



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38677 (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 ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

(21) 2000084898

(22) 17.08.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Дорофеев Андрій Едуардович

(73) Дорофеев Андрій Едуардович

(57) 1. Спосіб лікування виразкового коліту шляхом перорального прийому амінокислотного препарату, що містить незамінні амінокислоти, який **відрізняється** тим, що в якості амінокислотного препарату приймають комплексну дієтичну добавку Big One по 0,9-1,8 г 2-3 рази на день і додатково приймають 5-аміносаліцилову кислоту по 0,5-1,0 г 2-4 рази на день, причому з 1-го по 10-й день кур-

су терапії приймають 5-аміносаліцилову кислоту, з 11-го по 30-й - поєднують прийом 5-аміносаліцилової кислоти з амінокислотним препаратом, з 31-го по 40-й - приймають тільки амінокислотний препарат.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що в якості препарату 5-аміносаліцилової кислоти приймають засіб, вибраний з ряду салофальк, мезакол, салозинал.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що 5-аміносаліцилову кислоту приймають за допомогою методу, вибраного з ряду перорально у вигляді таблеток, ректальне у вигляді свічок, ректально у вигляді клізм.

Винахід належить до медицини, точніше, до гастроентерології, і може бути використаний для лікування виразкового коліту (ВК), проктиту, проктосигмоїдиту, запальних ускладнень геморою, хвороби Крона.

Численні виразки слизової оболонки товстої кишки, клінічно позначені як ВК, уражають багатьох людей різного віку в усіх країнах світу. В нинішній час відзначають ріст захворюваності ВК. Прогресування захворювання призводить до втрати працездатності, інвалідизації і іноді до смерті хворих. Не дивлячись на те, що ВК являється захворюванням шлунково-кишкового тракту, він часто має позакишкові прояви, спектр яких доволі широкий: офтальмологічні прояви (епісклерит, увеїт, кератит, іридоцикліт та ін.), шкірні та слизові прояви (вузлувата еритема, некротична піодермія, афтозний стоматит, гінгівіт), артропатії (остеопатія, артрити, анкілозуючий спондиліт, сакроилейт, артралгія), ураження печінки та жовчних шляхів (стеатоз печінки, склерозуючий холангіт, холангіокарцинома, абсцес печінки та ін.), урологічні прояви (камені сечових шляхів, гідронефроз, пієлонефрит), гематологічні прояви (різноманітні анемії), судинні ускладнення (васкуліти, флебіти) та ін. (див.: Златкина А.Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника // Русс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктот. - 1998. - № 6. - С. 58-63). ВК - захворювання зі складним, не до кінця вивченим патогенезом. Це обумовлює не завжди раціональні підходи до терапії з

використанням препаратів, що впливають лише на окремі ланки патогенетичного процесу. Консервативне лікування ВК має успіх, частіше тимчасовий, приблизно у половини хворих, а у іншій половині доводиться видаляти частину або всю товсту кишку заради запобігання раковому переродженню виразок. Часті рецидиви, навіть після резекції кишки, високий ризик малігнізації, тяжкі позакишкові, місцеві (перианальні) та загальні (кахексія) ускладнення роблять будь-які подальші пошуки нових методів лікування ВК актуальними (див.: Ривкин В.Л. К этиологии неспецифических язвенных колитов // Междунар. мед. журн. - 1998, - № 11-12. - С. 941).

Відомий спосіб лікування ВК за допомогою стероїдних гормонів, що мають активний вплив на водно-сольовий, білковий, вуглеводний та жировий обмін в людському організмі. Фармакотерапевтична дія стероїдних препаратів в разі ВК ґрунтується також на їхніх антиалергічних та протизапальних властивостях. Частіше стероїдні гормони застосовують для лікування тяжких та середньотяжких форм ВК і призначають дрібними порціями до 30 мг на добу (преднізолон) (див.: Юхвинова Ж.М., Левитан М.Х. Неспецифический язвенный колит. - М.: Медицина, 1969. - С. 175).

