



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38006 (13) A

(51) 7 A61K35/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ХОНДРОПРОТЕКТИВНИЙ ПРЕПАРАТ

(21) 2000052772

(22) 15.05.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Волошин Олександр Іванович, Пішак Ольга
Василівна, Горбань Євген Миколайович, Борейко
Лілія Дмитрівна, Мещишен Іван Федорович(73) Волошин Олександр Іванович, Пішак Ольга
Василівна, Горбань Євген Миколайович, Борейко
Лілія Дмитрівна, Мещишен Іван Федорович(57) Застосування Ербісолу як хондропротективно-
го препарату.

Винахід відноситься до медицини, а саме, - до ревматології, та може застосовуватись у лікуванні остеоартрозу.

Остеоартроз - це дистрофічне захворювання суглобів, в основі якого лежить прогресуюча дегенерація суглобового хряща аж до повного його руйнування, що супроводжується розростанням крайових поверхонь суглобових кісток, вторинним ураженням суглобової сумки з розвитком синовіту та змінами білясуглобових тканин (субхондральної кістки).

Основною задачею лікування остеоартрозу є запобігання прогресуючій деструкції суглобового хряща. Тому для лікування використовують препарати, які модифікують перебіг цієї хвороби, а саме, - в основі дії яких полягають: регуляція метаболізма хондроцитів, зростання резистентності хондроцитів до впливу ферментів, активація анаболічних процесів матриксу хряща та подавлення ферментів, які викликають дегенерацію суглобового хряща, тобто хондропротективні препарати.

Відомими хондропротективними препаратами є: артепарон, артрон (мукосат), румалон, гумізол, структум тощо.

Так, артепарон (глікозаміноглікан - полісульфат) є еталонним хондропротективним препаратом, впливає на суглобовий хрящ та субхондральну кістку, стимулює синтез протеогліканів та гіалуронової кислоти, подавляє активність протеаз та інтерфлейкіна - 1, збільшує кількість хондроцитів у кісткових балках.

Однак артепарон має побічні ефекти. Його не можна призначати при геморагічному синдромі, тяжкій формі артеріальної гіпертензії, цукровому діабеті, при порушеннях функції печінки та нирок, після інсультів, інфарктів тощо. При застосуванні може виникати загальна алергічна реакція, у місці введення можуть з'явитись гематома, біль (Ревма-

тические болезни. - В.А.Насонова и др. М.: Медицина, 1997. - С. 385-398, глава 14 "Остеоартроз").

Румалон - сульфатований глікозаміноглікан-пептидний комплекс, який одержують з хряща та кісткового мозку телят. Румалон стимулює біосинтез протеогліканів та глікозаміногліканів, колагену, здійснює інгібуючий вплив на катаболічні процеси та синтез простагландинів. Побічні ефекти: індивідуальна невитривалість (джерело те ж саме).

Артрон (мукосат) являє собою 10% розчин нативного хондроїтинсульфату А і С. Протипоказання: наявність у хворих супутніх захворювань з підвищеною кровотечею (джерело те ж саме).

Гумізол - препарат морської (хаапсалуської) лікувальної грязі. Має властивості біогенних стимуляторів. Застосовують внутрішньом'язово. Протипоказання: гостра пропасниця, декомпенсовані пороки серця, тяжкі форми атеросклерозу, активні форми туберкульозу, тяжкі захворювання печінки та нирок, пухлини, тяжкі форми тиреотоксикозу, психози та психоневрози. Необхідно визначати індивідуальну витривалість (М.Д.Машковский. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1972).

Тобто загальним недоліком відомих препаратів цієї групи є значна кількість протипоказань: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ерозивно-виразкові ураження системи травлення, порушення функцій печінки та нирок, геморагічний діабет. А саме, - ці захворювання спостерігаються у старечому віці.

З цього випливає, що застосування хондропротекторної терапії відомими препаратами (особливо в комплексі з нестероїдними протизапальними препаратами) у хворих на остеоартроз носить обмежений характер, є ризикованим або взагалі нездійсненим.

В основу винаходу поставлено задачу - пошуку препарату з хондропротективною дією, який

(19) UA (11) 38006 (13) A

дозволить підвищити ефективність лікування остеоартрозу.

Задача вирішується застосуванням Ербісолу як хондропротективного препарату.

