



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 3460

(13) U

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

1

2

(21) 2004031686

(22) 09.03.2004

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Сергієнко Олена Іванівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ(57) 1.Спосіб лікування неспецифічного виразково-
го коліту шляхом прийому салофалька, який

відрізняється тим, що додатково призначають препарат Три-Ві плюс по 1 драже 1-2 рази на добу та салофальк у дозі 2,0-4,0 г на добу.

2.Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що салофальк вводять перорально по 0,5-1,0 г 3-4 рази на добу та ректально у вигляді свічок 500 мг 2 рази на добу або клізм 4 г (60 мл) на добу.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до гастроентерології, та може бути використана для лікування неспецифічного виразкового коліту (НВК).

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із відсутністю точних знань про етіологію та патогенез цього тяжкого, схильного до прогресування та рецидивування, захворювання. Відомо, що захворювання частотою розповсюдження неспецифічного виразкового коліту (НВК) в сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку. НВК - захворювання із складним, не до кінця вивченим патогенезом. Це обумовлює не завжди раціональні підходи до терапії з використанням препаратів, що впливають лише на окремі ланки патогенетичного процесу. Саме фрагментарність лікувальних заходів є причиною відносного, і, частіше, тимчасового успіху консервативного лікування. Прогресування захворювання призводить до втрати працездатності, інвалідизації і, іноді, - до смерті, що робить пошуки нових методів лікування НВК актуальними.

Важливим фактором альтерації та зниження репаративних процесів у слизовій оболонці товстої кишки є накопичення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та зниження активності антиоксидантної системи. Інтенсифікація вільно радикального окислення веде до розладу білковосинтезуючих та енергетичних процесів і посилення пероксидації клітинних мембран, що з рештою й призводить до зниження резистентності і ушкодження слизової оболонки товстої кишки

Відомий сучасний спосіб лікування НВК, що

полягає у використанні наступних груп препаратів: засоби, які впливають на перебіг запального процесу (глюкокортикоїди, сульфасалазин, 5-АСК-препарати)

імунодепресанти (азатиопрін, 6-меркаптопурін, циклоспорін)

імуностимулятори (Т-активін, тималін, нуклеїнат-натрію, мієлопід)

антибактеріальні засоби(антибіотики, метранідазол)

- препарати-модулятори імунної відповіді (інфліксімаб, ІЛ-10, ІЛ-11, антитіла до α -4 інтерфіру, α -інтерферон)

- пробіотики (препарати E.coli, Lactobacillus, Sacharomyces boulardi)

- препарати, що застосовувались раніш для лікування інших захворювань (такролімус, талідомід, гепарин, нікотін)(Смикодуб А.І., Бушнева В.А. Лечение воспалительных заболеваний кишечника в терапевтической практике //Сучасна гастроентерологія.-2001.-№1(3).-С.52-57)

Вказаний спосіб лікування НВК дозволяє знизити інтенсивність запального процесу при НВК, але не впливає на значущі патогенетичні механізми виникнення структурних змін в слизовій оболонці товстої кишки, а саме на знижену активність антиоксидантної системи організму. Суттєвим недоліком цього способу є поліпрагмазія, застосування комбінацій препаратів, кожний із яких (сульфасалазин, кортикостероїдні препарати, меркаптопурін, інфліксімаб), має перелік побічних дій, що підвищує ризик виникнення алергічних і токсичних реакцій у хворих під час

(13) U

(11) 3460

(19) UA

лікування.

Відомий спосіб лікування хворих НБК шляхом ректального введення лініменту, до складу якого вводять інтерферон, вінілін та олівова олія. Олівова олія завдяки вмісту ненасичених жирних кислот підвищує рівень фосфоліпідів у мембранах колоноцитів і здійснює певний антиоксидантний вплив на слизову оболонку товстої кишки [А.С. 1297865 СССР МКИ А61К 31/00. Способ лечения больных хроническим неспецифическим язвенным колитом. //Бюл. №11, 23.03.1987]. Даний спосіб по суті містить спільні ознаки із способом, що заявляється, що заключаються у впливі на антиоксидантні механізми. Недоліком відомого способу являється низька ефективність лікування НБК. Пояснюється цей недолік тим, що відомий спосіб діє місцеве на запально-некротичний процес в оболонці слизової товстої кишки, не здійснює загального антиоксидантного впливу на організм; місцеве застосування ліків обмежує використання цього способу лікування легкими формами НБК. Іншою причиною низької ефективності лікування за відомим способом є відсутність протизапальної терапії, без якої засвоєння антиоксидантної терапії у шлунково-кишковому тракті є проблематичним.

