



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **91608**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 47/48 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 01422**

(22) Дата подання заявки: **13.02.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.07.2014**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.07.2014, Бюл.№ 13**

(72) Винахідник(и):

**Даценко Борис Макарович (UA),
Тамм Тамара Іванівна (UA),
Даценко Олексій Борисович (UA),
Кирилов Олександр Віталійович (UA),
Хмизов Руслан Андрійович (UA),
Непомнящий Валентин Володимирович
(UA)**

(73) Власник(и):

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ,
вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)**

(54) СПОСІБ ОЧИЩЕННЯ КИШЕЧНИКУ

(57) Реферат:

Спосіб очищення кишечника включає пероральне введення 25-30 % розчину поліетиленгліколю мол. маси 1400-1600 по 300-350 мл 4-5 дрібними дозами протягом 2-3 годин. До третьої та четвертої порції додатково додають антибіотик Альфа-Нормікс в дозі 400-450 мг, загальна доза - 800-900 мг.

UA 91608 U

Корисна модель стосується клінічної медицини, а саме способів підготовки кишечника до операції або ендоскопічного (рентгенологічного) обстеження.

Відома низка способів підготовки кишечника - класичний - за допомогою проносних засобів та клізм, а також сучасні методи підготовки шляхом застосування елементарних дієт, прийому осмотичних розчинів або проведення ортоградного лаважу. Як класичний, так і сучасні способи підготовки кишечника мають певні недоліки та по-різному забезпечують якість підготовки кишечника.

Результати порівняльних досліджень сприяли тому, що на даний час для підготовки кишечника найчастіше застосовуються препарати, діючою основою у яких є високомолекулярні поліетиленоксиди (поліетиленгліколі).

Поліетиленгліколь (ПЕГ), який використовується для очищення кишечника перед операцією або діагностичним дослідженням, являє собою високомолекулярний макрогільний полімер, що не абсорбується в кишечнику, який призначається у вигляді розчину з електролітами. Препарати для підготовки кишечника, що випускаються на даний час - Діагнол (Україна), Фортране (Франція), Ендофальк (Німеччина), Мовіпреп (Велика Британія), Левакол (Росія) містять у своєму складі макрогіль різної молекулярної ваги (3350 або 4000 дальтон), що, однак, не впливає на ступінь клінічного ефекту: якість очищення кишечника будь-яким з цих полімерів була приблизно однаковою (Дж. Белей, О. Епстайн, Д. Хебербах. Систематический обзор: подготовка кишечника к колоноскопии //Здоров'я України. - 2013. - № 3 (29). - С. 12-13).

Методику підготовки кишечника за допомогою поліетиленгліколів було запропоновано у 1980 році G.R. Davis et al., які використовували з цією метою полімери з молекулярною масою 3350 та 6000, що випускались на той час американською промисловістю (G.R. Davis, C.A. Santa Ana, S.G. Moravski, J.S. Pord-tran. Development of lavage solution associated with minimal water and elektrolyte absorption or secretion // Gastroenterol. - 1980. - Vol. 78. - P. 991-995).

Практично одночасно з роботою американських вчених в Харкові групою хірургів (Б.М. Даценко та співавт.) були проведені дослідження з розробки способу підготовки кишечника за допомогою поліетиленгліколю з молекулярною масою 1500 (ПЕГ-1500), випуск якого на той час був опанований вітчизняною промисловістю, а сам препарат дозволений до медичного застосування Державною фармакопеею СРСР IX видання.

