



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81638 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/06

A61K 31/4164

A61K 47/06

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ МЕТРОНІДАЗОЛУ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ АНОРЕКТАЛЬНОЇ ТА ПЕРІАНАЛЬНОЇ ДІЛЯНОК

1

2

(21) a200502616

(22) 22.08.2003

(24) 25.01.2008

(86) PCT/GB03/03692, 22.08.2003

(31) 60/406,351

(32) 26.08.2002

(33) GB

(72) АРМСТРОНГ ДЕВІД НАЙДЖЕЛ

(73) С.Л.А. ФАРМА АГ

(56) US 4957918 A, 19.09.1990

EP 0386960 A, 12.09.1990

NYGAARD K ET AL: "Topical metronidazole treatment in pouchitis." SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 1994, vol. 29, no. 5, pages 462-467

JAKOBOVITS J ET AL: "Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae" AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 1984 UNITED STATES, 1984, vol. 79, no. 7, pages 533-540

RU 96105239 A, 10.06.1998

Современные лекарственные препараты.-Авторы-составители С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова.- М.: "РИПОЛ КЛАССИК", 2000.- С. 791-792

(57) 1. Застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного для виготовлення лікарського засобу для місцевого застосування для лікування хвороби Крона аноректальної і періанальної ділянки, що містить фармакологічно прийнятний неводний носій, де концентрація метронідазолу складає приблизно 10 % мас.

2. Застосування за п. 1, де місцевий лікарський засіб наносять після операції в аноректальній ділянці.

3. Застосування за п. 1 або 2 для зменшення набряку після хірургічної операції в аноректальній і періанальній ділянці.

4. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів для реверсування ущільнення і грануляції тканини після хірургічної операції в аноректальній і періанальній ділянці.

5. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де носій є органічним носієм.

6. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де носій містить щонайменше одну вуглеводневу сполуку.

7. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де носій містить суміш щонайменше двох напівтвердих, насичених вуглеводневих сполук.

8. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де носій містить білий вазелін (за Фармакопесю США).

9. Застосування за будь-яким з попередніх пунктів, де лікарський засіб складається по суті з метронідазолу в концентрації приблизно 10 % мас. у білому вазеліні (Фармакопея США).

10. Спосіб лікування хвороби Крона аноректальної або періанальної ділянки, який включає нанесення лікарського засобу для місцевого застосування, що містить метронідазол або його фармакологічно прийнятне похідне в концентрації щонайменше приблизно 10 % мас. у фармакологічно прийнятному неводному носії, безпосередньо на уражену ділянку.

11. Спосіб за п.10, у якому лікарський засіб для місцевого застосування наносять після операції в аноректальній ділянці.

12. Спосіб за п.10 або 11, в якому лікарський засіб для місцевого застосування наносять після проведення операції в аноректальній ділянці, вибраній з групи, що складається з гемороїдектомії, фістулотомії, фісуректомії, сфінктеротомії, сфінктеропластики або розрізу і дренажу абсцесу.

13. Спосіб за будь-яким з пунктів 10-12, в якому лікарський засіб для місцевого застосування наносять після проведення гемороїдектомії.

14. Спосіб за будь-яким з пунктів 10-13, в якому доза метронідазолу для кожного нанесення складає від 125 мг до 1250 мг.

15. Спосіб за будь-яким з пунктів 10-14, в якому лікарський засіб наносять від 2 до 4 разів на день.

(13) C2

(11) 81638

(19) UA

16. Композиція для місцевого застосування, що містить метронідазол або його фармацевтично прийнятне похідне в концентрації приблизно 10 % мас. у фармацевтично прийнятному неводному носії, який містить щонайменше одну вуглеводневу сполуку.

17. Композиція для місцевого застосування за пунктом 16, в якій носій містить суміш щонайменше двох напівтвердих, насичених вуглеводневих сполук.

18. Композиція для місцевого застосування за пунктом 16 або 17, у якій носій включає білий вазелін (за Фармакопеею США).

19. Композиція для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-18, що додатково містить терапевтично ефективну кількість щонайменше одного стероїду.

20. Композиція для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-19, що додатково містить терапевтично ефективну кількість щонайменше одного анальгетичного засобу.