Найбільш близьким і обраним за прототип є спосіб лікування за допомогою протизапальних засобів нестероїдного ряду, до складу яких входить лише одна активна речовина-5-АСК(месалазин). Такі препарати (салофальк, пен-таса) не містять сульфадініну і тому позбавлені його токсичних властивостей. Механізм захисту слизової оболонки 5-АСК при загостренні НБК досягається гальмуванням синтезу простагландинів, ліпоксигеназного шляху метаболітів арахідонової кислоти. Призначають велику дозу салофальку: 6-8 і навіть 10г на добу протягом не менш 21 діб. [Захараш М.П., Кравченко Т.Г. Базисная терапия неспецифического колита и болезни Крона. Современный взгляд на проблему.// Сучасна гастроентерологія.-2002.-№2(8),С.19].

Недоліками цього способу лікування НБК є призначення великих доз салофальку, який сприяє підвищенню кровоточивості, що за умовами ерозивно-виразкового процесу на значній площі кишкової поверхні небажано, супроводжується пригніченням резистентності до інфекцій, токсичним впливом на печінку та нирки. Однак основним недоліком відомого способу лікування є відсутність впливу на антиоксидантну систему. Спільними ознаками по суті та технічному способу досягнення цього способу і корисної моделі є застосування салофальку у якості протизапального засобу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування неспецифічного виразкового коліту в якому за рахунок зміни схеми та характеру лікування досягається забезпечення ліквідації переокислення та запального процесу в кишечнику, що призводить до структурного та функціонального відновлення кишечника та всього організму.

Поставлена задача вирішується в способі лікування неспецифічного виразкового коліту шляхом прийому лікарського препарату салофальк, згідно з корисною моделлю, призначають перо-

ральний прийом комплексного препарату Три-Ві-плюс по 1 драже 1-2 рази на добу та салофальк у дозі 2,0-4,0 г протягом 20-30 днів поспіль.

Варіантом лікування є введення салофальку перорально у вигляді таблеток і ректально у вигляді свічок; перорально у вигляді таблеток і ректально у вигляді клізм.

Використання комплексного вітамінного препарату Три-Ві-плюс як антиоксидантного засобу при лікуванні НБК базується на встановленій властивості препарату здійснювати пролонгований антиоксидантний вплив завдяки збалансованому вмісту антиоксидантних компонентів із різним механізмом дії. Комплекс Три-Ві-плюс містить у одному драже 60мг вітаміну С, 30 МО вітаміну Е, 5000 МО бета-каротину, 40мг оксиду цинку, 40мкг селену, 2мг міді, що відповідає добовій потребі дорослої людини і тому є оптимальним. Одночасне використання декількох антиоксидантів значно перевищує захисний ефект цих речовин, взятих окремо завдяки взаємному захисту антиоксидантів від швидкого використання [Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.:000"Медицинское информационное агенство"-2003.-С. 360].

Використання салофальку в якості базисного протизапального препарату базується на досвіді ефективності його призначення при загостреннях НБК. Салофальк здійснює протизапальний вплив на виразковий процес у слизовій оболонці товстої кишки завдяки гальмуванню ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, синтезу простагландинів, що сприяє загоєнню виразок і ерозій.

Спосіб, що заявляється, використовують таким чином: хворому на неспецифічний виразковий коліт у стадії загострення призначають салофальк (виробництва Dr.Falk Pharma GmbH, Німеччина) у дозі (2,0 г.-4,0 г. на добу) та додатково призначають комплексний антиоксидантний препарат Три-Ві-плюс (США) по 1 драже 1-2 рази на день протягом 20-30 діб. Салофальк призначають в залежності від ступеню важкості неспецифічного виразкового коліту: при легкій формі - перорально у вигляді таблеток по 0,5 г.-4 рази на добу, або перорально у вигляді таблеток 0,5 г. - 3 рази на добу та ректально у вигляді свічок 250-500мг утрім та ввечері; при неспецифічному виразковому коліті середнього ступеню важкості - перорально у вигляді таблеток 0,5 г.- 6 разів на добу та ректально у вигляді свічок 500мг-утрім та ввечері (або ректально у вигляді клізм 4,0 г. ввечері). Для поліпшення процесів травлення у кишечнику призначалися полі ферментні препарати (мезим-форте, креон).

