



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71303

(13) A

(51) 7 A61K31/195

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ТОКСИКО-АЛЕРГІЧНИЙ ГЕПАТИТ

1

2

(21) 20031211864

(22) 18.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Харченко
Наталія В'ячеславівна, Віннікова Любов Миколаїв-
на(73) Фролов Валерій Митрофанович, Харченко
Наталія В'ячеславівна, Віннікова Любов Миколаїв-
на

(57) Спосіб лікування хворих на гострий токсико-алергічний гепатит, що включає введення препарату гепатозахисної дії глутаргіну, який **відрізняється** тим, що вводять 4 % розчин глутаргіну внутрішньовенно інфузійно по 20 - 25 мл двічі на добу до покращення клініко-біохімічних показників, у середньому 3 - 5 діб поспіль, потім дозу знижують до 10 - 15 мл 4 % розчину двічі на добу при тривалості введення глутаргіну ще 5 - 10 діб поспіль.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до гепатології та токсикології.

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю гострих токсико-алергічних гепатитів (ГТАГ) у сучасних умовах у зв'язку з дією на організм ксенобіотиків, а також поліпрагмазією, коли водночас хворим вводять значну кількість медикаментозних препаратів, які метаболізуються в паренхімі печінки. Тому розробка раціональних способів лікування ГТАГ доцільна і потрібна для клінічної практики.

Існує спосіб лікування ГТАГ шляхом введення ліпотропних препаратів. Комплексу вітамінів та глюкозо-сольових розчинів (Основи гепатології / Под ред. А.Ф. Блюгера. - Рига: Звайгзне, 1975. - С.310-312).

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, особливо при виникненні холестатичного компоненту ГТАГ, і тому потребує подальшого удосконалення.

Було запропоновано введення глюкокортикоїдів, зокрема преднізолону, при лікуванні хворих на ГТАГ (Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. - М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. - С.308-309).

Однак клінічний досвід показує, що введення кортикостероїдів не виявляє позитивного впливу на морфологічні показники печінкової паренхіми та стан імунної системи у хворих на ГТАГ. Крім того, при наявності холестатичного компоненту введення преднізолону не впливає позитивно на перебіг гепатиту, та не прискорює одужання хворих. Тому відомий спосіб не забезпечує в більшості випадків

чітко вираженого позитивного ефекту та потребує удосконалення.

Запропоновано також спосіб лікування хворих на ГТАГ, що включає гепатозахисні препарати, які покращують метаболічні процеси у печінці та володіють гепатозахисною дією, зокрема есенціале (Подымова С.Д. Болезни печени. - М.: Медицина, 1998. - 3-е изд. - С.263-264).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, і тому він обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що при наявності холестатичного компоненту, який дуже часто зустрічається у хворих на ГТАГ, есенціале не виявляє позитивного ефекту, і тому гепатит у таких випадках має тривалий або хвилеподібний перебіг, тобто у хворих тривалий час зберігаються клініко-біохімічні ознаки патологічного процесу у печінці.

Задачею винаходу було підвищення ефективності та скорочення терміну лікування хворих на ГТАГ, прискорення досягнення ремісії захворювання, та одужання хворих.

Вказана задача досягається тим, що в якості препарату, який володіє гепатозахисною дією та покращує метаболічні процеси у печінці хворим на ГТАГ вводять глутаргін.

Глутаргін - це новий вітчизняний препарат гепатозахисної дії, який також володіє антиоксидантними властивостями, стабілізує мембрани гепатоцитів, зв'язує аміак та інші токсичні речовини, сприяє відновленню метаболічного гомеостазу.

Пропозиція щодо використання глутаргіну в якості препарату, який покращує метаболічні процеси та володіє гепатозахисною дією, саме у хво-