Згідно з відомим способом лікування, застосування стероїдів при ВК, наряду з позитивними ефектами, має і негативну катаболітичну дію, призводить до зниження імунітету, затримки в організмі натрію, прискореному виведенню калію, що

може підсилити електролітні розлади, викликані основним захворюванням, сприяє прогресивному розвитку остеопорозу. Застосування стероїдів може привести до пригнічення функції надниркових або кушингоїдного синдрому, до розвитку гіперглікемії, аж до діабету, з можливим розвитком геморагічного панкреатиту, котрий особливо важко перебігає у хворих на ВК з позакишковими проявами. Застосування стероїдів може спровокувати розвиток виразок травного каналу. Найчастішим ускладненням стероїдотерапії в разі ВК є уповільнення регенерації кишкового епітелію, яке розвивається практично в усіх пацієнтів, що отримували стероїди. Порушення регенерації кишкового епітелію в разі ВК призводить до затяжного перебігу процесу з повторними загостреннями.

Відомий спосіб лікування ВК за допомогою протизапальних засобів нестероїдного ряду – салазосульфамідамідних препаратів (сульфасалазин, салазипіридазин, салазодиметоксин), азоксидних сульфамідину та 5-аміносаліцилової кислоти (5-ASA). Відомий спосіб лікування ВК застосовують в разі легкого перебігу загострення, дистальної локалізації процесу, відсутності вторинної інфекції. В цьому випадку лікування обмежують одним з салазосульфамідамідних препаратів, наприклад, салазипіридазином по 0,5 г 6 разів на день протягом 2-х тижнів, а потім 4 рази на день до стійкого ефекту (див.: Масевич Ц.Г. Неспецифический язвенный колит // Новые СПб. врач. новости. - 1999. - № 4. - С. 15).

Недоліками відомого способу лікування ВК є неефективність його застосування в разі середніх та тяжких форм ВК, а також токсичність салазосульфамідамідних препаратів, обумовлена присутністю в їхньому складі сульфамідину.

Відомий спосіб лікування ВК за допомогою протизапальних засобів нестероїдного ряду, до складу яких входить лише одна активна речовина – 5-ASA (месалазин). Такі препарати (салофальк, мезакол, салозинал та ін.) не містять сульфамідину і тому позбавлені його негативних властивостей. Для лікування середньотяжких форм ВК застосовують салофальк та його аналоги у вигляді таблеток по 0,5 г 4 рази на добу. В разі дистальних форм (проктит та проктосигмоїдит) використовують свічки та клізми (див.: Григорьева Г. Современное состояние проблемы неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Врач. - 1999. - № 3. - С. 7-10).

Недоліками відомого способу лікування ВК є зниження здатності крові до зсідання, підвищення кровоточивості, що за умови наявності ерозій на значній площі кишкової поверхні не бажано, пригнічення резистентності до інфекцій, токсичний вплив на печінку та нирки. Однак основним недоліком відомого способу лікування ВК є відсутність впливу застосовуваних препаратів на енергетичний метаболізм уражених колоноцитів, що уповільнює процеси регенерації ділянок з запальною патологією слизової оболонки кишечника.

Відомий спосіб лікування ВК, який застосовують в разі відсутності ефекту від традиційної терапії. Відомий спосіб включає комплексний прийом препаратів: салазипіридазин по 0,5 г 6 разів та 30 мг преднізолону на добу протягом 2-3-х тижнів, а після їхньої відміни призначають реаферон по 1

млн. од. 3 рази на тиждень підшкірно протягом 3-х тижнів (див.: Масевич Ц.Г. Неспецифический язвенный колит // Новые СПб. врач. новости. - 1999. - № 4. - С. 15).

Недоліком відомого способу лікування ВК являється висока ціна на препарати, які до того ж проявляють масу негативних побічних реакцій. Лікування важко переноситься хворими і тому рідко застосовується в клінічній практиці. Однак основним недоліком відомого способу лікування (як і всіх вищезгаданих) є відсутність впливу застосовуваних препаратів на енергетичний метаболізм уражених колоноцитів, що уповільнює процеси регенерації уражених ділянок слизової оболонки кишечника.