21. Композиція для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-20, що додатково містить

терапевтично ефективну кількість щонайменше одного антимікробного засобу.

22. Композиція для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-21, що додатково містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї речовини, яка або сприяє цілісності шкіри, або пригнічує руйнування шкіри.

23. Композиція для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-22, що додатково містить терапевтично ефективну кількість щонайменше одного протизапального засобу.

24. Композиція для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-23, що додатково містить терапевтично ефективну кількість щонайменше однієї сполуки проти діареї.

25. Композиція для місцевого застосування за п. 16, яка складається по суті з метронідазолу в концентрації приблизно 10 % мас. у білому вазеліні (за Фармакопеею США).

26. Застосування композиції для місцевого застосування за будь-яким з пунктів 16-25 для лікування людини або тварини.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, зокрема місцевої композиції, що включає метронідазол або його фармакологічно прийнятне похідне. Термін «метронідазол» потрібно розуміти як такий, що включає його фармакологічно прийнятні похідні, якщо з контексту не очевидно інше.

Метронідазол (або «флагіл») являє собою синтетичний антибіотик проти бактерій і найпростіших, який має формулу 2-метил-5-нітроїмідазол-1-етанол. Даний антибіотик використовувався протягом багатьох років в формі для перорального або внутрішньовенного введення для лікування запальних захворювань ободової кишки, прямої кишки, заднього проходу і періанальної ділянки. Пероральний метронідазол традиційно використовувався для лікування запальних кишкових захворювань (включаючи хворобу Крона і виразковий коліт), ідіопатичний проктоколіт або радіаційний проктит. Крім того, пероральна форма використовується для лікування запальних захворювань періанальної ділянки або анального каналу, таких як тріщини заднього проходу, нориці, абсцеси, виразки або післяопераційні рани. Метронідазол також застосовується в формі для внутрішньовенного введення для лікування системного сепсису внаслідок декількох запальних захворювань ободової і прямої кишки.

Метронідазол володіє не тільки антибактерійними властивостями, але також протизапальними властивостями, які менш зрозумілі. Цей препарат застосовується за його протизапальні властивості при лікуванні декількох шкірних захворювань.

Метронідазол часто пов'язаний з рядом серйозних побічних ефектів і в його пероральній і у внутрішньовенній формі. Вони включають вияви з

боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, металевий смак в роті або запалення ротової порожнини. Можуть виникнути серйозні неврологічні ефекти, які звичайно виявляються у вигляді оніміння або поколювання в кінцівках. Дані неврологічні побічні ефекти можуть бути виснажливими, вони часто є безповоротними і викликають необхідність припинення застосування метронідазолу. Також часто зустрічаються серйозні гематологічні, серцево-судинні або ниркові ускладнення, і вони можуть представляти загрозу для життя. Крім того, надмірне зростання опортуністичних організмів, таких як *Candida*, може виникнути в результаті перорального або внутрішньовенного лікування метронідазолом. Крім того, пероральний метронідазол може взаємодіяти несприятливим чином з іншими лікарськими засобами, такими як пероральні антикоагулянти (наприклад, кумадин), які можуть викликати потенційно фатальну кровотечу.

Раніше метронідазол застосовували місцево з приводу ряду шкірних захворювань (наприклад, рожевих вугрів) або у вигляді місцевого вагінального препарату при лікуванні вагінальних інфекцій (наприклад, трихомонад). Дані препарати містяться в середовищі, що містить спирт, що привело б до печіння і опіку при застосуванні в періанальній ділянці або в анальному каналі. Наскільки відомо, немає опису безпосереднього внесення метронідазолу в пряму кишку або дистальний відділ ободової кишки (як, наприклад, супозиторії, піни або клізми) при лікуванні запальних захворювань, і немає жодного такого комерційно доступного препарату метронідазолу.

Тому метою переважних варіантів реалізації даного винаходу є введення метронідазолу для лікування певних захворювань дистального відділу

шлунково-кишкового тракту, уникаючи вказаних небажаних побічних ефектів.