Дослідження показали, що ПЕГ-1500, який використовується нами для підготовки кишечника, відрізняється високою біологічною інертністю, не активує росту внутрішньокішкової мікрофлори та здатний забезпечити завдяки своїй високій гідрофільній активності зв'язуванню значної кількості води, збільшуючи об'єм кишкового вмісту з розм'якшенням калових мас та прискоренням пасажу по кишковій трубці. Розроблений спосіб суттєво не впливає на основні показники гомеостазу хворих та забезпечує високу якість механічного очищення просвіту кишечника.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб очищення кишечника (Авт. свідоцтвом на винахід № 1521484, виданим 15.11.89., Бюл. № 42), згідно з яким для підготовки кишечника до операції або ендоскопічного дослідження перорально вводять 25-30 % розчин поліетиленгліколю мол. масою 1400-1600 в кількості 250-300 мл 4-5 дрібними дозами протягом 2-2,5 год., причому третя та четверта дози препарату додатково містять антибіотик левоміцетин по 0,4-0,5 г (сумарна доза - 0,8-1,0 г).

Спосіб підготовки кишечника принципово відрізняється від усіх інших способів, заснованих на прийомі поліетиленгліколю (Фортране та ін.) тим, що містить у своєму складі антибіотик.

Серйозною підставою для введення антибіотику до складу лаваж-розчину для підготовки кишечника був той факт, що об'єктом ендоскопічного дослідження, а тим більше оперативного лікування, є пацієнти з захворюванням кишечника пухлинного або запального генезу. У цих хворих завжди має місце надмірна колонізація патогенної мікрофлори з її міграцією до вище розташованих відділів кишкової трубки, що спостерігається як при обтураційній непрохідності на підставу раку (Л.С. Белянский, И.М. Тодуров, А.В. Перехрестенко. Оптимизация хирургического лечения острой обтурационной раковой непроходимости толстой кишки //Клиническая онкология. - 2011. - № 1. - Специальный выпуск. - С. 4-7), так і запальних захворювань типу НВК, хвороба Крона або дивертикуліт (Н. Sokol, P. Seksik, L. Rigottier-Gois et al Specifics of the fecal micro-biota in Inflammatory bowel disease //Inflammatory Bowel Disease. - 2006. - Vol. 12-P. 106-111).

Вибір левоміцетину як антибіотика у складі лаваж-розчину був обґрунтований тим, що цей препарат на той час (1983 рік) відрізнявся вираженою антимікробною активністю широкого спектру, пригнічуючи ріст як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори, діючи на штами, стійкі до пеніциліну, стрептоміцину та сульфаніламідів.

На жаль, за минулі 30 років (з моменту формування нами складу препарату для підготовки кишечника) ситуація значно змінилася. По-перше, скрізь зареєстровано прогресуюче зростання резистентності патогенної мікрофлори до левоміцетину. На даний час чутливість до цього препарату зберігають не більше 20 % патогенної мікрофлори, а за даними В.В. Мартемьянова - 13,5 % бактерій, виділених з ран у хворих хірургічного профілю (В.В. Мартемьянов. Микробиологические исследования при воздействии салфеток с металлокомплексом на микрофлору ран хирургических и урологических больных //Труды ХХІХ межрегиональной научно-практической конференции. - Днепропетровск. - 1995. - С. 95-97). По-друге, було встановлено, що левоміцетин може спричинити порушення кровотворення: ретикулоцитопенію, тромбоцитопенію, анемію і навіть (рідко) агранулоцитоз з фатальним кінцем (Постников С.С. Побочные и токсические эффекты антибиотиков //Педиатрия. - 2008. - том. 87, № 2. - С. 111-116). Можливий також розвиток психомоторних розладів, алергічних реакцій та диспепсичних явищ. 9 Дж. Сэнфорд. Антимикробная терапия: справочник. Пер. с англ. М: Практика. - 1996. - С. 202-204).

Крім зазначених серйозних недоліків левоміцетину (різке зниження антибактеріальної активності та наявність низки побічних явищ) цей препарат має бактеріостатичний тип дії та легко всмоктується з шлунково-кишкового тракту (Машковский М.Д. Лекарственные средства, часть 2. - М.: Медицина. - 1988. - С. 2500). Представлений матеріал безумовно свідчить, що у складі препарату для підготовки кишечника левоміцетин втратив своє значення та потребує заміни на більш ефективний антибіотик.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу очищення кишечника, в якому за рахунок заміни антибіотика, досягається підвищення якості очищення кишечника та зменшення ускладнень при його підготовці до операції або ендоскопічного дослідження.