Відомий спосіб лікування ВК, що є найближчим до способу, що заявляється, по суті та досягнутому технічному результату, вибраний за прототип, включає прийом препарату на основі незамінних амінокислот під назвою "моріамін" перорально по 1-2 капсули на день (70,2-140,4 мг) або внутрішньовенно по 20 мл (див.: Юхвинова Ж.М., Левитан М.Х. Неспецифический язвенный колит. - М.: Медицина, 1969. - С. 174). Препарат моріамін виготовляє японська фірма Roussel Morishita. До його складу входять незамінні амінокислоти (мг): L-лізін (25,0), L-ізолейцин (5,9), L-валін (6,7), L-треонін (4,2), L-фенілаланін (5,0), D,L-метіонін (18,4), L-триптофан (5,0), а також лецитин (18,3), 5-оксиксантраниловова кислота (0,2) та вітаміни (ME): А (2000), Д (2000), Е (1), РР (20) (див.: Справочник Видаль. - М.: АстраФармСервис, 1997. - С. Б-368). Вільні амінокислоти мають позитивний вплив на енергетичний метаболізм уражених колоноцитів, що прискорює процеси регенерації уражених ділянок слизової оболонки кишечника.

Окрім нормалізації впливу на енергетичний метаболізм, амінокислоти являються природними антиоксидантами і тому запобігають онкологічним захворюванням організму пацієнта.

Недоліком відомого способу (прототипу) являється низька ефективність лікування ВК. Пояснюється цей недолік малочисленим набором незамінних амінокислот (7 речовин), а також їхнім низьким ваговим вмістом (70,2 мг в 1 капсулі). Тому лікувальна дія амінокислот за відомим способом не достатня для ліквідації енергодефіциту та відновлення фізіологічних процесів у кишечнику. Іншою причиною низької ефективності лікування за відомим способом являється відсутність протизапальної терапії, без якої засвоєння амінокислотного препарату в шлунково-кишковому тракті є проблематичним.

В основу винаходу поставлено задачу в способі лікування ВК шляхом прийому нових лікарських засобів, збільшення лікувальної дози, зміни схеми терапії забезпечити ліквідацію енергодефіциту та запального процесу в кишечнику, що приведе до відновлення функціональних можливостей кишечника та всього організму. При цьому ефективність лікування порівняно з прототипом збільшиться з 27,8-44,4% до 86,1-97,3%.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування ВК шляхом перорального прийому амінокислотного препарату, що містить незамінні амінокислоти, як амінокислотний препарат приймають комплексну дієтичну добавку

Big One по 0,9-1,8 г 2-3 рази на день і додатково приймають 5-ASA по 0,5-1,0 г 2-4 рази на день, причому з 1-го по 10-й день курсу терапії приймають 5-ASA, з 11-го по 30-й - поєднують прийом 5-ASA з амінокислотним препаратом, з 31-го по 40-й - приймають тільки амінокислотний препарат.

Відмінністю способу за винаходом є також те, що в якості препарату 5-ASA приймають засіб, вибраний з ряду: салюфальк, мезакол, салозинал.

Ще однією відмінністю способу за винаходом є те, що 5-ASA приймають за допомогою методу, вибраного з ряду: перорально у вигляді таблеток, ректальне у вигляді свічок, ректально у вигляді клізм.

Між сукупністю ознак винаходу і технічним результатом, якого можна досягти при його реалізації, існує причинно - наслідковий зв'язок.

У пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями кишечника, такими як ВК, суттєво зростає споживання енергії. В цій ситуації м'язовий протеїн може переходити в скелет в якості енергетичного джерела не тільки, щоб забезпечити аланіном, прекурсором для гепатичного глюконеогенезису, але і для мобілізації розгалужених в структурному ланцюзі амінокислот валіну, лейцину, ізолейцину, які окислюються в периферії прямо в високоенергетичний фосфат (джерело АТФ) без участі глюкози. Таке виведення амінокислот з соматичних протеїнів супроводжується зниженням їхньої концентрації в плазмі та зростанням енергодефіциту організму (див.: Farthing V.J.G. Metabolic consequences of inflammatory bowel disease / Postgraduate Course 1999 of the EAGE. - Warsaw, Poland, 1999, p. 67-82). Зменшення кількості вільних амінокислот в плазмі крові сприяє посиленню енергодефіциту, перш за все в осередку запалення. При нестачі енергії в зоні запалення відбувається підвищення витоку електронів з мембрани мітохондрій на кисень. Це сприяє створенню вільних радикалів, які підсилюють альтерацію, і може привести до розвитку зловисних новоутворень в кишечнику. Застосування комплексу амінокислот дозволяє нормалізувати енергетичне забезпечення епітеліальних клітин. Це особливо важливо для клітин кишкового епітелію з порушеним метаболізмом, для яких відновлення енергозабезпечення за рахунок амінокислот може призвести до відновлення їхньої функції. Окрім відновлення енергетичного метаболізму, амінокислоти стимулюють регенерацію кишкового сій гелію за рахунок активації синтезу білку, а стабілізація нормальної концентрації амінокислот запобігає клітинній атрофії. Тому дуже важливо, щоб кількість вживаного хворим препарату була достатньою для покриття енергодефіциту, створеного хворобою в його організмі. Амінокислоти проявляють антиоксидантну активність і сприяють нормалізації клітинного метаболізму. Використання вільних амінокислот, на відмінність від білку, не потребує енергетичних затрат на розщеплення при всмоктуванні. Рівень вільних амінокислот в крові зростає швидше, ніж при використанні білку чи декстранів.

Внутрішньовенне введення комплексів амінокислот достатньо широко застосовують при деяких захворюваннях та станах, які супроводжуються енергодефіцитом, дистрофізацією, кахексією. Окрім того, суміші амінокислот використовують

при підготовці спортсменів високого класу. Ефективність їхнього застосування основана на анаболічному та антиоксидантному ефектах, а також на стимулюванні енергозабезпечення і регенерації. Особливо доцільно застосовувати для цього незамінні амінокислоти, котрі не синтезуються в організмі. Засвоєння незамінних амінокислот в організмі особливо потерпає при ураженнях печінки, що і обумовило застосування комплексів амінокислот при ВК з позакишковими проявами: хворобах печінки, нирок та ін. Пероральне застосування амінокислот сприяє довшій підтримці високої концентрації їх в сироватці крові порівняно з внутрішньовенним їх введенням, оскільки всмоктування в кишечнику регулюється їх рівнем в сироватці. Тому згідно зі способом, що заявляється, пропонується пероральне введення таблеток амінокислот. На відміну від прототипу (в моріаміні 7 амінокислот) в способі, що заявляється, використовують препарат з максимальною кількістю незамінних амінокислот у складі - 11 амінокислот. Саме ці 11 амінокислот (L-валін, L-лейцин, L-ізолейцин, L-треонін, L-метіонін, L-лізін, L-фенілаланін, L-триптофан, L-гістидин, L-тирозин, L-аргінін) за твердженням вчених (див.: Сопін Є.Ф., Литвиненко А.Р. Біологічна хімія. - Київ.: Вища школа, 1972. - С. 19) не синтезуються навіть в здоровому організмі і їх необхідно вводити з їжею. Але оскільки витрати цих амінокислот організмом хворих на ВК підвищені, то пропонується вводити амінокислотну дієтичну добавку. На нашу думку, оптимальним співвідношенням окремих незамінних амінокислот в лікувальному комплексі такої добавки повинно бути співвідношення, яке притаманне жіночому молоку, оскільки тоді забезпечується максимальна утилізація з анаболічним та стимулюючим ріст ефектами. Тому при лікуванні хворих на ВК, особливо з позакишковими ураженнями, ураженнями печінки доцільно застосовувати перорально комплекс незамінних амінокислот із співвідношенням окремих, еквівалентним жіночому молоку. Як показали експериментальні дослідження по добору якісного та кількісного складу амінокислотного препарату, найефективнішою для рішення поставленої задачі виявилась дієтична добавка, застосовувана до харчування спортсменів, під торговою назвою Big One, запатентована італійською компанією Professional Dietetics S.r.l. (див.: Пат. IT № 1289754B1, МПК: А61К, оп. 16.10.98, INPADOK), склад якої (мг в 1 таблетці): валін (125), лейцин (250), ізолейцин (125), треонін (70), метіонін (10), лізін (130), фенілаланін (20), триптофан (4), гістидин (30), тирозин (6), цистин (30) (див.: Справочник Видаль. - М.: АстраФармСервис, 1997. - С. Б-368). Концентрація незамінних амінокислот в жіночому молоці (див.: Мозурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. - М.: Медицина, 1986. - 432 с.) витримана приблизно в таких самих пропорціях, що і вагові співвідношення в Big One (мг/л): валін (0,7), лейцин (1,0), ізолейцин (0,68), треонін (0,5), метіонін (0,25), лізін (0,63), фенілаланін (0,48), триптофан (0,18), гістидин (0,22), тирозин (0,61), цистин (0,22). Запропонований амінокислотний склад являється оптимальним не тільки для ліквідації дефіциту білків, але і для альтернативного синтезу АТФ (ліквідація енергодефіциту), зв'язування вільних радикалів (протирадикальна