Відповідно до першого аспекту даного винаходу, надається композиція для місцевого застосування, яка включає метронідазол або його фармакологічно прийнятне похідне в концентрації, щонайменше, приблизно 5% мас. в фармакологічно прийнятному неводному носії. Концентрація метронідазолу складає переважно від приблизно 5% мас. до приблизно 50% мас, переважніше, від приблизно 5% мас. до приблизно 15% мас, а найбільш переважно, приблизно 10% мас. Концентрації основані на загальній масі композиції.

Носій являє собою переважно органічний носій і, типово, включає, щонайменше, одну вуглеводневу сполуку. Переважно, носій включає суміш, щонайменше, двох напівтвердих насичених вуглеводневих сполук. Прикладом відповідного носія є білий вазелін (за Фармакопеею США), також відомий як білий м'який парафін (за Британською Фармакопеею). Інші відповідні носії включають окисел цинку, вазелін™, аквафор (комбінація мінерального масла, цересин і ланолін вазеліну), ланолін або носій на нафтовій основі.

Композиція може перебувати по суті з метронідазолу і носія. Однак терапевтичну кількість, щонайменше, одного іншого засобу можна додати до композиції для підвищення її ефективності. Додаткові засоби, які можна додати, включають стероїди, наприклад, гідрокортизон або його фармацевтично прийнятне похідне, анальгетичні засоби, переважно з класу амідів або складних ефірів, таких як прамоксин або бензокаїн, антимікробні засоби (антибактерійні або противірусні), наприклад, ципрофлоксацин, амоксицилін-клавулонова кислота, еритроміцин, тетрациклін, кліндаміцин або доксициклін, речовини, які або сприяють цілісності шкіри, або інгібують руйнування шкіри, наприклад, вітамін Е, алое, окисел цинку або інший бар'єрний крем, протизапальні засоби, наприклад, нестероїдний протизапальний засіб, вибраний з аміносаліцилової кислоти, ібупрофену, суліндаку, піроксикаму або дифлунізалу, і сполуки проти діареї, такі як сіль вісмуту. Додаткові антибіотичні або противірусні лікарські засоби, що додаються, можуть доповнити антибактерійний спектр активності метронідазолу (проти грамположитивних, грамнегативних, аеробних або анаеробних бактерій, проти вірусів).

Композиція для місцевого застосування представлена переважно в формі, придатній для безпосереднього внесення в ободову кишку, пряму кишку, аноректальну ділянку, періанальну ділянку або анальний канал. Придатні форми включають клізму, супозиторій, мазь, лосьйон, гель, піну або крем. Переважні форми включають мазь або клізму. Форми у вигляді мазі, лосьйону, гелю або крему можна застосовувати для лікування захворювань, що вражають періанальну ділянку і аноректальну ділянку, включаючи періанальну хворобу Крона і стани, що виникають після гемороїдектомії. Форми у вигляді супозиторіїв, піни або клізми можна застосовувати

для лікування захворювань, що вражають ободову або пряму кишку, включаючи запальні кишкові захворювання (хвороба Крона або виразковий коліт), променевий проктит, ідіопатичний проктоколіт або післяопераційне запалення кармана в хірургічно сконструйованій J-подібній кармана клубової кишки. Приклади відповідних носіїв для композицій, що вводяться за допомогою клізми, включають, але не обмежуються, хлорид натрію і 1% метилцелюлозу; пропіленгліколь і 2% гель метилцелюлози; гліцерин, 2% гель метилцелюлози (втримуюча клізма); основу С, гліцерин, зелене мило; силікагель (мікронізований), 2% гель метилцелюлози; 2% гель метилцелюлози і очищену воду; хлорид натрію, очищену воду, гідроокиси натрію; ксантанову смолу, очищену воду, 2% гель метилцелюлози; карбопол, ксантанову смолу; метоцел 1%, полісорбат.

Відповідно до другого аспекту даного винаходу, надається композиція для місцевого застосування, яка включає метронідазол або його фармакологічно прийнятне похідне в концентрації, щонайменше, приблизно 5% мас. в фармакологічно прийнятному неводному носії для застосування при лікуванні організму людини або тварини.

Автор винаходу не тільки виявив, що композицію можна застосовувати при лікуванні захворювань ободової кишки, прямої кишки, аноректальної і періанальної ділянки, але також, що композиція сприяє видаленню пацієнта після операцій на дистальному відділі шлунково-кишкового тракту, шляхом полегшення болю, зменшення запалення і набряку, сприяння загоєнню рани і усунення ущільнення і грануляції.