Поставлена задача вирішується в способі очищення кишечника, який включає пероральне введення 25-30 % розчину поліетиленгліколю мол. маси 1400-1600 по 300-350 мл 4-5 дрібними дозами протягом 2-3 годин, згідно з корисною моделлю, до третьої та четвертої порції додатково додають антибіотик Альфа-Нормікс в дозі 400-450 мг (загальна доза - 800-900 мг).

Антибіотик, який планується для введення до складу сорбційного розчину для підготовки кишечника, повинен відповідати таким основним вимогам:

- мати широкий антимікробний спектр стосовно до грампозитивних та грамнегативних бактерій, як аеробних, так і анаеробних;
- мінімально абсорбуватися з шлунково-кишкового тракту, чинити цілеспрямовану дію на кишечник;
- має низький ризик розвитку системних побічних дій.

Найбільш повно вищезазначеним вимогам відповідає сучасний антибіотик Альфа-Нормікс (Рифаксимін- α), який є селективний кишковим засобом, і має високу антимікробну активність широкого спектру, пригнічуючи ріст грампозитивних та грамнегативних аеробних та анаеробних бактерій (Z.D. Jiang, H.L. DuPont. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity-a review //Chemotherapy. - 2005. - № 51. - Suppl. - P. 67-72).

Препарат практично не абсорбується з шлунково-кишкового тракту (A. Marzo, S.A. Ismaili. Randomized, crossover study to evaluate the safety and the pharmacokinetic profiles of a single oral dose (400 mg) of amorphous rifaximin in comparison with a single oral dose (400 mg) of Normix (Rifaximin polymorph- α) in healthy volunteers //Digestive and Liver Diseases. - 2010. - Vol. 42. - Supplement 2. - P. 191-193), завдяки чому забезпечується його цілеспрямована дія лише на кишкову мікрофлору, причому концентрація Альфа-Норміксу у фекаліях становить приблизно 8.000 мкг/мл, що значно перевищує його мінімальну пригнічуючу концентрацію (МПК₉₀) для більшості патогенних бактерій (C. Scarpignato, I. Pelosini. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential //Chemotherapy. - 2005. - № 5, Suppl. 1. - P. 36-66) та практично виключає ризик розвитку системних побічних явищ (A. Sharara, E. Aoun, H. Abdul-Baki et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence //The American Journal of Gastroenterology. - 2006. - Vol. 101. - P. 326-3330).

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином. Приготовлений ex tempore 25-30 % розчин поліетиленгліколю молекулярної маси 1400-1600 вводять перорально по 300-350 мл 4-5 дрібними дозами протягом 2-3 годин, причому до третьої та четвертої порції додатково додають антибіотик Альфа-Нормікс в дозі 400-450 мг (загальна доза 800-900 мг).

Клінічне застосування розробленого способу показало, що він технічно простий, не потребує попередньої спеціальної дієти, не потребує додаткових клізм та добре переноситься хворими. Для якісної підготовки кишечника до операції або колоноскопії потрібно 1500-1800 мл поліетиленгліколієвого розчину, що значно менше, ніж при підготовці кишечника Фортрансом (3-4 літри).

Евакуація кишкового вмісту починалась через 57,5±6,9 хв. (від 45 до 75 хв.) після початку перорального прийому лаваж-розчину та тривала протягом 3-6 годин; частота актів випорожнення кишечника коливалась від 4-5 до 8-9 разів.

Зниження мікробної забрудненості просвіту товстої кишки частково забезпечується за рахунок "розведення" калових мас поліетиленгліколевим розчином та адсорбованою ним рідиною, але, в основному - за рахунок дії селективного кишкового антибіотика Альфа-Норміксу.