Ербісол являє собою небілковий комплекс природних органічних сполучень негормональної тканини великої рогатої худоби. Ербісол є гепатотропним засобом та репаратом з імуномодуючою дією. Він нормалізує функцію печінки, запобігає розвитку дистрофії, цитолізу та холестазу при її ураженні. Також прискорює процес репарації і регенерації uszkodжених тканин, стимулює загоєння ерозивно-виразкових уражень шлунково-кишкового тракту, пародонтитів, гнійно-септичних ран, трофічних виразок різної етіології. Препарат впливає не стільки на певне захворювання, скільки активізує внутрішні резерви організму в цілому, зокрема, імунну систему, яка контролює стан організму. Ербісол нешкідливий, не викликає побічних ефектів. Його можна застосовувати в комплексі з іншими лікарськими засобами.

На сьогодні Ербісол рекомендований для лікування: гепатитів різної етіології, цирозу печінки, гепатозів, ерозивно-виразкових хвороб шлунково-кишкового тракту, парадонтитів, цукрового діабету, бронхіальної астми, онкологічних новоутворень. Впроваджується у хірургії для лікування хронічної артеріальної і венозної недостатності з трофічними виразками та гнійними ранами, у стоматології для лікування захворювань парадонта, виразково-некротичного стоматиту, пульпіту та періодонтиту (1. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса "Эрбисол". Николаенко А.Н. // Фармакологический вестник, лист.-груд. 1998; 2. "Эрбисол - ревизор и реставратор организма" – рекл. просп.; 3. Оценка эффективности нового отечественного препарата "Эрбисол" у больных хроническим гепатитом. Шипулин В.П. и др. // Врачебное дело.–1995.-№ 1-2; 4. Клінічна оцінка ефективності препарату "Ербісол" при цукровому діабеті. Боднар П.М. та ін. // Ендокринологія.–1997. - № 1, Т.2).

Однак наведені вище відомості щодо Ербісолу носять переважно рекламний характер.

За даними розробника препарату Ербісол (див. джерело 1, яке наведено вище) препарат має міцний патентний захист. Відомості, що наводяться у патентній документації більш конкретні. Згідно з патентами України №№ 2163, 2164 (А61К37/02, опубл. "ПВ" № 5-І, 1994) та патентами РФ №№ 2041715 (А61К35/26, 35/55, опубл. БИ № 23, 1995), 2041717 (А61К 35/55, опубл. БИ № 23, 1995), а також м. з. РСТ/UA 93/00003, РСТ/UA 93/00004, введення цього препарату до організму дозволяє стимулювати: функціональну активність печінкової тканини при гепатиті; регенерацію печінки після гепатоектомії; загоєння ран, виразок, шкірного покрову при пораненнях та травмах; відновлення формули крові при крововтратах; вилікування запальних хвороб (мастити, запалення легень, ендометрити); вилікування інфекційних захворювань (парагрип, гострі респіраторні вірусні інфекції); підвищення резистентності тварин до інфекційних та запальних процесів; покращання загального біологічного стану організму; збільшення ваги тварин.

Таким чином, відомі властивості Ербісолу, які наведені вище, не зумовлюють з усією очевидністю можливості його застосування як хондропротективного препарату, зокрема, для лікування остеоартрозу.

Експериментальні дослідження застосування Ербісолу проводились винахідниками на щурах. Для цього було обрано такі групи порівняння: інтактні тварини (контрольна група); з остеоартрозом без лікування - самовиздоровлення (І група); з остеоартрозом і ліковані Ербісолом (ІІ група); з остеоартрозом і ліковані Гумізолом (ІІІ група).

Досліджувались клініко-біологічні ефекти (активність, рухомість тварин, апетит, відновлення маси тіла, зміна їх шерстяного покриву), морфологічні зміни в суглобах, вплив лікування на стан про-і антиоксидантних систем печінки та плазми крові.

Встановлено значне покращання зазначених клініко-біологічних показників у тварин, що отримували Ербісол (ІІ група) у порівнянні з нелікованими (І група) і тими, що отримували Гумізоль (ІІІ група).

На 12-й день лікування Ербісолом клініко-біологічні показники тварин ІІ групи практично не відрізнялись від показників тварин контрольної групи. В той же час у тварин І групи були уповільнені рухомість, активність, знижений апетит, рідкий кал.