Відповідно до третього аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного при виготовленні лікарського засобу для місцевого застосування з метою полегшення болю, викликаного захворюваннями ободової кишки, прямої кишки, аноректальної і періанальної ділянки.

Відповідно до четвертого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного при виготовленні лікарського засобу для полегшення болю після хірургічної операції на ободовій кишці, прямій кишці, аноректальній і періанальній ділянці.

Відповідно до п'ятого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного при виготовленні лікарського засобу для місцевого застосування для зменшення запалення після хірургічної операції на ободовій кишці, прямій кишці, аноректальній і періанальній ділянці.

Відповідно до шостого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного при виготовленні лікарського засобу для сприяння загоєнню після хірургічної операції на ободовій кишці, прямій кишці, аноректальній і періанальній ділянці.

Відповідно до сьомого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного для виготовлення лікарського засобу для зменшення набряку після хірургічної операції на ободовій кишці, прямій кишці, аноректальній і періанальній ділянці.

Відповідно до восьмого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного для виготовлення лікарського засобу для усунення ущільнення і грануляції тканини після хірургічної операції на ободовій кишці, прямій кишці, аноректальній і періанальній ділянці.

Виявляється, що композиція для місцевого застосування особливо ефективна, коли хірургічна операція являє собою операцію на аноректальній ділянці. Приклади операцій, при яких сприяє композиція для місцевого застосування, включають гемороїдектомію, фістулотомію, фісуректомію, сфінктеротомію, сфінктероластику або розріз і дренаж абсцесу. Винахід особливо ефективний після гемороїдектомії.

Відповідно до дев'ятого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного при виготовленні лікарського засобу для лікування захворювань ободової кишки, прямої кишки, аноректальної і періанальної ділянки. Приклади підлягаючих лікуванню захворювань включають запальне кишкове захворювання, виразковий коліт, періанальну хворобу Крона, радіаційний проктит, ідіопатичний проктоколіт або запалення кармана.

Відповідно до десятого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного для виготовлення лікарського засобу для лікування аноректальних або періанальних виразок або шкірних дефектів. Виразки можуть являти собою інфекційні або запальні виразки, і вони можуть бути викликані ВІЛ або радіацією. Виразки можуть являти собою ерозивні виразки внаслідок хронічної діареї або аноректального нетримання калу. Виразки можуть бути пов'язані із запальним захворюванням кишечника.

Відповідно до одинадцятого аспекту даного винаходу, надається застосування метронідазолу або його фармакологічно прийнятного похідного для виготовлення лікарського засобу для лікування періанальних інфекційних або запальних процесів. Приклади таких процесів включають періанальний абсцес, тріщину заднього проходу, гідраденіт, пілонідальний абсцес або синус.

Лікарський засіб може мати будь-яку або всі ознаки композиції для місцевого застосування першого аспекту в будь-якій відповідній комбінації.

Винахід також охоплює способи лікування вказаних вище станів і показань з використанням композиції для місцевого застосування першого аспекту даного винаходу. Доза метронідазолу для кожного застосування складає переважно від приблизно 125мг до приблизно 1250мг, переважніше, від приблизно 125мг до приблизно 375мг, а найбільш переважно, приблизно 250мг.

Найбільш переважна доза основана на одному нанесенні 2,5см³ мазі, що містить 10% мас. метронідазолу. Композицію звичайно наносять від 2 до 4 разів/день, а переважно, 3 рази/день.

Не бажаючи бути пов'язаним з якою-небудь певною теорією, автор винаходу вважає, що застосування метронідазолу в місцевій формі безпосереднім нанесенням на уражену захворюванням або іншим чином уражену ділянку приводить до первинного місцевого ефекту. Спостерігається мінімальне системне всмоктування, і тому системні побічні дії ефективно усуваються. Крім того, більш високу дозу метронідазолу можна нанести безпосередньо на уражену захворюванням або іншим процесом ділянку, збільшуючи, таким чином, ефективність лікарської терапії.

