



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 3488

(13) U

(51) 7 A61K31/195

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ

1

2

(21) 2004031944

(22) 16.03.2004

(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 виразкового коліту, що включає призначення дієти, проти-запального та імунотропічного засобу, який

відрізняється тим, що імунотропічний засіб проводять препаратом цитрагінін по 10 мл 2 рази на добу та приймають саломальк у дозі 2,0-4,0 г на добу протягом 20-30 діб поспіль.

2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що саломальк 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 перорально по 0,5-1,0 г 3-4 рази на добу та ректально у вигляді клізм 2 г (30 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 частотою розповсюдження неспецифічного виразкового коліту в сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, що пов'язано із розвитком імунотропічних реакцій, формуванням вторинного імунodefіциту на тлі зниження неспецифічної резистентності та імунітету. Порушення імунних реакцій при НВК призводить до хронізації і прогресуванню захворювання, розвитку ускладнень, зниженню опору організму до інфекцій, тому необхідно подальша розробка досить ефективних способів лікування НВК з урахуванням імунотропічних порушень.

Існує спосіб лікування НВК за допомогою препаратів-похідних 5-аміносаліцилової кислоти, до складу яких входить лише одна активна речовина - месалазин. Механізм захисту слизової оболонки 5-АСК при загостренні НВК досі залишається не зовсім ясним, проте встановленими механізмами протизапальної дії є гальмування синтезу продуктів метаболізму ліпоксигеназного шляху арахідонової кислоти, 5-АСК-синтез простогландинів. Призначають велику дозу саломальку: 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). Вказану те-

рапію рекомендовано проводити в середньому 4 тижні. Наприкінці цих термінів стан імунітету не тільки не поліпшується, а в більшості випадків навіть погіршується через пригнічення резистентності до інфекцій, токсичний вплив на печінку та нирки. Існує спосіб лікування НВК шляхом одночасного призначення протизапальних, гормональних, вітамінних засобів та імунотропічного засобу у дозі 5-10 мл 3-5 разів через день. Механізм імунотропічного впливу полягає у підвищенні рівня імунотропінів, стимуляції неспецифічної імунної відповіді. Імунотропічний підвищує результативність (виразність ефектів) традиційної терапії, на тлі якої застосовується; проте даний спосіб лікування не впливає на Т-клітинну ланку імунітету і недостатньо знижує частоту розвитку загострень, оскільки його терапевтичні ефекти тривають лише 2 тижні. Окрім цього, відомо, що введення імунотропіну може сприяти посиленню болю у суглобах, нудоти, підвищенню температури, які вже мають місце у хворих на НВК. У частини хворих може спостерігатися сенсibiliзація до чужорідного імунотропіну. Не враховуються зміни печінки, які розвиваються під впливом токсичних ліків.

Відомий спосіб лікування за допомогою азопохідних сульфамідину та 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) - сульфасалазину(салазопиридину) та ентєродезу і спленіну: хворим призначають ентєродезу протягом 3-5 днів, а потім сульфасалазин 1,5-2,0 на добу і спленін. (Патент України 9037 МПК А61К31/00 Спосіб лікування хронічного виразкового коліту // Бюл.№3, 30.09.96.). Сульфасалазин забезпечує

(13) U

(11) 3488

(19) UA

протизапальну дію, застосування ентеродезу сприяє корекції водно-електролітного балансу, а спленін здійснює позитивний вплив на показники імунітету.

До недоліків відомого способу відноситься те, що сульфасалазин хоч і має підтверджений досвідом протизапальну дію, майже у 60% спостережень супроводжується побічними ефектами; спленін, який виробляється із селезінки великої рогатої худоби, у частини хворих посилює виразність автоімунної реакції та сприяє можливості виникнення алергічних реакцій. Загальним недоліком цього способу, як і попереднього, є застосування для імункорекції препаратів, вироблених з організмів теплокровних, які є чужерідними для імунної системи хворого, їх введення може викликати автоімунні порушення і має короточасний вплив. Ентеродез переважно впливає на водно-сольовий обмін та не має гепатозахисних властивостей. Цей спосіб лікування є найближчим до способу, що заявляється, і обраний в якості прототипу.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт, в якому за рахунок зміни характеру та схеми лікування досягається покращення показників клітинного імунітету та неспецифічної резистентності організму, уникнення побічних дій, покращення функціонального стану печінки і за рахунок цього підвищення ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується в способі лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт, що включає призначення дієти, прийом протизапального лікарського препарату, що містить 5-АСК, імункоректора, згідно з корисною моделлю, призначають салофальк у дозі 2,0-4,0 г на добу та пероральний прийом препарату цитраглінін 10 мл 2 рази на добу протягом 20-30 днів поспіль.

