



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36766 (13) A

(51) 6 A61P25/32, A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ АЛКОГОЛЬНИЙ ГЕПАТИТ

(21) 2000020641

(22) 07.02.2000

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Хворостинка Володимир Миколайович, Соломникова Оксана Іванівна, Колесникова Олена Вадимівна

(73) Хворостинка Володимир Миколайович, Соломникова Оксана Іванівна, Колесникова Олена Вадимівна

(57) Спосіб лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит шляхом введення есенціале, який відрізняється тим, що додатково використовують хофітол, який призначають у дозі 700 мг тричі на добу перед їжею.

Винахід стосується медицини, а саме - терапії внутрішніх хвороб і може бути використаний для лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит.

Майже 90% населення так чи інакше вживають алкоголь, у 40-50% чоловічого населення час від часу виникають проблеми у зв'язку з вживанням алкоголю, і, нарешті, 10% чоловіків та 3-5% жінок хворіють на агресивний та постійний алкоголізм. Зловживання алкоголем часто призводить до токсичних уражень печінки. Спектр ураження печінки при хронічному алкоголізмі традиційно містить алкогольний гепатит та цироз, що закінчується в 10-24% випадків розвитком гепатоцилюлярної карциноми. Порушення функції печінки обумовлено тим, що після всмоктування в кишечнику алкоголь прямо надходить у печінку, де стає переважним горючим матеріалом; тут акумулюється нікотину-мідадениннуклетид, зростає утилізація кисню, в результаті чого зменшується кількість глюкози, що походить з глікогену, збільшується продукція лактату, зменшується окислення жирних кислот у циклі лимонної кислоти, що призводить до зростання акумуляції жирів всередині печінкових клітин. При тривалому вживанні алкоголю переважанні жиром клітини печінки часто відмирають, при цьому запальний процес не піддається контролю і переходить у хронічну стадію. Хронічний алкогольний гепатит розділяють, залежно від вираженості активності, на хронічний алкогольний гепатит з помірним ступенем активності (ХАГПСА) та хронічний алкогольний гепатит з вираженим ступенем активності (ХАГВСА). ХАГПСА характеризується незначним збільшенням печінки, підвищенням активності гама-глутаміл-трансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ) та аспартат-аміно-трансферази (АсТ) сироватки крові. При ХАГВСА зазначається гепатомегалія, виражена анорексія, диспеп-

сія, зниження ваги, а також швидке формування асцити та портальної гіпертензії з розвитком кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу або шлунка. Хронічний алкогольний гепатит потребує тривалого медичного нагляду та ретельного лікування.

Способи лікування хронічного алкогольного гепатиту передбачають введення в організм хворого гепатопротекторних засобів синтетичного та природного походження.

Відомий спосіб лікування хронічного гепатиту шляхом введення в організм зборів лікарських трав. Використовують траву звіробою, квіти піжми, траву деревію, квіти ромашки, коріння лопуха, плоди шипшини, коріння дев'ясила, траву споришу, траву череди (див.: Пат. № 2014842. Росія, МПК 5 А61К35/78. Способ лечения хронического гепатита и цирроза печени / Н.А. Джиджелава. Заявка № 92015199, заявл. 30.12.92, опубл. 30.06.94). Цей спосіб лікування дозволяє поліпшити метаболізм печінкових клітин, поновити функції шлунково-кишкового тракту, додаючи спазмолітичну, протизапальну, детоксикаційну дію.

Проте реалізація цього способу супроводжується такими недоліками: не забезпечується відновлення функціонального стану ураженої печінки; не зникають явища білкової та жирової дистрофії в гепатоцитах; не забезпечується достатньо високий терапевтичний ефект: термін лікування становить кілька місяців.

Відомий спосіб лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит шляхом використання як лікарських засобів кортикостероїдів (див.: Внутренние болезни / Под ред. Т.Р. Харрисона. - М.: Медицина, 1996. - Т. 6. - Гл. 249. - С. 247-248). Спосіб передбачає використання препарату в помірно великих дозах, що забезпечує хороший терапевтичний ефект при хронічному алкогольному гепа-

(19) UA (11) 36766 (13) A

титі з помірним ступенем активності. Недоліком цього способу є тривале використання кортикостероїдів при хронічному алкогольному гепатиті з вираженим ступенем активності, що призводить до розвитку великої кількості ускладнень та побічних ефектів. Припинення лікування через вищевказані недоліки призводить до рецидивів захворювання, не дає потрібного терапевтичного ефекту.