Морфологічні дослідження (мікроскопи Rate-pow МБІ - 6, окраски гематоксилі - еозин, Ван-Гізон, ШИК-реакція, альціановий голубий) суглобових структур в момент піку хвороботворних проявів експериментального остеоартрозу дозволили встановити розволокнення пучків колагенових волокон суглобового хряща внаслідок набряку, виражене зменшення кількості протеогліканів у матриці, місцями спостерігалися осередки деструкції колагенових волокон. Зміни суглобових кінців кісток та білясуглобових тканин були менш значимими і не показовими.

Через 12 днів після введення тваринам (ІІ група) Ербісолу у визначених дозах морфологічно виявлено повсюди зникнення набряку, майже нормальну структуру пучків колагенових волокон матрикса та значне відновлення вмісту протеогліканів у ньому, а в місцях деструкції суглобових колагенових волокон виявлено суттєве збільшення вмісту протеогліканів, але не настільки як в інших ділянках. Взагалі мало відрізняється від хрящових суглобових структур у здорових тварин.

У тварин, лікованих Гумізолом (ІІІ група), відзначено певне покращання в плані зникнення набряку та вогнищового відновлення волоконних структур матрикса і незначне збільшення вмісту протеогліканів, в осередках деструкції суглобових колагенових волокон виявлено стоншений шар неповноцінних розволокнених колагенових волокон з слідами протеогліканів.

У групи тварин з самоодужанням (І група) виявлено ще менш значне покращання у вигляді зменшення набряку, наявність значної частини розволокнених колагенових волокон, низький вміст протеогліканів.

Проведені дослідження свідчать, що спонтанне відновлення хрящових суглобових структур при експериментальному остеоартрозі за 12-денний період йде дуже повільно і неповноцінне, переважно за рахунок низького відновлення протеогліка-

нів; при застосуванні Гумізоля репаративні процеси в хрящі проявляються краще, однак це проявляється за рахунок волоконних структур хряща, відновлення вмісту протеогліканів незначне, особливо в місцях деструкції колагенових волокон; застосування Ербісолу значно прискорює реституційні процеси в суглобовому хрящі як за рахунок колагенових волокон матрикса, так і поповнення його протеогліканами. Тобто виявлено властивість Ербісолу змінювати органічну структуру хворобливо ураженого суглобового хряща в плані її нормалізації, яку слід оцінювати як хондропротекторну.

Відомо, що до білкових структур організму відносяться не тільки прості білки, але й складні білки метаболічної, регуляторної дії: ферменти, гормони, медіатори тощо. Отже, як виявлено винахідниками, Ербісол, зменшуючи процеси окислювальної модифікації білків крові, в тому числі підтримуючи цим належний стан активності ферментів, гормонів, медіаторів, сприятливо опосередковано впливає на патологічні зміни в суглобовому хрящі.

Результати досліджень проілюстровано таблицями 1, 2.

Результати фармакологічного, терапевтичного та загального біологічного впливу на щурів визначили можливість клінічної апробації препарату.

Клінічні дослідження із застосуванням Ербісолу в комплексному лікуванні остеоартрозу I-III стадій проведено на 41 хворому:

I стадія - 8 пацієнтів, II стадія - 27 пацієнтів; III стадія - 6 пацієнтів; віком 36 - 70 років, жінки - 28 осіб, чоловіки - 13 осіб.

Контрольні дослідження із застосуванням комплексного лікування (нестероїдний протизапальний препарат + хондропротективний препарат (Гумізол) + фізіотерапевтичні процедури) проведено на 30 хворих аналогічного віко-статевого складу та стадіях остеоартрозу.

Тривалість стаціонарного етапу для I стадії - 12-15 діб, II-III стадії - 20-24 доби. На амбулаторно-поліклінічному етапі спостереження після виписки із стаціонару враховувались: частота рецидивів, тривалість ремісій, показники життєдіяльності - працездатність, емоції, настрої, сон, апетит, соціально-біологічні мотивації, подальша потреба в медикаментозних засобах та стаціонарному лікуванні.

Ербісол призначався у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій щоденно. Кількість ін'єкцій залежала від швидкості досягнення суттєвого стихання або ліквідації основних клінічних симптомів загострення.

На амбулаторно-поліклінічному етапі повторний курс застосування Ербісолу призначався при перших же ознаках загострення остеоартрозу, тривалість застосування визначалась швидкістю регресу клінічних проявів загострення та особливостями застосування Ербісолу на стаціонарному етапі у цього ж хворого.