профілактика), зв'язування активних хімічних груп токсичних речовин (дезінтоксикаційна дія). Однак активний запальний процес в кишечнику зводить ефективність вищезгаданої дії амінокислот до мінімуму. Тому, згідно зі способом за винаходом, в перші 10 днів курсу терапії (перед прийомом амінокислот) проводять протизапальне лікування. Для цього використовують препарати 5-ASA. Механізм захисту слизової оболонки при загостренні хронічних запальних захворювань кишечника за допомогою 5-ASA, до цього часу залишається не зовсім ясним. І все ж таки, відомий ефект гальмування за допомогою 5-ASA синтезу простагландинів, ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, утворення цитокінів в слизовій оболонці кишечника, що призводить до підвищення імунітету. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям 5-ASA нейтралізує вільні кисневі радикали, перешкоджаючи процесу утворення ракових клітин (див.: Scilofalk. Хронические воспалительные заболевания кишечника. Болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. - Freiburg, 1996. - 107 с.). Після десятиденного курсу протизапальної терапії слизова оболонка кишечника виявляється підготовленою до засвоєння амінокислот. Тому в наступні 20 днів наряду з 5-ASA призначають амінокислотний препарат, завдяки чому не тільки гальмується запальний процес, а і поліпшується епітелізація товстої кишки, стимулюється регенерація епітелію. На етапі завершення терапії (з 31-го по 40-й день) винаходом передбачено прийом тільки амінокислотного препарату, котрий у вигляді альтернативного джерела синтезу АТФ сприяє поповненню енергодефіциту, викликаного хронічним запальним захворюванням у кишечнику. Окрім того, комплекс амінокислот вводять з метою проведення замісної терапії, оскільки він є "готовим будівельним матеріалом" для поповнення дефіциту білків в пошкодженій слизовій оболонці кишечника.

Тривалість прийому препаратів, їх поєднання, а також ефективні лікувальні дози підбирались дослідним шляхом. Експериментальне встановлено оптимальна доза для амінокислотного препарату Big One складає 1,8-5,4 г, а для 5-ASA - 1,0-4,0 г на день, а термін лікування - 30 днів. Лікування меншими дозами протягом коротшого, ніж заявлено, терміну є неефективним, а при лікуванні більшими дозами і довше, ніж заявлено, поліпшення стану вже не настає, зате можуть початись небажані негативні наслідки: гнильні процеси (для Big One) та порушення функції нирок (для 5-ASA).

Порівняльну ефективність способу за винаходом і відомих способів лікування ВК було вивчено на 72 хворих з загостренням ВК. При перевірці способу, що заявляється, всі хворі першої групи (36 чоловік) приймали препарат Big One. З них по 12 чоловік приймали або салофальк, або мезакол, або салозинал в вищезазначених дозах залежно від розповсюдженості та тяжкості ВК (див. таблицю). У 18 пацієнтів мав місце дистальний ВК, у 12 - лівосторонній ВК, у 6 - тотальний ВК. У 19 пацієнтів діагностовано позакишкові прояви ВК, в тому числі: ураження печінки у 12 хворих, ураження серця у 7 пацієнтів, суглобів у 8 хворих. На інших 36 хворих ВК (контрольна група) в різний час були випробувані відомі способи терапії. Ефективність лікування оцінювалась клінічним, біохімічним, ендо-