Вказана схема використання Три-Ві-плюс розроблена нами виходячи з патогенетичного ефекту Три-Ві-плюс, а саме стимулюючого впливу препарату на антиоксидантну систему завдяки знищенню переокислення та запобіганню подальшого порушення клітинних мембран, потенціюванню захисної дії салофальку на слизову оболонку товстої кишки, що дозволяє досягти протизапального ефекту при застосуванні меншої дози салофальку. Тривалість прийому препаратів, а також ефективні лікувальні дози підбирались дослідним шляхом.

Застосування комбінованого способу введення салофальку у вигляді таблетки+свічки, таблетки+клизми завдяки безпосередньому введенню частини добової дози препарату до ураженої прямої кишки дозволяє досягти лікувального ефекту призначенням помірної дози салофальку та знизити його токсичний вплив на нирки.

Приклад 1: Виписка з історії хвороби №2336 хворої Б., 1962 р.н., що знаходилася на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Міської клінічної лікарні №2 М.Харкова з 15.04.02 по 14.05.02.

Скарги на рідкий стілець із домішком слизу і прожилками крові 3-4 разів на добу; загальну слабкість, дратівливість, зменшення апетиту, буває підвищення температури тіла до 37,2. Хворіє протягом 5 років, лікувалася амбулаторне. Поступила до відділення гастроентерології у зв'язку з загостренням захворювання.

Об'єктивно: Шкіра бліда, чиста. Периферичні лімфатичні вузли по 1,0 см, рухомі. У легенях дихання везикулярне. Серце - діяльність ритмічна, тони помірно приглушені. ЧСС=80 в 1 хвилину. Пульс 80 уд. на хв., задовільних якостей, АТ 110/60 мм.рт.ст. Язик волокий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно здутий по периферії, при пальпації болісний по ходу товстої кишки. Печінка у краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

Дані клініко-біохімічних досліджень.

Аналіз крові клінічний: Ер.-4,5 $10^{12}/л.$, Нб-142 г/л, Л-5,7 $10^9/л.$, п-4, с-48, л-40, м-5, е-3, ШЗЕ-5мм/год. Аналіз сечі: уд. вага-1000, цукор, білок не знайдені, л 2-4 екз. у п./з., оксалати. Копрограма - крахмал - небагато, еритроцити-10-12 у полі зору.

Загальний білок-79 г/л, тимолова проба-2,3од., -ліпопротеїди-56од, лужна фосфатаза-3од, амілаза-15, білірубін: загальний-19, прямий-3, не-прямий -16.

Дані інструментальних досліджень.

Ендоскопічні дані: (ректороманоскопія, колоноскопія): на протязі 20 см від анусу набряк, гіперемія слизової оболонки товстої кишки, відсутність судинного малюнку, контактна кровоточивість, одиничні ерозії, вкриті фібрином. При гістологічному дослідженні - зменшення келихоподібних клітин у поверхневому епітелії, ознаки дистрофії епітеліального шару, наявність сегментоядерних лейкоцитів у складі інфільтрату власної пластинки слизової оболонки товстої кишки.

УЗД: Печінка не збільшена в розмірах, однорідна, середньої ехогенності. Жовчний міхур, стінки- 3мм, конкременти не знайдені. Підшлункова залоза не збільшена, діаметр головки-2,2см. Селезінка, нирки - без бачених змін.

Клінічний діагноз: Неспецифічний виразковий коліт в стадії загострення, з переважним ураженням прямої кишки, легкий перебіг, стадія загострення.

У хворої були досліджені показники ПОЛ-АОЗ. Враховуючи, що у хворої були визначені порушення в системі ПОЛ-АОЗ, згідно запропонованому способу було призначено: салофальк 0,5 г.-4 рази на добу усередину та Три-Ві-плюс 2 рази на добу усередину між прийомами їжі та ліків протягом чотирьох тижнів поспіль. Під впливом запропонованого курсу лікування загальний стан та самопо-

чуття хворої суттєво покращилося; субфебрилітет зник на третю добу від початку лікування, загальна слабкість-на сьому добу, діарея-на 10 добу, домішок крові у калі - на 5 добу. Клінічна ремісія була досягнута вже на 10-ту добу від початку курсу терапії. Через три тижні з початку лікування спостерігалось зменшення ламкості нігтів та волосся. Було також проведено лабораторне обстеження хворої в динаміці. При цьому встановлено, що використання запропонованого способу лікування сприяє зниженню дієнових кон'югатів, гідропероксидів, ліпідів, підвищенню АОЗ.

Таким чином, використання запропонованого способу стимуляції антиоксидантної системи обумовлює досягнення повноцінної клінічної ремісії захворювання, а також забезпечує нормалізацію імунологічних показників, тобто патогенетичне обґрунтовано і доцільно для практичного використання.