Проведено мікробіологічну оцінку впливу способу підготовки кишечника на рівень бактеріальної забрудненості просвіту товстої кишки. Досліджено характер та кількість мікрофлори у змивах зі слизової прямої кишки у 14 пацієнтів основної групи до та після підготовки за розробленим нами способом (розчином поліетиленгліколю з антибіотиком Альфа-Норміксом) та у 13 пацієнтів групи порівняння, де підготовка кишечника проводилася за прототипом (розчином поліетиленгліколю з левоміцетином).

Таблиця

Вплив способу підготовки кишечника на його мікробну забрудненість (*<0,05)

Мікробні ізоляти КОО/мл		Основна група		Група порівняння	
		До підготовки	Після підготовки	До підготовки	Після підготовки
Аеробна мікрофлора					
Ешеріхії	×10 ⁶	22,3±4,6	0,5±0,1*	19,5±5,2	18,6±3,2
Стрептококи	×10 ⁴	11,5±1,6	5,5±0,8	12,3±1,8	102,0±1,5
Стафілококи	×10 ⁴	10,8±3,2	2,3±0,1	1,5±4,2	9,8±0,3
В цілому	×10 ⁶	44,6±8,2	8,3±0,8	43,3±6,8	38,6±4,4
Анаеробна мікрофлора					
Бактероїди	×10 ⁸	3,20±0,20	0,5±0,10*	3,60±0,62	2,80±0,50
Пептострептококи	×10 ⁶	0,18±0,01	0,06±0,01*	0,09±0,05	0,06±0,00
Пептококи	×10 ⁸	0,13±0,01	0,05±0,01	0,16±0,01	0,10±0,00
Фузобактерії	×10 ⁷	0,15±0,01	0,12±0,01	0,2±0,02	0,1±0,00
Клостридії	×10 ⁵	0,20±0,01	0,20±0,01	0,20±0,01	0,18±0,01
В цілому	×10 ⁸	3,7±0,2	0,81±0,1	3,9±0,7	3,1±0,6

Дослідження показали (табл.), що до початку підготовки мікрофлора кишечника у пацієнтів як основної групи, так і групи порівняння за кількісним та якісним складом була практично ідентичною. Виявлені мікробні ізоляти були представлені аеробними (*E.coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*) та анаеробними (*B.fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Ci.perfringens*, *Fusobacteria*) патогенами. У окремих випадках у хворих основної групи виявлена *Klebsiella*, а в групі порівняння - *Proteus vulgaris*, відповідно до чого вони не включені до розробки.

Динаміку мікробних ізолятів у вмісті товстої кишки до та після підготовки у хворих основної групи та групи порівняння представлено в табл. Дані таблиці свідчать, що розроблений спосіб підготовки кишечника суттєво (p<0,05) знижує мікробну забрудненість товстої кишки: загальна кількість аеробів знизилась з 44,6×10⁶ КОЕ/мл до 8,3×10⁶ КОЕ/мл, а анаеробів відповідно з 3,7×10⁸ КОЕ/мл до 0,81×10⁸ КОЕ/мл.

У хворих групи порівняння практично зберігався початковий рівень забрудненості товстої кишки, а також видовий спектр (кількість бактероїдів, анаеробних коків та фузобактерій). Факт незначного зниження рівня мікробної забрудненості, напевно, переважно обумовлений феноменом розведення калових мас лаваж-розчином, ніж дією левоміцетину.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб очищення кишечника, який включає пероральне введення 25-30 % розчину поліетиленгліколю мол. маси 1400-1600 по 300-350 мл 4-5 дрібними дозами протягом 2-3 годин, який **відрізняється** тим, що до третьої та четвертої порції додатково додають антибіотик Альфа-Нормікс в дозі 400-450 мг, загальна доза - 800-900 мг.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601