Варіантом лікування є призначення салофальку у вигляді таблеток та ректальне у вигляді свічок, перорально у вигляді таблеток та ректальне у вигляді клізм. Спосіб введення залежить від ступеню важкості неспецифічного виразкового коліту (комбінований спосіб введення таблетки+свічки, таблетки+клізми призначають при НВК середнього ступеню важкості).

Спільними ознаками відомого (прототипу) та способу лікування, що заявляється, є використання дієти, протизапального препарату, що містить 5-АСК, імункоректора. Відмінними ознаками заявленого способу лікування від прототипу є: використання в якості базового протизапального препарату салофальку, який у порівнянні із сульфасалазином не містить найбільш токсичної частини - сульфаліпідину і тому позбавлений багатьох алергічних та токсичних побічних дій та застосування в якості імунотропного препарату цитраглініну.

Заявлений спосіб лікування неспецифічного виразкового коліту здійснюють таким чином.

Після загальноклінічного обстеження та виконання спеціальних досліджень (ректороманоскопія, фіброколоноскопія, іригоскопія, гістологічні дослідження, дослідження імунного статусу) хворому встановлюють діагноз і визначають важкість

перебігу НВК. На фоні дієти №4 призначають базовий препарат салофальк (виробництва Dr.Falk Pharma GmbH, Німеччина) у дозі 2,0 - 4,0 г на добу (у вигляді таблеток, свічок, клізм) та додатково призначають цитраглінін (виробництва "Laphal Laboratoires" Euromedex, Франція) по 1 ампулі (10мл), розчинений у 50 мл води, 2 рази на добу під час їжі, протягом 20-30 днів поспіль.

При легкій формі НВК у стадії загострення салофальк призначають перорально у вигляді таблеток по 0,5-4 рази на добу, перорально у вигляді таблеток 0,5-3 рази на добу та ректальне у вигляді свічок 250-500 мг зранку та ввечері; при середньому ступені важкості захворювання - перорально у вигляді таблеток 0,5-6 разів на добу та ректальне у вигляді свічок 500 мг-вранці та ввечері (або у вигляді таблеток та ректальне у вигляді клізм 2,0 (30мл)-4,0(60мл) ввечері). Для поліпшення процесів травлення у кишечнику призначалися поліферментні препарати (мезим-форте по 1-2 драже-3 рази на день).

Цитраглінін містить комбінацію нейтрального цитрату аргініну 1,0 г, гідрохлориду бетаїну 0,5 г та основний бетаїн 0,5 г у вигляді розчину для орального застосування. Цитраглінін зареєстрований в бюро реєстрації лікарських засобів МОЗ України 12.01.1999, № Р.01.99/00025. Завдяки присутності у складі препарату амінокислоти аргініну, від якої залежить проліферація і цитотоксичність лімфоцитів, цитраглінін здійснює імунотропний вплив на Т-клітинні механізми імунітету. Складовий компонент препарату бетаїн поліпшує синтез фосфоліпідів, сприяє мобілізації та використанню печінкою накопичених жирів, що забезпечує гепатозахисний та детоксикаційний вплив препарату на печінку і весь організм. За літературними даними підхід до лікування неспецифічного виразкового коліту з застосуванням цитраглініну ще невідомий.

Використання салофальку в якості базисного протизапального препарату базується на досвіді ефективності його призначення при загостреннях НВК. 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.

При розробці заявленого способу лікування у дорослих хворих було обстежено дві групи пацієнтів на НВК під час стаціонарного лікування у гастроентерологічних відділеннях. Основна група включала 25 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення-20 пацієнтів, що отримували базисну терапію згідно способу-прототипу. Діагноз НВК верифіковано за допомогою клінічних, біохімічних, рентгенологічних, ендоскопічних, гістологічних, імунологічних методів дослідження.

