



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 3980

(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 ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ З СИНДРОМОМ АНЕМІЇ

1

(21) 20040503318

(22) 05.05.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Звягінцева Тетяна Дмитрівна, Сергієнко Оле-
на Іванівна(73) Харківська медична академія післядипломної
освіти (ХМАПО)(57) 1. Спосіб лікування неспецифічного виразко-
вого коліту з синдромом анемії шляхом прийому
салофалька та залізовмісного засобу, який **відріз-
няється** тим, що додатково призначають препарат
кверцетин по 2,0 г два рази на добу усередину та

2

салофальк у дозі 2,0 г чотири рази на добу протя-
гом 10 діб, з одинадцятої доби призначають акти-
ферин по 1 драже 2 рази на добу, салофальк - у
дозі 2,0 г чотири рази на добу, кверцетин вводять
у клізмах 5,0 - 10,0 г 1 раз на добу.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що са-
лофальк 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 (60мл) на добу.3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що кве-
рцетин вводять перорально по 2,0 г 2 рази на добу
або ректально у вигляді клізм 5,0 - 10,0 г на 50,0
мл гарячої води 2 рази на добу.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до гастроентерології, та може бути
використаною для лікування неспецифічного ви-
разкового коліту як у амбулаторних так і у стаціо-
нарних умовах (НВК).

Існує спосіб лікування НВК за допомогою кор-
тикостероїдних гормонів (див.: Юхидова Ж.М.,
Левитан М.Х. Неспецифический язвенный колит.-
М.: Медицина, 1969.-С.175.), що мають активний
вплив на водно-сольовий, білковий та жировий
обмін, гальмують індукцію прозапальних медіато-
рів і тим саме зменшують проникливість судин.
Кортикостероїдні гормони сприяють вивільненню
заліза із клітин запального інфільтрату слизової
оболонки товстої кишки, що забезпечує їх певну
антианемічну дію. Кортикостероїдні препарати
частіш застосовують при лікуванні тяжких форм
НВК, що пов'язано з їх властивостями викликати
пригнічення імунітету, розвиток остеопорозу, елек-
тролітні розлади, уповільнення регенерації кишко-
вого епітелію, утворення виразок у гастродуоде-
нальній зоні, пригнічення функції надниркових,
тощо. Суттєвим недоліком є те, що при цьому спо-
собі лікування не враховується дефіцит надхо-
дження заліза до організму і тому він не може бути
достатньо ефективним при лікуванні хворого на НВК з
синдромом анемії. Спільними ознаками зі спосо-
бом, що заявляється, є вплив на зміцнення судин

мікроциркуляторного русла та звільнення заліза із
депо у слизовій оболонці товстої кишки.

Відомий спосіб лікування хворих на НВК з си-
ндромом анемії, який передбачає застосування
дієти, корекцію анемії шляхом введення крові та
кровоізмисників, сульфасалазину та його аналогів,
кортикостероїдів, імунодепресантів [Левитан М.Х.
Неспецифические колиты. М., 1980, с. 199-242].
Цей спосіб включає надходження заліза у складі
препаратів крові та протизапальний вплив суль-
фасалазину, однак має недоліки, а саме: у хворих
на НВК має місце порушення імунної відповіді,
тому введення крові та кровоізмисних препаратів
підвищує ризик виникнення алергічних та автоіму-
нних реакцій. Крім того застосування сульфасала-
зину як протизапального засобу також супро-
вджується розвитком побічних ефектів, суттєвим з
яких у даному випадку є спроможність сульфаса-
лазину пригнічувати еритропоєз та викликати ге-
моліз еритроцитів внаслідок переокислення їх
мембран.