(13) A

(11) 71303

(19) UA

рих на ГТАГ, базується на вперше встановленій авторами винаходу на експериментальній моделі ГТАГ, та потім підтвердженій у клініці закономірності, що глутаргін виявляє чітко виражений позитивний ефект при ураженні печінки токсичного та токсико-алергічного характеру, в тому числі при наявності у хворих холестатичного синдрому що важливо для клінічної практики. Раніше глутаргін при лікуванні хворих з ГТАГ, у тому числі при наявності в них холестатичного синдрому, не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворим із встановленим діагнозом ГТАГ, як можна раніше починають введення 4% розчину глутаргіну внутрішньовенно інфузійно по 30-50мл двічі на добу до покращення клініко-біохімічних показників (у середньому 3-5 днів поспіль, залежно від отриманого результату), потім дозу знижують до 20-25мл 4% розчину двічі на добу при тривалості введення глутаргіну ще 5-10 діб поспіль. Клінічний досвід показує, що в більшості випадків при ГТАГ оптимальний курс лікування глутаргіном складає 8-15 днів, залежно від тяжкості перебігу гепатиту та наявності холестатичного компоненту.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих на ГТАГ: основна (36 осіб), що лікувалася за допомогою заявленого способу та група зіставлення (20 осіб), що лікувалася за допомогою відомого способу-прототипу. Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю перебігу гепатиту, а також наявністю і вираженістю холестатичного компоненту.

До початку лікування клінічна картина ГТАГ в обох обстежених групах була однотиповою і характеризувалася наявністю загальної слабкості, нездужання, зниження або відсутності апетиту, диспептичними розладами (нудота, блювання), тяжкістю у правому підребер'ї, гепатомегалією, болісністю печінкового краю при пальпації, жовтяничністю склер, шкіри та слизових оболонок, потемнінням сечі, свербіжем шкіри тулуба та кінцівок. При лабораторному обстеженні встановлено наявність гіпербілірубінемії, гіпертрансфераземії, підвищення показника тимолової проби, збільшення вмісту "печінкових" фракцій - ЛДГ₄₊₅ у сироватці крові, а також "середніх молекул", а у частини хворих також активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та глутамілтранспептидази (ГГТП), що свідчило про наявність холестатичного компоненту жовтяниці. Наявність уражень печінки вірусної етіології (гепатити А, В, С, Д) було виключено шляхом дослідження маркерів вказаних гепатитів за допомогою методу ІФА. В етіологічному плані серед обстежених переважали особи, в яких ГТАГ був пов'язаний із вживанням гепатотоксичних ліків, або безпосереднім контактом з хімічно токсичними речовинами на виробництві або в побуті.

При динамічному обстеженні було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування ГТАГ має місце більш виражена позитивна динаміка клінічних показників, ніж при використанні відомого способу-прототипу.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування на клінічні показники у хворих на ГТАГ (М±m)

Клінічні показники	Обстежені хворі		Р
	заявлений спосіб (n=36)	відомий спосіб (n=20)	
Тривалість збереження (діб): загальної слабкості	5,5±0,3	10,6±0,4	<0,01
нездужання	5,6±0,25	10,8±0,4	<0,01
головного болю	3,6±0,2	6,8±0,2	<0,01
зниження апетиту	5,2±0,25	10,2±0,3	<0,01
нудоти	3,8±0,2	6,2±0,25	<0,01
гіркоти у роті	5,0±0,2	10,2±0,4	<0,01
гепатомегалії	14,5±0,8	23,4±1,1	<0,05
болісності краю печінки	5,1±0,18	10,3±0,3	<0,01
жовтяниці	5,6±0,3	10,5±0,5	<0,01
потемніння сечі	5,1±0,2	9,6±0,35	<0,05

Як видно з таблиці 1, у хворих основної групи, які додатково до загальноприйнятого лікування отримувала глутаргін, відмічається суттєве скорочення тривалості збереження клінічної симптоматики, а саме: загальної слабкості - на 4,6±0,02 діб, нездужання - на 4,3±0,1 діб, головного болю - на 3,2±0,5 діб, зниження апетиту - на 5,0±0,1 діб, нудоти - 2,4±0,2 діб, гіркоти у роті - на 5,2±0,3 діб, гепатомегалії - 9,1±0,1 діб, болісності краю печінки - 5,2±0,1 діб, жовтяниці - на 4,9±0,2 діб, потемніння сечі - 4,5 діб раніше, ніж у групі зіставлення. Таким чином, використання запропонованого способу лікування хворих сприяє суттєвому скороченню тривалості збереження

клінічних симптомів ГТАГ.