Приклад 2: Виписка з історії хвороби № 2776 хворого Л. 1948 р.н., що знаходився на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Міської клінічної лікарні №2 М.Харкова з 08.05.02 по 31.05.02.

Скарги на випорожнення рідким калом із домішком крові та слизу 4-5 разів на добу, тенезми та виділення крові та слизу без калу 2-4 рази на добу, втрату в 3 кг ваги протягом останнього місяця, загальну слабкість, нездужання, субфебрилітет на протязі двох тижнів болі у суглобах верхніх кінцівок. Хворіє протягом 5 років, захворювання почалося з кишкової кровотечі, у зв'язку з чим первинний діагноз було встановлено у хірургічному відділенні. Двічі лікувався у гастроентерологічному відділенні у зв'язку з загостренням захворювання.

Ендоскопічна картина: набряк, гіперемія слизової оболонки товстої кишки, відсутність судинного малюнку, контактна кровоточивість, одиничні ерозії, вкриті фібрином. При гістологічному дослідженні - зменшення келихоподібних клітин у поверхневому епітелії, значна дистрофія епітеліального шару, велика кількість сегментоядерних лейкоцитів у складі інфільтрату власної пластинки слизової оболонки товстої кишки.

Об'єктивно: Шкіра бліда, чиста. Периферичні лімфатичні вузли по 1,0 см, рухомі. У легенях дихання везикулярне. Серце - діяльність ритмічна, тони помірно приглушені. ЧСС=80 в 1 хвилину. Пульс 80 уд. на хв., задовільних якостей, АТ 110/60 мм.рт.ст. Язик волокий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно здутий по фланках, при пальпації болісний по ходу товстої кишки. Печінка у краю реберної дуги, селезінка не пальпується.

Дані клініко-біохімічних досліджень.

Аналіз крові клінічний: Ер.-4,0 $10^{12}/л.$, Нб-130 г/л, Л-6,5 $10^9/л.$, п-2, с-32, л-32, м-10, е-3, ШЗЕ-5мм/год. Аналіз сечі: уд. вага-1010, цукор, білок не знайдені, л 2-4 екз. у п./з., оксалати.

Загальний білок-62 г/л, тимолова проба-3,0од., -ліпопротеїди-38од, лужна фосфатаза-5од, амілаза-15, білірубін: загальн.-10, прям.-1, не-прям-9.

Аналіз калу: жирні кислоти, мила-збільшена кількість, еритроцити, лейкоцити - на все поле зору.

Дані інструментальних досліджень. Ректороманоскопія -12.05.02 -20см. Слизова оболонка гіперемована, спостерігається набряк, при контакті з тубусом -кровоточивість, виразки, вкриті фібрином. Судинний малюнок не візуалізується. В просторі кишки багато слизу з домішкою крові. УЗД:

Печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка, нирки - без бачених змін. Фіброколоноскопія 29.05.02-100см. Від анусу до 50см слизова рихла, поодинокі ерозії. У сигмі дивертикули до 0,5 см. Без ознак запалення. Від 50 см слизова без змін. При гістологічному дослідженні: різка дистрофія епітеліального шару, велика кількість сегментоядерних лейкоцитів та плазмочитарних клітин у складі інфільтрату власної пластинки слизової оболонки товстої кишки.

Об'єктивно: Дефіцит ваги тіла (зріст 184 см, вага-68 кг). Шкіра бліда, чиста, тургор її знижений. Ламкість нігтів, волосся. Периферичні лімфатичні вузли по 1,0 см, рухомі. У легенях дихання везикулярне. Серце-діяльність ритмічна, тони приглушені. ЧСС=80 в 1 хвилину. Пульс 80 уд. на хв., задовільних якостей, АТ 120/70 мм.рт.ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно здутий, при пальпації болісний над товстою кишкою. Печінка у края реберної дуги, селезінка не пальпується.

Клінічний діагноз: Неспецифічний виразковий коліт, рецидивуючий перебіг середньої важкості в стадії загострення, з переважним ураженням лівих відділів товстої кишки. Дивертикульоз сигми.

При дослідженні лабораторних показників було встановлено:

- кон'юговані дієни - 2,0 нмоль КД/мг, гідропероксиди ліпідів-3,0 нмоль МДА/мм, АОА-32%.