Існує спосіб лікування хворих на НВК з ураху-
ванням синдрому анемії, що включає призначення
сульфасалазину (салофальку), або кортикостерої-
дної терапії в залежності від перебігу хвороби та
введення препаратів заліза (жектофер, ферум
лек), вітаміну В12 по 200мкг внутрішньом'язово та
фолієву кислоту по 5мг усередину (Парфенов

(13) U

(11) 3980

(19) UA

А.И., "Энтерология". - М.: Триада-Х, 2002. - С.524). Спосіб передбачає введення заліза у формі лікарського препарату та протизапальну терапію шляхом використання сульфасалазину (салофальку). Проте цей спосіб має недоліки, а саме: парентеральне введення препарату заліза є болісною процедурою і може супроводжуватися відкладенням заліза у тканинах і блокуванням через це частини клітин ретикулоендотеліальної системи, що вже має місце у хворих на НВК як один з механізмів патогенезу анемії. Залізо у слизовій оболонці здійснює прооксидантний вплив, провокує генерацію активних кисневих метаболітів і підвищує проникливість мембран. Застосування 5 таблеток фолієвої кислоти щодня на протязі місяця робить ймовірною появу болю у шлунку через його подразнення, особливо при загостренні захворювання. Цей спосіб лікування найбільш ефективний з існуючих, і тому обраний в якості прототипу.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу лікування неспецифічного виразкового коліту з синдромом анемії, в якому за рахунок зміни схеми лікування та додаткового призначення лікарського препарату досягається покращення гальмування запалення у товстій кишці, зменшення порушень морфо-функціонального стану еритроцитів, зміцнення судин мікроциркуляторного русла, що забезпечить більш швидке припинення кровотеч та зменшення гіпоксії тканин організму.

Поставлена задача вирішується в способі лікування неспецифічного виразкового коліту з синдромом анемії шляхом прийому лікарського препарату салофальк та залізовмісного препарату, згідно з винаходом призначають пероральний прийом залізовмісного препарату актиферину та додатково призначають лікувальний засіб кверцетин у дозі 4,0 г на добу протягом 30 діб.

Варіантом лікування є:

- введення салофальку перорально у вигляді таблеток і ректальне у вигляді свічок (клізм)
- введення кверцетину усередину у вигляді розчину та у вигляді клізм.

Кверцетин - новий вітчизняний препарат Борщаговського хімфармкомбінату природного походження, що представляє лікарську форму біофлавоноїду кверцетина-Р-вітамінного засобу та яблучного пектину. Використання кверцетину обґрунтовано його властивостями щодо зниження проникності судинних капілярів, їх ламкості, профілактичного захисного впливу на судини при лікуванні сазалозульфалепрепаратами (сульфасалазином) та антиоксидантною дією, здатністю стабілізувати клітинні мембрани. Експериментальні дослідження на моделі окислювального стресу у тварин показали, що антиоксидантна дія кверцетину порівняна з дією альфа-токоферолу, пентоксифіліну (Самохіна Л.М., Самохін А.О. Патент України МІЖ А61К38/55, А61В10/00, Бюл. №46411А 15.05.2002). Кверцетин здійснює протизапальний вплив - таким самим механізмом як і у базисного препарату салофальку, - шляхом гальмування 5-ліпоксигенази.

Актиферин - це поєднання сульфату закисного заліза і амінокислоти D, L-серина у молекулярному

співвідношенні 1:2, яке забезпечує високий ступінь абсорбції заліза із шлунково-кишкового тракту і надходження у системний кровоток завдяки тому, що амінокислота D, L-серин утворює з залізом комплекс, який легко абсорбується, що є особливо важливим в умовах ушкодженої слизової оболонки кишечника при НВК. Завдяки доброму всмоктуванню замісний ефект досягається помірною дозою заліза у складі препарату без прооксидантного впливу на слизову оболонку кишечника при введенні великих доз заліза. Актиферин містить 500 мкг фолієвої кислоти та 300 мкг ціанкобаламіну, завдяки чому здійснюється стимулюючий вплив на еритропоез.

Використання салофальку в якості 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.

Спосіб, що заявляється, використовують таким чином: хворому на неспецифічний виразковий коліт у стадії загострення з синдромом анемії перші 10 діб призначають салофальк (виробництва Dr.Falk Pharma GmbH, Німеччина) у дозі (2,0-4,0 г на добу) та додатково призначають кверцетин (Україна) у дозі 4,0-6,0 г на добу; починаючи з 11 дня призначають актиферин (Rathipharm, Німеччина) по 1 капсулі 1-2 рази на день під час їжі та продовжують прийом салофальку (2,0-4,0 г) та кверцетину (4,0-6,0 г) протягом 30 діб.