Відомий спосіб лікування хронічних гепатитів шляхом використання як лікарняного засобу натрію тіосульфату, який вводять на фоні багаторазового промивання кишечника очищувальними клізмами по черзі з тюпажами протягом 1 місяця (див.: Пат. № 2078571, Росія, МПК б А61К33/04. Спосіб лечения хронических гепатитов / Е.В. Донченко. Заявка № 93036135, заявл. 13.07.93, опубл. 10.05.97). Реалізація цього способу забезпечує виражений терапевтичний ефект при виключенні побічної дії медикаментів. При цьому зазначалася позитивна динаміка показників перекисного окислення ліпідів.

До недоліків способу слід віднести: недостатньо швидке купірування больового синдрому; необхідність проведення очищення організму від шлаків, що погіршує якість життя хворого; незадовільні результати при лікуванні хронічного алкогольного гепатиту з вираженим ступенем активності.

Найближчим до способу за даним винаходом, за технічною суттю та досягнутим ефектом є спосіб лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит шляхом введення есенціале (прототип) (див.: Івашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени: Материалы симпозиума "Эссенциальные фосфолипиды в лечении поражений печени. — М., 1997. — С. 10-12).

Відомий спосіб лікування передбачає використання комплексного препарату, який містить "есенціальні" (необхідні) фосфоліпіди - дігліцеринові ефіри холіфосфорної кислоти та ненасичені жирні кислоти: лінолеву, ліноленову разом з вітамінами піридоксином, цианокобаламіном, нікотинамідом, пантотеновою кислотою, забезпечує поліпшення функції печінки, перебігу ферментативних реакцій, біохімічних показників, мікроциркуляції, зменшує жовтуху, позитивно впливає на загальний стан хворих.

До недоліків даного способу слід віднести: тривалий прийом есенціале (до 90 днів) для нормалізації біохімічних показників крові, функції печінки та перебігу ферментативних процесів; розвиток холестатичного синдрому.

У основу винаходу поставлено завдання створення способу лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит, у якому спільне використання гепатопротекторів хімічного (есенціале) та рослинного (екстракт листя артишоку - хофітол) походження за рахунок їх синергізму забезпечить поліпшення функції печінки, нормалізацію біохімічних показників крові в значно коротші терміни (40 днів), дозволить виключити розвиток холестатичного синдрому, поліпшити якість життя пацієнта.

Поставлене завдання вирішується так: у відомому способі лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит шляхом введення есенціале додатково використовують хофітол, який призначають у дозі 700мг тричі на добу перед їжею. Використання препарату рослинного походження хофі-

толу в зазначених дозах обумовлено його гепатопротекторними та антиоксидантними властивостями, які забезпечують: захисний ефект відносно печінки; зниження рівня холестерину в крові; збільшення обсягу жовчі, що виділяється; поліпшення детоксикаційної функції печінки; діуретичний ефект (див. табл. 1, 2).

Використання у способі лікування, що заявляється, есенціале обумовлено його протективними для печінки властивостями, які забезпечують: зменшення витоку "ферментів-індикаторів" з печінки; зменшення пероксидації ліпідів вільними радикалами та окислювачами; уповільнення ушкодження мембран та збереження їх цілісності; зменшення загибелі клітин; подавлення розвитку фіброзу та жирової інфільтрації клітин печінки; збільшення синтезу РНК та протеїнів; поліпшення метаболічних процесів у печінці (див. табл. 1, 2).

Есенціале застосовують у вигляді капсул (1 капсула містить 300 мг есенціальних фосфоліпідів). Хофітол застосовують у вигляді драже (1 драже - 350 мг), які містять 200 мг сухого водного екстракту свіжого листя артишоку.

Дози зазначених вище препаратів, що заявляються, необхідні та достатні для забезпечення терапевтичного ефекту. Призначення прийому есенціале та хофітолу перед їжею обумовлено кращим засвоєнням їх за рахунок більшого впливу в цей час шлункового соку та протилітичних ферментів, швидшого звільнення діючої речовини цих препаратів.