скопичним, гістологічним, імуноцитологічним методами. На 35-40-й день лікування у хворих, які одержували лікування за способом, що заявляється, відзначали прибавку маси тіла (за прототипом - втрата маси $4,2 \pm 0,3$ кг), зниження частоти дефекацій до $1,87 \pm 0,21$ рази на добу (за прототипом - $3,34 \pm 0,26$ рази на добу), зникнення домішки крові в калі (при лікуванні за прототипом кров у калі була у 26,7% хворих). У хворих, які одержували лікування за способом, що заявляється, зникала гіпопротеїнемія (за прототипом - зберігалась у половини хворих). На фоні лікування за способом, що заявляється, виявлено зниження активності трансаміназ, аж до нормалізування. Ці зміни були особливо виразними у пацієнтів з ураженням печінки. В усіх хворих, що отримували комбіноване лікування за способом, що заявляється, відзначали достовірне зниження рівня запальних цитокінів (інтерлейкіну-6 (Іл-6) та фактора некрозу пухлин) при підвищенні протизапальних (інтерлейкіну-10 (Іл-10)). У хворих з позакишковими проявами ВК та пацієнтів з тотальним ВК рівні запальних цитокінів на 40-й день терапії були достовірно нижчими, а інтерлейкіну-10 - достовірно вищими, ніж у пацієнтів з тотальним ВК та позакишковими ураженнями, які лікувались за способом-прототипом. При контрольній ендоскопії товстої кишки виявлено, що репаративні процеси на фоні застосування 5-ASA та Big One проходять швидше, ніж при лікуванні відомими способами. Це виражалось в ранній (на $4,2 \pm 0,4$ дні) епітелізації ерозивних та виразкових дефектів слизової оболонки, відсутності запальної псевдополіпозу, меншій ранимості слизової оболонки. При контрольному гістологічному дослідженні виявлено, що у пацієнтів, які одержували лікування за способом, що заявляється, збільшилась кількість молодих бокаловидних клітин, а виразність клітинної інфільтрації виявилась меншою, ніж при лікуванні відомими способами. Бокаловидні клітини у пацієнтів на фоні лікування 5-ASA та Big One були функціонально активнішими, а склад їхнього слизу був ближчим до норми, ніж при лікуванні відомими способами.

Як видно з таблиці, ефективність лікування за способом, що заявляється, значно перевищує таку ж за способом-прототипом: 86,1-97,3% та 27,8-44,4% відповідно. Суттєвою ознакою винаходу є вибраний режим лікування: тривалість та послідовність прийому препаратів - 40 днів лікування кожним препаратом окремо або їхньою сумішшю значно поступаються за ефективністю лікуванню по запропонованому режиму (див. дослідження за № 3-5 та № 1 в таблиці). Окрім того, для вивчення механізму лікування за способом, що заявляється, була досліджена дія окремих лікувальних прийомів цього способу на 36 хворих ВК з групи порівняння (див. дослідження за № 6-8 в таблиці).

Дослідження показали, що в разі об'єднання цих прийомів в один комплекс спостерігається надсумарний лікувальний ефект: при роздільному застосуванні поліпшення наступило у 7-20 хворих (див. № 6-8 в таблиці), а при комплексному - у 31-35 (див. № 1 в таблиці).

Причини надсумарної ефективності комплексного лікування за способом, що заявляється, невідомі. Можна припустити наявність механізму потенційованої дії окремих препаратів при їх поєднанні.

ному застосуванні. Можливо, підібрана дослідним шляхом схема лікування виявилась найефективнішою завдяки вдалому поєднанню порядку дії механізмів, нашарування, переходу одного в інший, подальшого їх продовження: ліквідації запального процесу, регенерації тканин, протективної реакції, дезінтоксикації, антиоксидантного та замісного механізмів синтезу білків, альтернативному шляху синтезу АТФ, підвищенню імунітету.