Салофальк перші 10 діб призначають в залежності від ступеню важкості неспецифічного виразкового коліту: при легкій формі - перорально у вигляді таблеток по 0,5г - 4 рази на добу, або перорально у вигляді таблеток 0,5г-3 рази на добу та ректальне у вигляді свічок 250-500мг утрім та ввечері; при неспецифічному виразковому коліті середнього та тяжкого ступеню важкості - перорально у вигляді таблеток 0,5г-6 разів на добу та ректальне у вигляді свічок 500мг-утрім та ввечері (або ректально у вигляді клізм 4,0 ввечері). З 11 дня усю добову дозу салофальку (2,0-4,0) призначають у таблетках, при досягненні клінічного ефекту дозу салофальку поступово знижують.

Кверцетин перші 10 діб призначають усередину по 2,0 г - 2 рази на добу до їжі за 30 хвилин, розчиняючи у ½ склянки гарячої води; з 11 доби кверцетин вводять у вигляді клізм по 5,0-10,0 (розчиняють у 50мл гарячої води, перемішують до одержання гелю).

Вказана схема використання кверцетину розроблена нами виходячи з патогенетичного ефекту кверцетину, а саме захисного впливу на судини, зниження проникності судинних капілярів, їх ламкості, здатністю стабілізувати клітинні мембрани завдяки антиоксидантній дії. Протизапальний ефект кверцетину через гальмування 5-ліпоксигеназного шляху арахідонової кислоти сприяє потенціюванню захисної дії салофальку на слизову оболонку товстої кишки, що дозволяє досягти протизапального ефекту при застосуванні меншої дози салофальку. Введення кверцетину у

вигляді клізм у пряму кишку забезпечує прямий вплив препарату безпосередньо у вогнищі запалення. Крім антиоксидантного, капіляростабілізуючого та протизапального ефекту при цьому способі введення важливим є сорбційний ефект кверцетину щодо токсинів у порожнині товстої кишки пектиновим інгредієнтом препарату.

Після 10-денного курсу протизапальної терапії слизова оболонка кишечника виявляється підготовленішою до засвоєння заліза, тому з 11 доби призначають залізозамісний препарат актиферин. Пероральний прийом заліза з їною є переважнішим над парентеральним його введенням, тому що всмоктування в кишечнику регулюється рівнем заліза у сироватці та сприяє довшій підтримці його концентрації у сироватці.

Приклад 1: Виписка з історії хвороби №2877 хворої Ч., 41 року, що знаходилася на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Міської клінічної лікарні №2 м. Харкова з 26.11.01-21.12.01.

Скарги на рідкі випорожнення із домішком слизу і прожилками крові до 6 разів на добу; загальну слабкість, дратівливість, головокружіння, буває підвищення температури тіла до 37,2. Хворіє протягом 4 років, щорічно двічі на рік лікується стаціонарно. Поступила до відділення гастроентерології у зв'язку із погіршенням самопочуття.

Об'єктивно: Дефіцит ваги тіла 10 кг. Шкіра бліда, чиста. 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 100/60 мм.рт.ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно здутий по периферії, при пальпації болісний по ходу товстої кишки. Печінка у края реберної дуги, селезінка не пальпується.

Дані клініко-біохімічних досліджень.

Аналіз крові клінічний: Ер.- $3,7 \times 10^{12}$ /л., Нb-102 г/л, Л- $5,0 \times 10^9$ /л, п-10, с-50, л-30, м-6, е-4, ШЗЕ-5мм/год. Аналіз сечі: уд.вага-1000, сахар, білок не знайдені, л 2-4 екз.у п/з., оксалати. Копрограма - крахмал - небагато, еритроцити - на 1/4 поля зору.

Загальний білок-57г/л, тимолова проба-2,3од., ліпопротеїди-60од, лужна фосфатаза-3од, амілаза-15, білірубін: загальн.-10, прям.-1, непряма-9.

Дані інструментальних досліджень.