Проведення загальноприйнятого лабораторного обстеження щодо функціональних проб печінки дозволило встановити, що в основній групі хворих, що додатково отримувала глутаргін, більш швидко нормалізувалися біохімічні показники, а саме білірубін, тимолова проба, активність амінотрансфераз сироватки крові (АлАт та АсАТ), вміст фракцій ЛДГ₄₊₅ в ізоферментному спектрі ЛДГ. Як видно з таблиці 2, нормалізація загального рівню білірубіна відмічена в основній групі на 6,6±0,2 доби раніше, фракції прямого (пов'язаного) білірубіну - на 6,8±0,3 доби, показника тимолової проби - на 8,6±0,4 доби, активно-

сті АлАТ - на $10,3 \pm 0,3$ доби та АсАТ - на $9,8 \pm 0,3$ раніше (табл.2). Таким чином, проведення лабораторного обстеження з вивченням в динаміці так званих функціональних проб печінки, дозволило встановити, що в основній групі хворих більш

швидко відмічена нормалізація печінкових проб, що свідчить про позитивний вплив запропонованого способу лікування ГТАГ на стан печінкової паренхіми.

Таблиця 2

Вплив запропонованого способу лікування на функціональні проби печінки у хворих на ГТАГ ($M \pm m$)

Лабораторні показники	Обстежені групи хворих		Р
	основна (n=36)	зіставлення (n=20)	
Тривалість збереження (діб): гіпербілірунемії	$7,8 \pm 0,6$	$14,4 \pm 0,9$	<0,01
підвищення прямого білірубину	$10,7 \pm 0,7$	$17,5 \pm 1,1$	<0,01
тимолової проби	$9,8 \pm 0,8$	$18,4 \pm 1,0$	<0,01
активності АлАТ	$12,7 \pm 0,9$	$23,0 \pm 1,6$	<0,01
активності АсАТ	$13,1 \pm 1,0$	$22,9 \pm 1,8$	<0,01
ВМІСТ ЛДГ ₄₊₅	$86,7 \pm 4,5$	$36,6 \pm 2,8$	<0,01

Оскільки дане заключення співпадає з даними клінічного обстеження, то можна рахувати, що задача винаходу досягнута - при використанні запропонованого способу скорочувалась загальна тривалість лікування хворих на ГТАГ та поліпшувались його результати.

Для більш детального патогенетичного обґрунтування запропонованого способу нами було

досліджено низку додаткових біохімічних показників, а саме концентрація продуктів ПОЛ - маломовного диальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК) в крові та активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) - каталази (КТ) та супероксиддисмугази (СОД). Отримані дані узагальнені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив запропонованого способу лікування на показники ПОЛ і АОЗ ($M \pm m$)

Лабораторні показники	Обстежені групи хворих		Р
	основна (n=36)	зіставлення (n=20)	
МДА, мкмоль/л	$9,6 \pm 0,3$ 3,90,2	$9,5 \pm 0,25$ 6,20,18	>0,1 <0,05
ДК, мкмоль/л	$18,5 \pm 0,8$ 7,2±0,3	$19,0 \pm 0,9$ 10,9±0,2	>0,1 0,05
Каталаза МОмг/Нь	283 ± 8 342±8	276 ± 9 292±7	>0,1 <0,05
СОД, МОмг/Нь	$16,2 \pm 0,9$ 27,5±0,8	$16,8 \pm 0,8$ 18,9±0,7	>0,1 <0,01

Примітка: у чисельнику - показники до початку лікування, у знаменнику - після його завершення

З таблиці 3 видно, що використання запропонованого способу лікування хворих на ГТАГ позитивно впливає на вивчені показники. До початку лікування в обох групах обстежених хворих на ГТАГ мало місце суттєве підвищення показників ПОЛ - МДА та ДК, та пригнічення активності ферментів системи АОЗ - каталази та СОД. Таким чином, у обстежених хворих на ГТАГ відмічалось значне пригнічення активності системи АОЗ з одночасним суттєвим підвищенням пероксидації ліпідів біомембран.

Повторне обстеження хворих після завершення лікування дозволило відмітити, що в основній групі, яка отримувала лікування згідно з запропонованим способом, відмічається суттєве зниження показників ПОЛ-МДА та ДК з одночасним підвищенням активності ферментів системи АОЗ-КТ та СОД. В той же час в групі зіставлення,

яка отримувала лікування за допомогою існуючого способу-прототипу, позитивні зміни вивчених показників були значно меншими (табл.3).

Отже, отримані дані свідчать про суттєві переваги запропонованого способу в патогенетичному плані, оскільки він сприяє нормалізації показників системи АОЗ та обумовлює зниження активності ПОЛ та підвищення системи АОЗ, що позитивно впливає на стан біомембран гепатоцитів та їхню функціональну активність.