Спосіб лікування ВК за винаходом здійснюють наступним чином. Після встановлення у хворого діагнозу ВК (клінічними, біохімічними, ендоскопічним, гістологічним, імуноцитологічними методами) йому призначають: з 1-го по 10-ий день курсу терапії прийом одного з препаратів 5-ASA: салюфальк (виробництва Dr. Falk Pharma GmbH, Німеччина), мезакол (SUN Pharmaceutical, Японія) або салозинал (PRO. MED. CS. Praha a.s., Чехія, разом з Dr. Falk Pharma GmbH). З 11-го дня лікування додатково призначають прийом амінокислотної дієтичної добавки під торговою назвою Big One, виробництва італійської компанії Professional Dietetics S.r.l. З 31-го дня лікування прийом препарату 5-ASA відмінюють, а Big One - продовжують до 40-го дня. В залежності від тяжкості та розповсюдженості ВК підбирають добову дозу препарату: Big One - по 0,9-1,8 г 2-3 рази на день, препарат 5-ASA - 0,5-1,0 г 2-4 рази. Таблетовані препарати приймають за півгодини до їжі, ковтають, не розжовуючи, та запивають водою. При локалізації запального процесу в прямій кишці хворому призначають препарати 5-ASA в свічках зі вмістом 0,5 г активної речовини в кожній свічці виробництва Dr. Falk Pharma GmbH. Лікування загострень запальних захворювань товстої кишки (ВК) легкого та середнього ступенів тяжкості, обмежених ураженням прямої або сигмовидної кишки, здійснюють за допомогою клізм у вигляді готових одноразових суспензій, виробництва Dr. Falk Pharma GmbH, зі вмістом по 2 або 4 г активної речовини в кожній. Свічки та клізми вводять в прямку кишку згідно з інструкцією по застосуванню препарату. Після введення хворому рекомендують 30-40 хвилин полежати. Для оцінки ефективності терапії за загальноприйнятими методиками до та після курсу лікування проводили обстеження хворих: клініко-біохімічні (див.: Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.), імунологічні (див.: Новиков К. Д., Новикова В. И. Оценка иммунного статуса. - Москва; Витебск, 1996. - 281 с.), гістологічні (див.: Пирс Е. Гистохимия. - М.: Мир, 1962. - 350 с.), імуноцитологічні (див.: Полак Дж., С. Ван Норден. Введение в иммуногистохимию: современные методы и проблемы. - М.: Мир, 1987. - 74 с.). Поліпшення клінічного стану констатували за наступними ознаками: нормалізація дефекації, відсутність болю, відсутність домішок слизу та крові в калі, відсутність метеоризму (здуття живота), нормалізація температури тіла, відсутність нічних дефекацій, слабкості, головного болю, нудоти. При гістологічному тестуванні проводили гістохімічні дослідження біоптату за застосуванням мічених пероксидазою лектинів на предмет зменшення інтенсивності клітинної інфільтрації слизового та підслизового шарів, зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів у складі клітин інфільтрату,

збільшення кількості та ступеня зрілості бокаловидних клітин в слизовій оболонці товстої кишки. Ендоскопічні дослідження, а також взяття біоптату для гістологічного аналізу здійснювали з використанням ендоскопа-колоноскопа марки "Olimpus-CF P 20 L" виробництва японської фірми Olympus.

Конкретні приклади здійснення способу

Приклад 1. Хвора М., 36 років, поступила в клініку з діагнозом дистальний ВК. Скаржилася на часті дефекації: 4 рази на добу з домішкою крові, біль по ходу кишечника, періодичні підйоми температури до субфебрильних цифр, втрату 5 кг ваги протягом місяця. При ендоскопічному дослідженні виявлено дифузну гіперемію з відсутністю судинного малюнка і численними ерозіями та виразками, що контактено кровоточили. При гістохімічному дослідженні виявлено мало бокаловидних клітин у поверхневому епітелії, різку дистрофію в ньому, наявність десквамативного поверхневого епітелію, наявність лімфоплазмозитарної інфільтрації.

Клінічний аналіз крові показав анемію: еритроцити - 3,1 млн. (в нормі 3,5-4,5), гемоглобін - 11 гр.% (12-14) і лейкопенію: лейкоцити - 3,9 тис. (4,5-9,5). Біохімічний аналіз вказав на порушення функції печінки: загальний білок - 58 г/л (65-85), білірубін загальний - 28 мкм/л (8,55-20,55), АСТ - 1,7 мкм/л (0,1-0,5), АЛТ - 3,2 мкм/л (0,1-0,7). Імунологічні дослідження вказали на стан імунодефіциту: Т-лімфоцити - 20% (40-90), В-лімфоцити - 3% (10-30), ЛПІ - 7,9 (5,0-7,0).