Обидві групи спостереження були рандомізовані за віком, статтю, виразністю НВК та тривалістю захворювання.

При госпіталізації хворі обох груп скаржилися на: часті випорожнення, домішок крові та слизу у калі, періодичні підйоми температури до субфебрильних цифр, загальну слабкість, зменшення

апетиту, нездужання, біль у суглобах (таблиця 1.). При огляді у 80% хворих спостерігався дефіцит маси тіла.

В динаміці лікування визначали динаміку клінічних, імунологічних та деяких інших показників в основній групі та групі зіставлення.

Було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування з призначенням цитраргініну сприяє скорішій ліквідації астеничного синдрому стосовно групи хворих, які лікувалися за допомогою відомого способу-прототипу (таблиця 1).

Дійсно, при використанні заявленого способу лікування тривалість збереження нудоти завдяки детоксикаційному впливу цитраргініну та відсутності токсичної дії сульфасалазину скорочувалася в середньому на 13 днів відносно групи зіставлення ($p < 0,05$), зниження апетиту - на 10,2 днів ($p < 0,05$), нездужання - на 8,2 днів ($p < 0,05$), підвищеної втомлюваності - на 5,8 днів ($p < 0,05$).

При імунологічному обстеженні у 91% хворих визначені признаки порушень імунологічних показників, що свідчить про наявність вторинного імунодефіциту (таблиця 2.) У пацієнтів, що приймали цитраргінін спостерігалася більш виразна динаміка імунологічних показників відносно групи зіставлення, що показано у таблиці 2.

Лікування, що проводилося згідно заявленого способу, добре переносилося хворими, не викликало яких-небудь небажаних ефектів, у тому числі алергічних реакцій. Запропонований спосіб корисний, оскільки покращує показники Т-клітинного імунітету не завдяки введенню чужерідних імунних компонентів та стимуляції виснаженої популяції Т-клітин, а завдяки зміцненню ендogenous резервів організму при синтезі та диференціації імунокомпетентних клітин.

Наведені дані можуть бути підкріплені конкретними прикладами використання запропонованого способу.

Приклад 1: Виписка з історії хвороби №3257 хворого Г.32 років, що знаходилася на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Міської клінічної лікарні №2 М.Харкова з 28.05.03 по 18.06.03. Скарги на рідкий стілець із домішкою слизу і крові 6 разів на добу, виділення крові та слизу без калу; загальну слабкість, дратівливість, зменшення апетиту, нудоту, болі у суглобах, буває підвищення температури тіла до 37,8, задишку, запаморочення, серцебиття, втрату ваги 7-8 кг за півроку. Хворіє на НВК з 1997 року, щорічно лікується стаціонарно, є інвалідом III групи, періодично приймає кортикостероїдні препарати. Загострення захворювання ні з чим не пов'язане, протягом 2-3 тижнів.

Об'єктивно: Шкіра бліда, чиста. Периферичні лімфатичні вузли по 1,0 см, рухомі. У легенях дихання везикулярне. Серце - діяльність ритмічна, тони помірно приглушені. ЧСС=84 в 1 хвилину. Пульс 84 уд.на хв., задовільних якостей, АТ 120/65 мм.рт.ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно здутий по периферії, при пальпації болісний по ходу товстої кишки. Печінка 1,5 см від краю правої реберної дуги, селезінка не пальпується.

Дані клініко-біохімічних досліджень.

Аналіз крові клінічний: Ер.-3,9 $10^{12}/л.$, Нб-108 г/л, Л - 7,3 $10^9/л.$, п-5, с-54, л-32, м-10, е-1, ШЗЕ-15мм/год. Аналіз сечі: питома вага -1018, цукор, білок не знайдені, л 2-4 екз. у п./з., оксалати. Копрограма - крохмаль - небагато, лейкоцити, еритроцити-на все поле зору.

Загальний білок-59 г/л(65-85), тимолова проба-2,3 од., β -ліпопротеїди- 5,6 г/л, лужна фосфатаза- 6,4 од., амілаза-15, білірубін: загальний-24, прямий-4, непрямий - 20, АСТ-0,9 мкм/л, АЛТ-1.2 мкм/л. Імунологічні дослідження вказали на стан імунодефіциту- Т-лімфоцити -23%, CD4+30%,CD8+22,8%, Тх/тс 1,3, ЦІК 7 од. опт. щільн.