Композиції в формі гелю, крему, мазі, лосьйону, піни або супозиторію, що включають метронідазол, можна застосовувати для лікування станів в нижніх частинах аноректальної ділянки, таких як періанальна хвороба Крона, післяопераційні розрізи, виразки, абсцеси, тріщини заднього проходу або нориці. Крім того, метронідазол можна застосовувати в формі придатній для клізми для лікування захворювань більше проксимальних відділів прямої і ободової кишки, таких як запальне кишкове захворювання, променевий проктит, ідіопатичний проктоколіт або післяопераційне «запалення кармана» в хірургічно сконструйованій J-подібній кармана клубової кишки.

Далі йде опис даного винаходу тільки шляхом ілюстрації, і він не призначений для обмеження об'єму винаходу, визначеного в формулі винаходу.

Приклад 1 - Спосіб отримання композиції

100 гр порошку метронідазолу (за Фармакопеею США) змішують з 900г білого вазеліну (за Фармакопеею США), і суміш пропусають через міксер, відомий як «мазевий млин», для отримання композиції, що містить 10% мас. метронідазолу, який має «пухнасту» текстуру.

Приклад 2 - Після гемороїдектомії

Досліджували 20 пацієнтів з гемороїдальною хворобою 3 або 4 ступеня зі значними зовнішніми компонентами і з анальною тріщиною заднього проходу або без неї. Виключали з дослідження пацієнтів з наявністю неврологічного дефіциту, з синдромом хронічного болю і пацієнтів, тих, що приймають в цей час наркотичні анальгетики. Всі пацієнти дали інформовану згоду перед включенням в дослідження. Пацієнти були піддані закритій гемороїдектомії «гармонійним скальпелем» в трьох квадрантах під загальною анестезією в положенні лежачи на животі у вигляді «великого складного ножа». Всі операції виконував один і той же хірург (DNA). У пацієнтів, потребуючих в фісуректомії і сфінктеротомії, плоске лезо «гармонійного скальпеля» використовували для припікання тріщини заднього проходу, і виконували ліву бічну внутрішню сфінктеротомію, що тягнеться до проксимального протягу тріщини заднього проходу.

Перед операцією проводили розподіл пацієнтів на 2 групи методом проспективної

рандомізації. Рандомізацію проводили одиночним сліпим методом і визначали підкиданням монети. Ідентичні пробірки, що містять 10% мас. метронідазолу в інертному носії (вазеліні) відповідно до прикладу 1, і пробірки, що містять один інертний носій (вазелін), отримували в аптеці, що виготовляє лікарські засоби. Пацієнти, включені в дослідження, наносили приблизно 2,5 см³ композиції 10% мас. метронідазолу на ділянку операції 3 рази/день після ванни Ситця або теплого вимочування. Контрольні пацієнти наносили таку ж кількість інертного носія 3 рази/день після ванни Ситця або теплого вимочування. Всіх пацієнтів забезпечували стандартним наркотичним анальгетиком (гідрокодон, 10 мг перорально через кожні 4-6 год. по показаннях; видано 25 таблеток), інструктували приймати волокнисту добавку (Konsyl) 2 рази/день, 30 см³ мінерального масла 1 раз/день і підтримувати адекватну пероральну гідратацію.

Післяопераційний біль оцінювали з використанням візуальної аналогової бальної оцінки (VAS), яку пацієнт реєстрував в 1, 2, 7, 14 і 28 день. Пацієнти в обох групах оцінювали рівень болю від 0 (відсутність болю) до 10 (дуже сильний біль).

Кількість необхідних анальгетиків (кількість пілюль гідрокодону) на 24 години також реєструвалася пацієнтом в 1, 2, 7, 14 і 28 день. Стан пацієнтів оцінювали через 2 і 4 тижні після операції, і заповнені даними листи збирали при відвідуванні через 4 тижні. Середні бальні оцінки болю для кожної групи порівнювали з використанням сумарного критерію Вілкоксона. Необхідну кількість наркотичних анальгетиків в кожній групі порівнювали з використанням критерію t двох зразків.