Використання всіх істотних ознак винаходу, що заявляється, за рахунок синергізму спільного застосування есенціале та хофітолу дозволило забезпечити: значне скорочення термінів лікування при поліпшенні його терапевтичної ефективності; виключити розвиток холестатичного синдрому; поліпшити якість життя пацієнта.

Спосіб лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит (ХАГ) здійснювали так. Для верифікації діагнозу ХАГ використали дані анамнезу, клініко-лабораторні, інструментальні та морфологічні методи дослідження. Оцінювали вираженість диспептичного, больового синдрому, показники трансаминаз, лужної фосфатази, протеїнограми, ліпідного комплексу, а також наявність характерної для хронічного алкогольного гепатиту ультразвукової картини та морфологічних змін.

Хворим з помірним ступенем активності призначали есенціале та хофітол по 2 капсули кожного препарату тричі на добу перед їжею. Хворі на хронічний алкогольний гепатит з вираженим ступенем активності отримували есенціале внутрішньовенно крапельно в дозі 10-20мл на добу на 5%-му розчині глюкози, хофітол - по 2 таблетки тричі на добу перед їжею.

Нижче наведено конкретні приклади реалізації способу лікування.

Приклад 1. Хворий Марченко І. І., 1938 р.н., і.х. № 6334, надійшов у гастроентерологічне відділення обласної клінічної лікарні (ОКЛ) 20.09.99 р. зі скаргами на тиснучі болі у правому підребер'ї, надування живота, нудоту, неперенесення жирної їжі. У анамнезі: вищевказані скарги вперше з'явилися 5 років тому при обстеженні в ОКЛ, було встановлено діагноз - гепатит алкогольного генезу. Теперішнє погіршення пов'язане з частим вживан-

ням алкоголю. Зловживання алкоголем відбувалося протягом 18 років. Об'єктивно: стан задовільний. Шкіряні покриви блідо-рожеві. Нормостенік. Над легенями везикулярне дихання. Перкуторно межі серця розширені вліво на 0,5 см. Аускультативно тони серця приглушені, діяльність ритмічна. PS 80 уд., задовільної якості. АД 130/80 мм рт. ст. Язик обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 2 см виступає з-під краю реберної дуги, поверхня печінки гладка, край закруглений, безболісна при пальпації. Селезінка не збільшена. Стул, діурез без особливостей.

Результати обстеження: клінічний аналіз крові, сечі - без особливостей, АлТ - 2,8 ммоль/л, АсТ - 2,6 ммоль/л, ГГТ - 3,5 ммоль/л, ЛФ - 1,07 ммоль/чл, холестерин - 7,1 ммоль/л, білок - 80,3 г/л, альбуміни - 65,8 г/л, протромбіновий індекс - 86%.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини - ознаки стеатозу печінки, підтверджені даними біопсії.

Діагноз: хронічний алкогольний гепатит з помірним ступенем активності. Лікування було призначено відповідно до даного способу. Після лікування: наприкінці 10 днів лікування зазначалося поліпшення самопочуття, зникли тиснучі болі в правому підребер'ї, збільшилася толерантність до харчових навантажень, на 20 день лікування зазначалося поліпшення показників: АлТ - 1,9 ммоль/л, АсТ - 1,7 ммоль/л, ГГТ - 2,6 ммоль/л, ЛФ - 0,19 ммоль/чл, холестерин - 6,03 ммоль/л, білок - 79,4 г/л, альбуміни - 62,8 г/л, протромбіновий індекс - 84,4%. УЗД: архітектоніка печінки та судин не порушена, зменшення явищ ехогенної неоднорідності. Біопсія: є ознаки зворотного розвитку стеатозу.

Термін лікування - 21-22 ліжко-дні. Ускладнень немає. Рецидивів немає.

Приклад 2. Хворий Бабич Д.Ф., 1944 р.н., і.х. № 3973, надійшов у гастроентерологічне відділення обласної клінічної лікарні (ОКЛ) 06.05.99 р. зі скаргами на тиснучі болі у правому підребер'ї, надування живота, нудоту, зниження апетиту, неперенесення жирної їжі, безсоння, субфебрильну температуру. Анамнез захворювання: вважає себе хворим з 1994 р., коли після зловживання алкоголем з'явилися вищевказані скарги, обстежувався в ОКЛ, було встановлено діагноз - хронічний алкогольний гепатит. З 1995 р. є інвалідом II групи. Теперішнє погіршення пов'язане зі зловживанням алкоголем.