Дані інструментальних досліджень. Ректороманоскопія: на протязі 30см від ануса набряк, гіперемія слизової оболонки товстої кишки, відсутність судинного малюнку, контактна кровоточивість, слизова місцями вкрита фібрином. Гістологія: мікроскопічна картина відповідає діагнозу НЯК УЗД: Печінка збільшена в розмірах, однорідна, середньої ехощільності. Жовчний міхур, стінки -3 мм, конкременти не знайдені. Підшлункова залоза не збільшена, діаметр голівки - 2,2 см. Селезінка, нирки - без бачених змін.

Іригоскопія: заповнені всі відділи, контраст повністю утримується у сигмі. Визначається подвійний контур сигмовидної кишки. Гаустрація лівої половини згладжена, в інших відділах-нерівномірна. Випорожнення неповне. Рельєф слизової лівої половинки кишки поліповидно змінений.

Клінічний діагноз: Неспецифічний виразковий коліт в стадії загострення, з субтотальним ураженням товстої кишки, перебіг середньої важкості, стадія загострення.

Враховуючи, що у хворого були визначені порушення в імунній системі, згідно запропонованому способу було призначено: цитраргінін 10,0-2 рази на день, салофальк 0,5-4 рази на добу у середину, салофальк-клізми 2,0 (30 мл) ввечері, мезим форте по 2 таблетки 3 рази на добу з їжею. Під впливом запропонованого курсу лікування загальний стан та самопочуття хворого суттєво покращилося; нудота зникла на другу добу від початку лікування, температура нормалізувалася на третю добу, загальна слабкість-на третю добу, діарея-на 10 добу, домішок крові у калі зник на 8 добу. Клінічна ремісія була досягнута вже на 10-ту добу від початку курсу терапії. Через три тижні з початку лікування спостерігалася збільшення ваги тіла на 1 кг. Було також проведено лабораторне обстеження хворого в динаміці. При цьому встановлено, що використання запропонованого способу лікування сприяє зниженню нормалізації лабораторних показників: клінічного дослідження крові та калу (ШЗЕ-7мм/г, еритроцити у калі-1-2), біохімічних показників:

білірубін 20-2-18, АСТ- 0,12 мкм/л, АЛТ- 0,56 мкм/л, лужна фосфатаза-3.2 од. Покращились показники імунітету: Т-лімфоцити -30%, CD4+39%, CD8+20,8%, Тх/тс 1,98, ЦІК, 2,1 од. опт. щільн. У задовільному стані хворий був виписаний на 21-й день.

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 № 2760 хворої Б., 65 років, що знаходився на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Міської клінічної лікарні №2 М.Харкова з 05.05.03 по 06.06.03.

Скарги на випорожнення рідким калом із домішкою крові та слизу 2 рази на добу, тенезми та виділення крові та слизу без калу 2-4 рази на добу, загальну слабкість, нездужання, підвищення температури тіла до 38 на протязі двох тижнів. Хворіє протягом 30 років, спостерігався легкий перебіг захворювання, лікувалася амбулаторне. Дієти не дотримується, з чим пов'язує загострення НВК, що триває 2 тижні, амбулаторне приймала сульфасалазин - без значного ефекту, після прийому з'являються болі у шлунку.

Об'єктивно: Шкіра дуже бліда, чиста. Периферичні лімфатичні вузли по 1,0 см, рухомі. У легенях дихання везикулярне. Серце - діяльність ритмічна, тони помірно приглушені. ЧСС=78 в 1 хвилину. Пульс 78 уд.на хв., задовільних якостей, АТ 95/65 мм.рт.ст. Язик вологий, 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.-3,9 $10^{12}/л.$, Нб-113 г/л, Л-5,5 $10^9/л.$, п-4, с-62, л-33, м-10, е-1, ШЗЕ-5мм/год. Аналіз сечі: питома вага-1010, цукор, білок не знайдені, л 2-4 екз.у п./з.

Загальний білок-60 г/л, тимолова проба - 2,9 од., (З-ліпопротеїди- 4,8 од, лужна фосфатаза - 5,5 од, амілаза-15, білірубін: загальний-10, прямий-1, непрямий -9.