Ендоскопічні дані: (ректороманоскопія, колоноскопія): на протязі 20см від анусу набряк, гіперемія слизової оболонки товстої кишки, відсутність судинного малюнку, контактна кровоточивість, ерозії та виразки, вкриті фібрином.

При гістологічному дослідженні - дистрофія епітеліального шару, поліморфно ядерна інфільтрація 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 ураженням лівих відділів товстої кишки, перебіг середньої важкості, стадія загострення. Анемія.

У хворої були досліджені показники ПОЛ-АОЗ.

Враховуючи, що у хворої були визначені ознаки анемії і порушення в антиоксидантній системі, згідно запропонованому способу було призначено салюфальк перорально у вигляді таблеток по 0,5г - 4 рази на добу та ректальне у вигляді свічок 500мг утрім та ввечері, кверцетин усередину по 2,0г - 2 рази на добу, з 11 доби кверцетин вводили у вигляді клізм по 5,0-10,0 і додатково призначили актиферин по 1 драже - 2 рази на добу.

Під впливом запропонованого курсу лікування загальний стан та самопочуття хворої суттєво покращилося; субфебрилітет зник на третю добу від початку лікування, загальна слабкість-на 5-му 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 нормалізації показників антиоксидантних ферментів і клінічної крові: (ан.крові кл. після лікування: Ер.- $4,5 \times 10^{12}$ /л., Нb-122 г/л, Л- $5,4 \times 10^9$ /л, п-1, с-62, л-32, м-3, е-2, ШЗЕ-5мм/год.)

Таким чином, використання запропонованого способу обумовлює швидше досягнення повноцінної клінічної ремісії захворювання, а також забезпечує показників клінічної крові, тобто патогенетичне обґрунтовано і доцільно для практичного використання.

Приклад 2: Виписка з історії хвороби № 362 хворого Г., 23 років, що знаходився на лікуванні в гастроентерологічному відділенні ДКЛ станції Харків з 25.01.00 по 18.02.00

Скарги на випорожнення рідким калом із домішком крові та слизу 4-5 разів на добу, тенезми та виділення крові та слизу без калу 4-5 разів на добу, втрату 5 кг ваги протягом останніх 1,5 місяців, загальну слабкість, нездужання, субфебрилітет на протязі двох тижнів болі у суглобах верхніх кінцівок. Хворіє протягом 1 року, лікувався амбулаторно.

Ендоскопічна картина: набряк, гіперемія слизової оболонки товстої кишки, відсутність судинного малюнку, контактна кровоточивість, в просторі кишки слиз і гній. При гістологічному дослідженні - НВК.

Об'єктивно: Шкіра бліда, чиста. Периферичні лімфатичні вузли не визначаються. 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 вологий, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, помірно здутий по фланках, при пальпації болісний по ходу товстої кишки. Печінка у края реберної дуги, селезінка не пальпується.

Дані клініко-біохімічних досліджень.

Аналіз крові клінічний: Ер.- $3,5 \times 10^{12}$ /л., Нb-100 г/л, Л- $5,4 \times 10^9$ /л, п-1, с-65, л-29, м-3, е-2, ШЗЕ-15мм/год. Аналіз сечі: уд.вага-1010, сахар, білок не знайдені, л 2-4 екз.у п/з..

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

Дані інструментальних досліджень

Ректороманоскопія - 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 - 35см слизова рихла, вкрита фібрином, при доторкуванні апарату "плаче", у просторі кишки слиз, кров. Біопсія: НВК.

Об'єктивно: Дефіцит ваги тіла. Шкіра бліда, чиста, тургор її знижений. Ламкість нігтів, волосся. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, 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 волокий, 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. Анемія.

Згідно запропонованому способу було призначено: салофальк 0,5г - 4 рази на добу усередину та салофальк-свічки 500мг-утром та ввечері, кверцетин 2,0г - 2 рази на день на протязі 10 діб, з 11 доби до лікування додатково призначили активфєрин.

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 нормалізації показників крові (ан.крові кл. після лікування: Ер.- $4,5 \times 10^{12}/л.$, Нb-120 г/л, Л- $5,4 \times 10\%$, п-2, с-64, л-30, м-3, е-2, ШЗЕ-5мм/год.)