Загоєння ран оцінювали через 2 тижні, роблячи кольорові цифрові фотографії високої якості ділянки операції. У кінці дослідження 3 хірурга незалежно оцінювали 20 хірургічних розрізів сліпим методом. Розрізи розподіляли по ступенях на 3 різних категорії: А, післяопераційний набряк розрізу; В, первинне загоєння рани, в порівнянні з повторним; і С, загальне загоєння ран. Для кожної категорії (А, В і С) кожний з трьох хірургів розподіляв по ранжиру 20 фотографій, і розраховувався середній ранжир для кожної фотографії. Таким чином, всі 20 фотографій мали 3 середніх ранжиру для категорій А, В і С. Середні ранжири в категоріях А, В і С потім порівнювали між групою метронідазолу і контрольною групою з використанням U критерію Mann-Whitney.

20 пацієнтів проспективно включали в дослідження. 10 пацієнтів отримували композицію 10% мас. метронідазолу, і 10 пацієнтів отримували інертний носій. Жоден, з пацієнтів не випав з спостереження. Обидві групи були порівнянні з точки зору віку, статі, ступеня гемороїдального ураження і пов'язаної з ним тріщини заднього проходу. У 3 пацієнтів в групі метронідазолу і у 4 пацієнтів в контрольній групі була тріщина заднього проходу, і вони були піддані фісуректомії і сфінктеротомії на додаток до гемороїдектомії.

Не було значущої відмінності в передопераційних бальних оцінках болю або в бальних оцінках болю на 1-й і 2-й день між групою метронідазолу і контрольною групою. Пацієнти з групи метронідазолу відчували значно менший біль на 7 і 14 день, в порівнянні з пацієнтами в контрольній групі (відповідно $P=0,01$ і $P<0,05$). Не було значущої відмінності між групами на 28-й день. Не було значущої відмінності потреби в анальгетиках між групою метронідазолу і контрольною групою в 1-й і 2-й день після операції. Пацієнти з групи метронідазолу вимагали значно меншу кількість наркотичних анальгетиків на 7-й день, в порівнянні з контрольними, пацієнтами ($P<0,05$). Не було значущої відмінності між групами на 14-й і 28-й день.

Загоєння ран в групі метронідазолу було значно кращим, ніж в контролях, при ранжуванні відповідно до категорії А, післяопераційним набряком ($P<0,01$) і категорією С, загальним загоєнням ($P<0,05$). Не було відмінності між групами, коли розрізи ранжували відповідно до категорії В, первинним, в порівнянні з повторним загоєнням ($P>0,05$).

Приклад 3 - Резистентна аноректальна хвороба Крона

Провели проспективне пілотне дослідження місцевого застосування 10% мас. метронідазолу відповідно до прикладу 1 при лікуванні резистентної аноректальної хвороби Крона. Описані 3 пацієнти: в одного пацієнта була підозра на наявність захворювання при первинному обстеженні (пацієнт 1), і 2 випадки без підозри були діагностовані після проведення звичайної аноректальної операції. У всіх трьох пацієнтів гістологічно були ідентифіковані гранульоми.

Пацієнт 1, 36-літній чоловік, звернувся з приводу аноректальної кровотечі і виділення слизу з тріщини заднього проходу по передній середній лінії. Була запідозрена аноректальна хвороба Крона. Обстеження в умовах анестезії і колоноскопія під час операції виявили нормальний вигляд ободової кишки і гранулематозну тріщину заднього проходу, з якої взяли біопсію. Додаткових процедур не проводили. Гістологічне дослідження біопсії підтвердило наявність гранульом, що не назвали сироподібного некрозу. У пацієнта відразу почали місцеве лікування 10% мас. метронідазолу відповідно до прикладу 1.

Пацієнтка 2, 78-літня жінка, звернулася з ректальною кровотечею з пролабуючих внутрішніх гемороїдальних вузлів із зовнішніми компонентами. Пацієнтці була проведена нормальна барієва клізма приблизно 3 роки тому. Пацієнтка не реагувала на волоконні добавки і збільшене споживання рідини і тому була рекомендована хірургічна гемороїдектомія. Передопераційна гнучка сигмоїдоскопія не виявила хворобу Крона в прямій кишці або дистальному відділі сигмоподібної кишки.