Результати клінічних досліджень показали, що застосування Ербісолу в комплексному лікуванні остеоартрозу I та II стадій прискорює ліквідацію больового синдрому, суттєво знижує потребу в засобах гастро- і гепатопротекції, знижує частоту рецидивів та тривалості ремісії, зменшує потребу в госпіталізації, покращує показники життєдіяльності. У хворих III стадії результати лікування були

малоефективними тому, що ця стадія є взагалі малоперспективною в плані консервативного лікування будь-якими з найсучасніших медикаментозних засобів. Результати дослідження проілюстровані таблицею 3.

Приклад 1. Хвора М., 51 рік, педагог, лікувалась в клініці протягом 3 тижнів.

Діагноз: остеоартроз II ст., поліостеоартроз (ураження плечових, колінних та гомілково-ступневих суглобів), виражене загострення. Порушення функції суглобів I ст.

Супутні захворювання: хронічний гастродуоденіт, помірне загострення (індуковане нестероїдними препаратами), хронічний дискінетичний коліт, нестійка ремісія.

Призначений лікувальний комплекс: диклофенак натрію 75 мг в/м два рази на добу, з 8 дня - 75 мг на добу разом 17 днів, Ербісол 2 мл в/м щоденно 20 ін'єкцій, лазеротерапія на колінні і гомілково-ступневі суглоби почергово, разом 14 днів.

Результати лікування: ліквідація больового синдрому в спокої - 7-й день, навантажувального больового синдрому - з 10 дня, білей з боку системи травлення - з 12 дня, потреби в засобах гастро-і ентеропротекції не було.

Чергове помірне загострення через 6 місяців, спровоковане фізичними перевантаженнями. Лікування амбулаторне: диклофенак натрію 50 мг 2 рази в день 10 днів, Ербісол 2 мл в/м щоденно 12 ін'єкцій. Чіткий позитивний ефект з 6 дня.

Приклад 2. Хвора В., 48 років, бухгалтер, лікувалась і клініці протягом 3 тижнів.

Діагноз: остеоартроз II ст., поліостеоартроз (ураження колінних, плечових і ліктьових суглобів), виражене загострення, порушення функції суглобів I ст. Супутні захворювання: хронічний гастродуоденіт, помірне загострення, хронічний некаменевий холецистит, нестійка ремісія, хронічний дискінетичний коліт, ремісія.

Призначений лікувальний комплекс: диклофенак натрію 75 мг в/м двічі на день 9 днів, з 10 дня - 75 мг на добу - разом 20 днів, Гумізол 2 мл 20 днів в/м, лазеротерапія на колінні, ліктьові і плечові суглоби почергово - разом 14 днів.

Результати лікування: ліквідація больового синдрому в спокої - 12-й день, при навантаженні - на 17-й день, посилення білей з боку органів травлення з 3-го дня вимагало призначення квамателу 20 мг на ніч та вікаліну 1 табл. 2 рази в день, фламину по 1 табл. 3 рази в день - з 5 дня до кінця курсу лікування. Загальні результати лікування задовільні.

Чергове загострення через 4 місяці, спровоковане фізичними перевантаженнями, лікування в стаціонарі 17 днів. Повторний курс лікування: диклофенак натрію в/м в дозі 150 мг на добу в два прийоми 6 днів, з 7 дня - 75 мг - разом 15 днів та Ербісол 2 мл в/м 17 ін'єкцій і лазеротерапія в тому ж регламенті, що й при попередньому лікуванні.

Результати лікування: ліквідація больового синдрому в спокої - 3-й день, при навантаженні - 11-й день, регрес симптомів з боку системи травлення - з 5-го дня без застосування засобів гастро-, гепато- і ентеропротекції. Хвора чітко відмічає переваги лікувального комплексу з застосуванням Ербісолу.

Таким чином, застосування відомого Ербісолу в якості хондропротективного препарату стало можливим завдяки виявленим винахідниками його властивостям, а саме: нормалізація органічної структури хворобливо ураженого суглобового хряща та зменшення окислювальної модифікації білків крові. Його застосування при цьому не дає негативних побічних ефектів.

Крім того, використання відомого препарату Ербісол за новим призначенням дозволить ефективно проводити комплексне лікування остеоартрозу,

тобто застосовувати одночасно інші лікувальні препарати (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати) без загрози побічних впливів та алергічних реакцій, загострення набутих і виникнення медикаментозне індукованих гастро-, гепато-, нефропатій від впливу цих препаратів.