У зв'язку з прискоренням одужання хворих на ГТАГ, більш швидкої нормалізації клініко-лабораторних показників, відмічено скорочення загальної тривалості лікування в групі хворих, які отримували додатково глутаргін, у середньому до $21,3 \pm 1,3$ ліжко-дню проти $29,5 \pm 1,8$ у хворих, які лікувались за допомогою існуючого способу, тобто на $8,2 \pm 0,8$ ліжко-дня ($P < 0,01$).

Таким чином, заявлений спосіб корисний для практичної медицини і може рекомендуватися для широкого використання в клінічній практиці.

Приводимо конкретні клінічні приклади використання запропонованого способу.

Приклад 1.

Хвора Д, 43 років, працівниця хімкомбінату, пред'являє скарги на загальну слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності, тяжкість у правому підребер'ї та епігастрії, потемніння сечі. На момент огляду: шкіряні покриви субіктичні, склери помірно пожовклі, більше по периферії. У легенях везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця помірно приглушені, ритмічні. Пульс 70 ударів за хвилину, ритмічний, задовільних якостей, виражена дихальна аритмія. АТ 130/75 мм.рт.ст. Язик густо обкладений білуватим нальотом, більш у прикордонній зоні. Живіт м'який, чутливий у правому підребер'ї, печінка виступає на 3-4 см з-під краю реберної дуги, край тупий, чутливий при пальпації, поверхня гладка, консистенція еластична. Відмічається слабо позитивний симптом Кера. Селезінка не пальпується, пальпація по ходу підшлункової залози безболісна. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сеча томно-жовтого кольору, кал оформлений. Ан. крові загальний: Ер. $3,46 \cdot 10^{12}/л$, Hb-132 г/л, КР-0,92, Л- $6,9 \cdot 10^9/л$, е-1, п-4, С-52, л-38, м-5. ШОЕ-10 мм/год. Ан. сечі загальний: цукор відсутній, виявлений уробілін та білірубін. Біохімічні показники: білірубін загальний - 68,6 мкмоль/л, прямий - 35,4 мкмоль/л, АлАТ-2,65 ммоль/год.л, АсАТ 2,86 ммоль/год.л, тимолова проба - 9,5 од., сума фракцій ЛДГ₄₊₅-16,5%. Додаткове лабораторне обстеження дозволило виявити підвищення рівня продуктів ПОЛ у крові - МДА (9,65 мкмоль/л) та ДК (19,2 мкмоль/л), а також зниження активності ферментів системи АОЗ-КТ (275 МОмг/Нб) і СОД (15,9 МОмг/Нб). За даними УЗД органів черевної порожнини: відмічається помірна гепатомегалія, посилення ехогенності паренхіми печінки.

Клінічний діагноз: гострий токсико-алергічний гепатит, жовтянична форма, середньотяжкий перебіг.

Хворій було призначено відповідну дієту (стіл лікувального харчування №5а), полівітаміни, карсіл по 2 драже 3 рази на день усередину, есенціале по 2 капсули 3 рази на добу та додатково 4% розчин глутаргіну внутрішньовенно інфузійно по 20 мл двічі на добу протягом 3 днів поспіль, потім по 10 мл 4% розчину двічі на добу ще 5 днів поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворої на її самопочуття суттєво покращився. На третю добу лікування зник головний біль, нудота та блювання, на четверту покращився апетит, на п'яту добу лікування зникли жовтяниця та болісність краю печінки, нормалізувався колір сечі, на шосту добу від початку лікування зникли загальна слабкість та нездужання. Субіктичність склер зникла на десяту добу від початку лікування, розміри печінки нормалізувалися при кінці другого тижня лікування. З лабораторних показників: тривалість гіпербілірубінемії склала 7 днів, в тому числі показники фракції пря-

мого білірубину та тимолової проби нормалізувалися на десяту добу лікування, гіпертрансфераземія зникла при кінці другого тижня від початку лікування. Біохімічне обстеження на 15-ту добу лікування дало такі результати: білірубін загальний - 18,5 мкмоль/л, прямий - 2,2 мкмоль/л, непрямої - 16,2 мкмоль/л; тимолова проба - 3 од., АлАТ-0,61 ммоль/год.л, АсАТ-0,54 ммоль/год.л, сума фракцій ЛДГ₄₊₅-6,8%.