Пацієнтка була піддана закритій гемороїдектомії в трьох квадрантах з приводу зовні нешкідливої гемороїдальний хвороби. Патогістологічне дослідження зразків гемороїдектомії в подальшому виявило наявність

гранульом, що не зазнали сироподібного некрозу. Після операції пацієнтка відчувала сильний біль внаслідок проведених у неї розрізів, які виглядали ущільненими, гранульоматозними і такими, що не заживають. У пацієнтки почали лікування місцевим застосуванням 10% мас. метронідазолу відповідно до прикладу 1, 3 рази/день з спробою усунути біль і сприяти загоєнню розрізів.

Пацієнтка 3, 78-літня жінка, звернулася з ректальною кровотечею і симптомами типу тріщини заднього проходу. Була відмічена тріщина заднього проходу по середній лінії позаду в поєднанні зі складкою шкіри, що прикриває зовнішній кінець тріщини заднього проходу. Пацієнтку лікували волокнистими добавками і великим споживанням рідини, але після 2 тижнів лікування у неї не було реакції на нього. Була виконана колоноскопія під час операції і обстеження в умовах анестезії, які показали нормальний зовнішній вигляд ободової кишки і глибоку тріщину заднього проходу по середній задній лінії і норицю, що проходить через сфінктер в лівій задньобічній ділянці заднього проходу. Провели електрокоагуляцію тріщини заднього проходу, задньобічна внутрішня частина сфінктера була розітнена, і через частину нориці, що залишилася, поміщали накладку.

Патогістологічне дослідження видаленої тканини з рани показало наявність гранульом, не підданих сироподібному некрозу, що узгоджуються з аноректальною хворобою Крона. Пацієнтка відчувала сильний післяопераційний біль, пов'язаний з ущільненням, кровотечею і відсутністю загоєння ділянки операції. Почали лікування місцевим застосуванням 10% мас. метронідазолу відповідно до прикладу 1, з метою прискорити загоєння і усунути біль.

Всі 3 пацієнти відчували різке полегшення болю в аноректальній ділянці, і післяопераційне ущільнення і грануляційна тканина значно розсмокталися в межах 3 тижнів після початку місцевого застосування метронідазолу. У 2 пацієнток (пацієнтки 2 і 3) почали пероральне застосування флагілу протягом короткого періоду часу, але у них розвинулася нудота і не було поліпшення; медикаментозне лікування припиняли перед початком місцевого застосування метронідазолу. Жоден з пацієнтів не приймав ніякі додаткові антибіотики, протизапальовальні або придушуючі імунітет лікарські засоби.

У пацієнта 1 була передня тріщина заднього проходу. Через 2 тижні місцевого застосування метронідазолу пацієнт повідомив про значне полегшення болю і зменшення аноректального виділення. Повторне обстеження в умовах анестезії було виконано через 3 тижні, і був відмічений різке розрідження набряку тканини і гранульоматозної тканини. Крім того, поменшали гранульоми, відмічені при первинній біопсії, і жодна з них не спостерігалася в зразку другої біопсії, виконаної через 3 тижні після місцевого лікування метронідазолом.

Пацієнтка 2 повідомила про різке полегшення болю і загоєння розрізів у неї значно прогресувало після 2 тижнів місцевого лікування

метронідазолом. Через 4 тижні у пацієнтки не було симптомів ураження аноректальної ділянки.

Аналогічним чином, пацієнтка 3 відчула різке полегшення болю в межах 2-тижневого лікування місцевим застосуванням метронідазолу, і значно поліпшився зовнішній вигляд розрізів. Через 4 тижні спостерігалася розрідження грануляційної тканини і ущільнення, і тому накладку видаляли. Через 6 тижнів розрізи заживали, не було ознак наявності стійкої нориці, і у пацієнтів не було симптомів з боку аноректальної ділянки.

Жоден з пацієнтів не відчував побічних ефектів в зв'язку з місцевим лікуванням метронідазолом. У 2 пацієнток (пацієнток 2 і 3) розвинулося невелике почервоніння і блиск шкіри навколо заднього проходу, який привів до побічних симптомів.

Потрібно розуміти, що винахід не обмежений описаними вище деталями з посиланнями на переважні варіанти реалізації, але що численні модифікації і зміни можуть бути внесені без відходу від суті і об'єму винаходу, визначеного в наступній формулі винаходу.