Аналіз калу: жирні кислоти, мила-збільшена кількість, еритроцити, лейкоцити - на все поле зору. Імунограма: Т-лімфоцити -26%, CD4+32%, CD8+20,8%, Тх/тс 1,5, ЦІК 8,3 од.опт.щільн.

Дані інструментальних досліджень.

Ректороманоскопія- 12.05.03 - 28 см - слизова різко гіперемована, спостерігається набряк слизової оболонки прямої кишки та контактна кровоточивість, на всьому протязі - чисельні ерозії, що кровоточать. При гістологічному дослідженні - значна дистрофія епітеліального шару, інтенсивна поліморфноклітинна інфільтрація власної пластинки товстої кишки. При гістологічному дослідженні: різка дистрофія епітеліального шару,

велика кількість сегментоядерних лейкоцитів та плазмочитарних клітин у складі інфільтрату власної пластинки слизової оболонки товстої кишки.

УЗД: Печінка збільшена, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка, нирки - без бачених змін.

Іригоскопія - Всі відділи низько розташовані, гаустрація зменшена, особливо у лівій половині товстої кишки, простір звужений. Випорожнення повне, рельєф місцями поліповидно змінений.

Висновок : НВК, загальний колоноптоз.

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

Згідно запропонованому способу було призначено: цитрагін 10,0 2 рази на добу, салофальк 0,5-4 рази на добу усередину та салофальк-клізма 2,0 мг (30 мл) - ввечері. В результаті проведеного лікування стан та самопочуття хворої покращились, що проявилось зменшенням астеничного синдрому на 5 день лікування, нормалізації температури на другий день від початку лікування; зникнення домішки крові у калі- на 9 добу. Після трьох тижнів лікування спостерігалися покращення лабораторних показників: зменшення еритроцитів в аналізі калу клінічному до 7-10, покращення показників імунограми: Т-лімфоцити -29%, CD4+40%, CD8+20%, Тх/тс 2,0, ЦІК 2,1 од.опт.щільн., покращення біохімічних показників: нормалізація лужної фосфатази, зменшення β-ліпопротеїдів. Хвора виписана зі стаціонару на 25-добу з початку лікування без діареї і домішки крові у калі, ознак астеничного синдрому не було.

Наведені приклади свідчать, що використання запропонованого способу лікування призводить до досягнення ремісії НВК з урахуванням функціональних змін печінки і порушень показників імунологічної реактивності, за більш короткий термін, без побічних ефектів, що сприяє досягненню більш якісної ремісії.

Таким чином, запропонований спосіб лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки сприяє прискоренню досягнення повноцінної клінічної ремісії захворювання і нормалізації функції печінки, підвищенню імунологічної резистентності, тобто патогенетичне обґрунтований і доцільний для практичного використання у хворих на неспецифічний виразковий коліт в стадії загострення.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування, на клінічні показники, M+m

Клінічні показники	Групи хворих з НВК		
	Основна(n=25)	Зіставлення(n=20)	
		Термін збереження (діб)	
Нудота	5,2±1,2	18,2±1,2	<0,05
Зниження апетиту	3,3±1,1	13,5±2,1	<0,05
Загальна слабкість	3,9±1,4	13,3±1,4	0,05
Нездужання	3,9±1,3	12,1±1,2	<0,05
Підвищена втомленість	4,5±1,4	10,3±1,3	<0,05
Підвищення температури	4,2±1,3	7,7±1,1	<0,05
Діарея	7,5±2,1	9,8±1,2	>0,05
Кров у калі	7,7±2,1	9,5±1,4	>0,05

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування на імунологічні показники, M+m

Імунологічні показники	Контроль	Групи хворих з НВК		
		Запропонований спосіб(n=22)	Існуючий спосіб (n=21)	P
Е-РУК,%	54,1±1,2	42,4±11,1	38,1±1,2	
CD4+,%	43,1±0,9	39,9±1,4	27,7±	
CD8+,%	20,2±0,7	21,4±	19,8±	
Тх/Тс	2,0±0,01	1,7±0,2	1,4±0,3	
ЦІК, (ум.од.)	69,2± 1,8	74,1±1,4	79,1±1,4	