Таким чином, відмічено, що проведення хворої лікування відповідно запропонованому способу дало позитивні результати. Досягнена стійка клініко-біохімічна ремісія. Результати повторного обстеження хворої на 16 добу від початку лікування: МДА-3,7 мкмоль/л, ДК-7,2 мкмоль/л, КТ-347 МОмг/Нб, СОД-28,1 МОмг/Нб. Отже, у хворої поряд з досягненням клініко-біохімічної ремісії відмічено зниження активності ПОЛ та підвищення АОЗ, що позитивно у патогенетичному плані. Загальна тривалість лікування хворої в стаціонарі з приводу ГТАГ склала 20 днів.

Приклад 2.

Хворий Н., 48 років, хворіє на фіброзно-кавернозний туберкульоз правої легені в фазі інфільтрації, МБТ+, отримувач лікування з приводу основного захворювання. Через 1 місяць з моменту призначення протитуберкульозних препаратів (ізоніазид 0,6 на добу, ріфампіцин 0,6 на добу, піразинамід 1,5 на добу) виникла загальна слабкість, нездужання, головний біль, гіркота та металевий смак у роті, потемніла сеча. На другу добу захворювання виникла жовтяниця. При огляді: загальний стан середньотяжкий, пред'являє скарги на слабкість, нездужання, помірний головний біль, запаморочення, гіркоту у роті, нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, потемніння сечі. Шкіра та склери помірно жовтяничні, печінка збільшена, виступає на 4-5 см з-під краю реберної дуги, край печінки болісний при пальпації. Ан. крові біохімічний: загальний білірубін - 81,4 мкмоль/л, прямий - 39,2 мкмоль/л, непрямої - 42,2 мкмоль/л, АлАТ-2, ммоль/год.л, АсАТ-2,39 ммоль/год.л, тимолова проба - 9,27 од., сума фракцій ЛДГ₄₊₅-16,2%.

Клінічний діагноз: гострий токсико-алергічний гепатит, жовтянична форма, середньотяжкий перебіг.

Після встановлення діагнозу ГТАГ медикаментозного генезу хворому призначено лікування відповідно запропонованому способу: дієтичне харчування (стіл №5а), полівітаміни, карсіл по 2 драже 3 рази на день усередину, есенціале по 2 капсули 3 рази на добу та додатково 4% розчин глутаргіну внутрішньовенно інфузійно по 25 мл двічі на добу протягом 5 днів поспіль, потім по 15 мл 4% розчину двічі на добу при тривалості введення глутаргіну ще 10 днів поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво поліпшилось. На третю добу лікування зникли головна біль та запаморочення, нудота; на четверту - суттєво покращився апетит. До кінця першого тижня з початку лікування зникли загальна слабкість та нездужання, нормалізувався апетит, ліквідувалась жовтяниця. Субіктичність склер зникла на десяту добу від початку лікування.

Розміри печінки нормалізувалися на 15-ту добу від початку лікування. біохімічне обстеження в цей період дало такі результати: білірубін загальний - 20,1мкмоль/л, прямий - 2,9мкмоль/л, непрямий - 17,3мкмоль/л, тимолова проба - 5од., АлАТ-0,67ммоль/год-л, АсАТ-0,53ммоль/год-л, сума фракцій ЛДГ₄₊₅-6,5%. Отже, виходячи з клініко-лабораторних даних, у хворого досягнена стійка клініко-біохімічна ремісія.

Результати обстеження хворого на 18-ту добу від початку лікування: МДА-3,9мкмоль/л, ДК-7,2мкмоль/л, КТ-352МОмг/НЬ, СОД-28,8МО НЬ. Таким чином, у хворого поряд з досягненням повноцінної клініко-біохімічної ремісії відмічено но-

рмалізація ПОЛ та підвита АОЗ, що сприяє одужанню хворого. Загальна тривалість лікування хворого Н. у стаціонарі з приводу ГТАГ склала 21 добу.

Таким чином, проведення лікування хворим з ГТАГ відповідно до заявленого способу має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Заявлений спосіб не потребує коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Ніяких ускладнень або небажаних побічних ефектів від його використання не відмічено. Тому заявлений спосіб може бути рекомендований для широкого використання в клінічній практиці.