Застосування Ербісолу за новим призначенням виключає поліпрагмазію за рахунок усунення або зменшення потреби в одночасному застосуванні засобів гастро-, органо- і цитопротекції.

Таблиця 1

Стан антиоксидантного захисту печінки щурів за умов експериментального остеоартрозу та дії Ербісолу та Гумізоля ($M \pm m$; $n=7$).

Умови дослідження	Показники, що досліджувались			
	Відновлений глутатіон, мкмоль/г тканин	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль/хв х мкг білка	Глутатіон – S-трансфераза, мкмоль/хв х мкг білка	Каталаза, мкмоль/хв х мкг білка
Контрольна група (інтактні тварини)	7,04±0,42	180±2,71	65,9±1,78	184±3,61
I-а група ЕОА** (неліковані)				
7-й день	6,04±0,39*	233±4,55*	43,3±1,12*	258±6,69*
12-й день	6,38±0,25*	196±2,65*	51,6±1,10*	226±6,27*
II-а група ЕОА +Ербісол				
7-й день	6,60±0,17	192±3,34*	54,3±1,02*	200±1,80*
12-й день	7,11±0,14	178±4,20	63,0±1,71	189±3,04
III-я група ЕОА+Гумізол				
7-й день	7,14±0,51	170±1,08*	60,4±1,67*	216±6,04*
12-й день	7,30±0,34	168±2,08*	67,2±1,35	162±3,53*

Примітка: *Достовірна різниця у порівнянні з тваринами контрольної групи ($P \leq 0,05$);

**Експериментальний остеоартроз.

Таблиця 2

Рівень окислювальної модифікації білків та вміст церулоплазміну в плазмі крові щурів за умов експериментального остеоартрозу та дії Ербісолу та Гумізоля ($M \pm m$; $n=7$)

Умови дослідження	Показники, що досліджувались	
	Рівень окислювальної модифікації білків, λE_{370} /г білка	Вміст церулоплазміну, λE_{370} /г білка
Контрольна група (інтактні тварини)	36,3±2,51	81,4±3,65
ЕОА (неліковані) (I-а група)		
7-й день	71,8±4,18*	149,3±6,25*
12-й день	54,7±3,37*	126,3±5,32*
ЕОА+Ербісол (II-а група)		
7-й день	43,4±2,82	84,0±4,23
12-й день	36,7±2,35	74,3±5,82
ЕОА+Гумізол (III-я група)		
7-й день	48,2±3,15*	101,7±5,14*
12-й день	35,3±2,08	107,0±5,32*

Примітка: * Достовірна різниця у порівнянні з контролем ($p \leq 0,05$)

Ближні і віддалені результати лікування хворих на остеоартроз (ОА)
 основної (Ербісол + нестероїдний протизапальний препарат + фізіопроцедура)
 і контрольної (Гумізоль + нестероїдний протизапальний препарат + фізіопроцедура)
 ($M \pm m$; p; n; %).

Групи спостереження	Критерії оцінки ефективності					
	День ліквідації суглобового, больового синдрому	Наявність гастро- чи гепатопатій (n)	Потреба в засобах гастро- чи гепатопрокції (n, %)	Частота рецидивів (у випадках)	Потреба в госпіталізації (у випадках; %)	Тривалість ремісій (у місяцях)
I. Основна, n=41						
ОА, I стадія, n=8	6,8 \pm 0,91*	6	-	6	(0%)	6,2 \pm 0,38*
ОА, II стадія, n=27	12,3 \pm 1,12*	25	2 (12,5%**)	32	5 (15,6%)	4,3 \pm 0,23*
ОА, III стадія, n=6	23,4 \pm 0,22	6	3 (50%)	18	15 (83,3%)	2,3 \pm 0,42
II. Контрольна, n=30						
ОА, I стадія, n=6	10,5 \pm 1,11	4	4 (100%)	12	4 (30,0%)	4,1 \pm 0,24
ОА, II стадія, n=19	18,9 \pm 1,42	18	18 (100%)	36	19 (52,8%)	2,9 \pm 0,18
ОА, III стадія, n=5	23,1 \pm 0,19	5	5 (100%)	16	14 (87,5%)	2,1 \pm 0,38

* - вірогідність різниці показників основної групи у порівнянні з аналогічними в контрольній (за стадіями)

** - % від початкових значень показника у відповідній стадії

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 60x84 1/8.
 Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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