Об'єктивно: стан відносно задовільний, шкіряні покриви блідо-рожеві, сухі. Над легенями везикулярне дихання. Перкуторно межі серця без змін. Аускультативно на верхівці I тон послаблений, короткий систолічний шум. PS 82 уд., задовільної якості. АД 135/80 мм рт. ст. Язик обкладений білим

нальотом. Живіт м'який, безболісний. Печінка на 4 см нижче рівня реберної дуги, поверхня її гладка, край закруглений, ущільнений, помірно болісний. Селезінка не збільшена. Стул, діурез без особливостей. Результати обстеження: клінічний аналіз крові, сечі - без особливостей, АлТ - 8,4 ммоль/л, АсТ - 7,8 ммоль/л, ГГТ - 11,6 ммоль/л, ЛФ - 1,15 ммоль/чл, білірубін - 20,3 мкмоль/л, холестерин - 7,83 ммоль/л, білок - 63,8 г/л, альбуміни - 52,9 г/л, протромбіновий індекс - 75,3%. УЗД органів черевної порожнини: дифузне збільшення розмірів печінки, ехоструктура печінки не однорідна. Біопсія: ознаки стеатозу печінки, ділянки фіброзу. Діагноз: хронічний алкогольний гепатит з вираженим ступенем активності.

Лікування проведено відповідно до даного способу. Наприкінці 15 днів лікування зазначалося поліпшення загального самопочуття, зникли болі в правому підребер'ї збільшилася толерантність до харчових навантажень, нормалізувалася температура тіла, сон. Після 20 днів лікування зазначалося зменшення розмірів печінки, тенденції до нормалізації показників: АлТ - 3,74 ммоль/л, АсТ - 3,8 ммоль/л, ГГТ - 3,8 ммоль/л, ЛФ - 0,87 ммоль/чл, холестерин - 7,2 ммоль/л, білок - 67,4 г/л, альбуміни - 56,3 г/л, протромбіновий індекс - 77%. УЗД: зменшення явищ ехогенної неоднорідності. Біопсія: є ознаки зворотного розвитку стеатозу, кількість алкогольного гіаліну та фіброз не прогресують. Термін лікування - 25 днів. Ускладнень немає. Рецидивів немає.

Для доказу переваги даного способу лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит порівняно з прототипом було проведено лікування двома способами. I група (основна) складалася з 58 хворих з ХАГПСА і 30 хворих з ХАГВСА. Хворі I групи отримували лікування згідно зі способом за даним винаходом. II група складалася з 40 хворих з ХАГПСА та 27 хворих з ХАГВСА, які отримували лікування відповідно до прототипу. Результати лікування двома способами наведено в табл. 3.

Дані, наведені в табл. 3, свідчать про те, що використання даного способу лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит забезпечує нормалізацію клініко-лабораторних показників, поліпшення морфологічної картини ХАГ, що проявляється зменшенням явищ стеатозу, аж до його зворотного розвитку, купіруванням розвитку фіброзу, виключенням розвитку холестатичного синдрому.

Отже, лікування хворих на хронічний алкогольний гепатит даним способом дозволяє: забезпечити поліпшення функції печінки; нормалізувати клініко-лабораторні показники; значно скоротити терміни лікування до 40 днів проти 90 днів у прототипі; виключити розвиток холестатичного синдрому; поліпшити якість життя хворого.

Таблиця 1

Клініко-лабораторні показники результатів лікування хронічного алкогольного гепатиту з помірним ступенем активності за даним способом

Показники	Норма	20 днів	20-40 днів	40-60 днів	Вихідний рівень (до лікування)
АлТ (аланін-трансфераза)	0,1-2,3 ммоль/л	2,8±0,4	2,3±0,4	1,7±0,4	4,2±0,4
АсТ (аспартата-мінотрансфераза)	0,1-2,4 ммоль/л	2,6±0,4	2,4±0,4	1,5±0,4	3,5±0,4
ГГТ (гамаглутаміл-трансфераза)	0,1-2,5 ммоль/л	3,5±1,0	3,1±1,0	2,5±1,0	5,1±1,0
ЛФ (лужна фосфатаза)	0,17-1,05 ммоль/чл	0,63±0,4	0,45±0,4	0,37±0,4	1,15±0,4
Холестерин	3,02-6,29 ммоль/л	7,1±0,1	6,8±0,1	6,3±0,1	7,7±0,1
Білок	65-85 г/л	80,3±0,1	75,2±0,1	77,3±0,1	77,3±0,1
Альбуміни	56,6-66,8 г/л	65,8±0,1	66,1±0,1	66,4±0,1	65,8±0,1
Протромбінний індекс	80-100%	86,1±0,2	86,8±0,2	87,1±0,2	85,4±0,2