Згідно запропонованому способу було призначено: салофальк 0,5 г. -4 рази на добу усередину та салофальк-свічки 500мг-утром та ввечері, Три-Ві плюс - 2 рази на добу усередину між прийомами їжі та ліків протягом чотирьох тижнів, мезім-форте по 1 драже 3 рази на день, під час їжі. В результаті проведеного лікування стан та самопочуття хворого покращився, що проявилось скороченням дефекацій до 1-2 разів на добу через 10 днів від початку лікування; зникнення домішки крові у калі - на 9 добу, зникнення субфебрилітету - на сьому добу, загальної слабкості - на десятю добу. Клінічна ремісія була досягнута вже на 12-ту добу від початку курсу терапії. Через чотири тижні вага хворого збільшилася на 1 кг, спостерігалось збільшення тургору шкіри та зменшення ламкості нігтів. При лабораторному обстеженні хворого в динаміці визначено, що використання запропонованого способу лікування сприяє зниженню кон'югованих дієнів, гідропероксидів ліпідів до нормальних показників.

Наведені приклади свідчать, що використання запропонованого способу лікування призводить до досягнення результатів у більш короткий термін,

без побічних ефектів, на лікування витрачається менше засобів.

При розробці способу лікування у дорослих хворих нами було обстежено дві групи пацієнтів на НБК. Основна група включала 25 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення-25 пацієнтів, що отримували базисну терапію салофальком згідно відомого способу.

Групи спостереження були зіставленими! за віком, статтю, тривалістю НБК та включали хворих з легким та середнім ступенем важкості захворювання.

Лікування проводилося в стаціонарі, хворі обстежувалися в динаміці за допомогою клінічних, біохімічних, ендоскопічних методів дослідження.

До початку лікування клінічні прояви в обох групах були однотипові. Хворі скаржилися на часті випорожнення, домішок крові та слизу у калі, періодичні підйоми температури до субфебрильних цифр, загальну слабкість, зменшення апетиту, нездужання, біль у суглобах.

При огляді у 84% хворих спостерігався дефіцит маси тіла. У 90% спостерігалися зниження тургору шкіри, ламкість нігтів та волосся.

При біохімічному обстеженні у 92% хворих визначено накопичення продуктів перекислення ліпідів та зниження активності ферментів антиоксидантної системи, що свідчило про недостатність системи антиоксидантного захисту.

Було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування сприяє ліквідації клінічних проявів захворювання стосовно групи хворих, які лікувалися за допомогою відомого способу-прототипу.

Вплив заявленого та відомого способів лікування на клінічні показники, М+м представлені у таблиці 1.

Дійсно, при використанні заявленого способу лікування тривалість діареї скорочувалася в середньому на 3,6 дні; тривалість появи крові, слизу у калі - на 4,1 дні ($p<0,05$), тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася в середньому на 7,8 днів відносно групи зіставлення ($p<0,05$), зменшення апетиту - на 4,7 дні ($p<0,05$).

У хворих, що лікувалися запропонованим способом нормалізувалися показники ПОЛ

Вплив заявленого та відомого способів лікування на показники ПОЛ-АОЗ, М+м представлені у таблиці 2.

Таким чином, запропонований спосіб стимуляції антиоксидантної системи хворих на неспецифічний виразковий коліт має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки сприяє прискоренню досягнення повноцінної клінічної ремісії захворювання і нормалізації показників антиоксидантної системи організму, тобто патогенетичне обґрунтований і доцільний для практичного використання у хворих на неспецифічний виразковий коліт в стадії загострення.

Таблиця 1

Клінічні показники	Групи хворих з НВК		
	Запропонований спосіб (n=22)	Існуючий спосіб (n=21)	P
	Тривалість збереження (дів)		
Діарея	10,1±3,1	13,7±4,1	>0,05
Кров, слиз у калі	8,3±1,2	12,1±2,1	>0,05
Підвищення температури	8,2±1,4	10,1±1,5	>0,05
Загальна слабкість	10,4±1,7	18,2±1,2	<0,05
Зменшення апетиту	9,8±1,2	14,5±1,3	0,05
Дратівливість	7,8±1,6	16,4±1,1	0,05

Таблиця 2

Показники ПОЛ-АОЗ	Групи хворих з НВК		
	Запропонований спосіб (n=22)	Існуючий спосіб (n=21)	Контроль (здорові, n=16)
Кон'юговані дієни, нмоль КД/мг ліпиду	1,52±0,12	1,99±0,02*	1,32 ±0,05
Гідропероксиди ліпідів, Нмоль МДА/мл	2,66±0,58	3,45±0,58 *	1,93 ±0,08
Антиокислювальна активність, %	48,5 ± 5,4	36,4 ± 2,4*	53,58 ±3,99