

- препарати на основі лікарських рослин - за патентом РФ № 2.1 71.684, МПК А61К 35/78, А61Р 1/16, 2000 р.;

- йодантипірин - за патентом РФ № 2.025.126, МПК А61К 31/41, 1986 р.;

- індуктор інтерферону - за патентом РФ № 2.180.599, МПК А61М 1/38, А61Р 1/16, 1999 р.;

- мінеральна вода - за патентом України № 87110, МПК А61Н 39/00, А61К 35/02, 2013 р.

30

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хронічних вірусних гепатитів, що включає визначення стадії вірусного ураження печінки шляхом проведення біохімічних, серологічних, морфологічних досліджень і при визначенні реплікативної фази розвитку вірусу призначення противірусного препарату, який відрізняється тим, що як противірусний препарат призначають індуктор інтерферону йодантипірин, у дозі 200 мг/добу, 4 рази на тиждень протягом 6 місяців, причому протягом усього курсу лікування кожні два тижні проводять контроль клінічних синдромів, рівня трансаміназ, і при нормалізації показників дозу знижують до 100 мг/добу 3-4 рази на тиждень.

40

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601