Наведені приклади свідчать, що використання запропонованого способу лікування призводить до

досягнення результатів у більш короткий термін, без побічних ефектів, застосовується вітчизняний сучасний препарат.

При розробці способу лікування у дорослих хворих нами було обстежено дві групи пацієнтів на НВК. Основна група включала 25 хворих, які лікувалися за допомогою заявленого способу, група зіставлення - 20 пацієнтів, що отримували терапію згідно способу-прототипу.

Групи спостереження були схожі за віком, статтю, тривалістю НВК та включали хворих з легким, середнім та тяжким ступенем важкості НВК з синдромом анемії.

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

До початку лікування хворі обох груп скаржилися на часті випорожнення, домішок крові та слизу у калі, періодичні підйоми температури до субфебрильних цифр, головокружіння, загальну слабкість, нездужання, біль у суглобах.

У 90% спостерігалися зниження тургору шкіри, ламкість нігтів та волосся.

При ендоскопічному дослідженні спостерігалися у контактна кровотеча - у 100% спостережень.

При лабораторному обстеженні у хворих обох груп визначалась анемія: основна група - Нb - 106г/л, ер. $3,8 \times 10^{12}$, група зіставлення - Нb-108г/л, ер- $3,8 \times 10^{12}$. У хворих обох груп визначалося зниження активності антиокислювальних ферментів еритроцитів (таблиця 2).

Тому було запропоновано поряд з салофальком та препаратом заліза вводити препарат, що знижує проникність і ламкість капілярів, має антиоксидантний вплив і стабілізує клітинні мембрани, підсилює протизапальну дію салофальку.

Було встановлено, що використання заявленого способу лікування сприяє швидшій ліквідації клінічних проявів захворювання стосовно групи хворих, які лікувалися за допомогою відомого способу-прототипу, як показано у таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування на деякі клінічні та ендоскопічні показники, М±m

Клінічні показники	Групи хворих з НВК		
	Основна (n=22)	Зіставлення (n=21)	
		Термін збереження (діб)	
Кров у калі	10,6±1,4	15,8±1,3	P<0,05
Діарея	15,0±1,1	19,4±1,8	P<0,05
Загальна слабкість	8,5±1,1	12,4±1,3	P<0,05
Головокружіння	8,0±1,2	12,8±1,3	P<0,05
Втомлюваність	10,2±3,4	12,3±2,2	p>0,05

Дійсно, при використанні заявленого способу лікування тривалість появи крові, слизу у калі - на 5,2дні (p<0,05), тривалість збереження загальної слабкості скорочувалася в середньому на 3,9 днів відносно групи зіставлення (p<0,05), тривалість діареї скорочувалася в середньому на 4,4 дні; втомлюваності - на 2,1 дні (p<0,05), голово-

кружіння - на 4,8 дні (p<0,05).

При ендоскопічному дослідженні через три тижні з початку лікування ерозії та виразки залишилися у 4,5% у групі, що лікувалася запропонованим засобом і в 14,2 % у групі, що лікувалася згідно способу-прототипу.

Таблиця 2

Визначали динаміку лабораторних показників в основній групі та групі зіставлення

Показники	Групи хворих з НВК		
	Запропонований спосіб (n=22)	Існуючий спосіб (n=21)	P
Гемоглобін г/л	127,5±1,4	114,0±1,6*	p<0,05
Еритроцити, 10 ¹²	4,2±0,1	3,8±0,2	p>0,05
Каталаза, мкмоль Н ₂ O ₂ /хв.мг білка	6,5±0,4	6,14±0,7	p>0,05
Глутатіонпероксидаза, нмоль НАДФН/хв.мг білка	18,6±0,8	14,0±0,8	p<0,05
Глутатіонредуктаза, нмоль-НАДФН/хв.мг білка	6,6±0,2	6,1 ±0,1	p<0,05

Таким чином, запропонований спосіб лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт з анемією має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки сприяє прискоренню досягнення повноцінної клінічної ремісії захворювання

і нормалізації показників крові, тобто патогенетично обґрунтований і доцільний для практичного використання у хворих на неспецифічний виразковий коліт з синдромом анемії.