Таблиця 2

Клініко-лабораторні показники результатів лікування хронічного алкогольного гепатиту з вираженим ступенем активності за даним способом

Показники	Норма	20 днів	20-40 днів	40-60 днів	Вихідний рівень (до лікування)
АлТ (аланін-трансфераза)	0,1-2,3 ммоль/л	3,7±0,4	2,5±0,4	2,4±0,4	8,9±0,4
АсТ (аспартата-мінотрансфераза)	0,1-2,4 ммоль/л	3,6±0,4	2,7±0,4	2,6±0,4	9,8±0,4
ГГТ (гамаглутаміл-трансфераза)	0,1-2,5 ммоль/л	3,8±1,0	2,9±1,0	2,7±1,0	12,4±1,0
ЛФ (лужна фосфатаза)	0,17-1,05 ммоль/чл	0,96±0,4	0,63±0,4	0,45±0,4	1,25±0,4
Холестерин	3,02-6,29 ммоль/л	7,8±0,1	6,8±0,1	5,9±0,1	7,84±0,1
Білок	65-85 г/л	66,4±0,1	67,3±0,1	68,4±0,1	65,3±0,1
Альбуміни	56,6-66,8 г/л	55,1±0,1	56,2±0,1	56,9±0,1	54,8±0,1
Протромбінний індекс	80-100%	76,3±0,2	78,9±0,2	81,2±0,2	80-100%

Характеристика результатів лікування

Показники	ХАГВСА				ХАГВСА				Норма
	прототип		прототип		прототип		прототип		
	до ліку-вання	до ліку-вання	до ліку-вання	до ліку-вання	до ліку-вання	після лікування	до ліку-вання	після лікування	
АсТ	3,2±0,4	1,9±0,4	3,5±0,4	1,5±0,4	9,6±0,4	2,9±0,4	9,8±0,4	2,6±0,4	0,1-2,4 ммоль/л
АлТ	4,3±0,4	2,4±0,4	4,2±0,4	2,1±0,4	9,2±0,4	2,6±0,4	8,9±0,4	2,4±0,4	0,1-2,3 ммоль/л
ГГТ	5,3±1,0	2,5±1,0	5,1±1,0	2,3±1,0	12,6±1,0	3,4±1,0	12,4±1,0	2,7±1,0	0,1-2,5 ммоль/л
ЛФ	0,95±0,4	0,67±0,4	1,15±0,4	0,37±0,4	1,15±0,4	0,56±0,4	1,25±0,4	0,45±0,4	0,17- 1,05 ммоль/л
Білірубін	12,54±0,2	14,3±0,2	13,74±0,2	12,4±0,2	20,3±0,2	20,1±0,2	20,5±0,2	18,7±0,2	8,55- 20,5 ммоль/л
Холесте-рин	7,2±0,1	6,9±0,1	7,7±0,1	5,5±0,1	7,9±0,1	6,0±0,1	7,84±0,1	5,9±0,1	3,02- 6,29 ммоль/л
Тригліце-риди	1,914±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	2,1±0,2	1,914±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	0-2,20 ммоль/л
Білок	80,2±0,1	78,2±0,1	81,2±0,1	77,3±0,1	64,7±0,1	66,7±0,1	65,3±0,1	68,4±0,1	65-85 г/л
Альбумін	64,5±0,1	65,4±0,1	65,84±0,1	66,4±0,1	53,8±0,1	55,6±0,1	54,8±0,1	56,9±0,1	56,6-66,8
Протром-біновий індекс	86,4±0,2	85,2±0,2	85,4±0,2	87,1±0,2	76,2±0,2	79,4±0,2	75,7±0,2	81,2±0,2	80- 100%
Холеста-тичний синдром, %	13		0		13		0		
Явища стеатозу	+		-		+		-		

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22