У клініці хворій поставлено діагноз: загострення дистального ВК зі слабкою активністю. Хворій призначено лікування відповідно до способу, що заявляється. Перші 10 днів вона приймала ректальне 2 рази на день по 0,5 г препарату 5-ASA у вигляді клізм із готових одноразових суспензій салюфальку виробництва Dr. Falk Pharma GmbH. Наступні 20 днів хвора М. по 2 рази на день ректальне вводила свічки із салюфальком по 0,5 г і приймала перорально 2 рази на день дієтичну амінокислотну добавку в таблетках по 0,9 г марки Big One, що випускається італійською компанією Professional Dietetics S.r.l. В останні 10 днів курсу лікування хвора приймала тільки добавку Big One у тій самій дозі. Вже на 20 день лікування частота дефекацій установилася 1 раз на добу, без домішки крові, нормалізувалася температура тіла. На 40-й день відновилася маса тіла, припинилися здуття і болі по ходу кишечника. По закінченню лікування хворій М. провели контрольне обстеження. За результатами ендоскопії ерозії і виразки епітелізувались, відзначалася осередкова гіперемія слизової оболонки зі згладженим судинним рисунком. Гістохімічне дослідження біоптату за застосуванням мічених пероксидазою лектинів показало зменшення інтенсивності клітинної інфільтрації слизового і підслизового шарів, зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів у складі клітин інфільтрату, збільшення кількості і ступеня зрілості бокаловидних клітин у слизовій оболонці товстої кишки. Дані контрольних клінічного, біохімічного, імунологічного аналізів показали норму. Протягом наступного року пацієнтка скарг не пред'являла.

Приклад 2. Хворий Ф., 42 років, поступив у клініку з діагнозом лівосторонній ВК. Скарги на рідкий кал із кров'ю, дефекації до 7-8 разів на добу, втрату у вазі 7кг за місяць, біль в правому підребер'ї і

по ходу товстого кишечника, метеоризм, нудоту, головний біль, субфебрильну температуру тіла. При ендоскопічному дослідженні в прямій, сигмовидній і спадній ободочній кишках виявлені численні ерозії і виразки, що контактно кровоточать, місцями прикриті фібрином і слизом, ділянки "зернистої" слизової оболонки з елементами атрофії. Гістохімічні дослідження біоптату з застосуванням мічених пероксидазою лектинів показали ріст інтенсивності клітинної інфільтрації слизового і підслизового шарів, підвищення кількості сегментоядерних лейкоцитів у складі клітин інфільтрату, зниження кількості і ступеня зрілості бокаловидних клітин у слизовій оболонці товстої кишки. За результатами аналізів крові еритроцити - 3,0 млн. (у нормі 4,5-5,0), гемоглобін - 10 гр.% (13-16), лейкоцита - 3,5 тис. (4,5-9,5), ШОЕ - 26 мм/год (5-10). Біохімічний аналіз показав порушення функції печінки: загальний білок - 56 г/л (65-85), білірубін загальний - 26 мкм/л (8,55-20,55), АСТ - 1,8 мкм/л (0,1-0,5), АЛТ - 3,6 мкм/л (0,1-0,7). Імунологічні дослідження вказали на стан імунодефіциту: Т-лімфоцити - 12% (40-90), В-лімфоцити - 3% (10-30), ЛТІ - 8,1 (5,0-7,0), імуноцитокіни Іл-6 - 20,1 пг/мл (в нормі 14,0-16,4), Іл-10 - 30,2 пг/мл (30,6-38,8).

У клініці хворому Ф. поставлено діагноз: загострення лівостороннього ВК середньої тяжкості. Хворому Ф. призначено лікування відповідно до способу, що заявляється. Перші 10 днів він приймав перорально препарат 5-ASA у вигляді таблеток мезаколу виробництва SUN Pharmaceutical, Японія по 0,75 г 3 рази на день. Наступні 20 днів поряд з мезаколом хворий приймав перорально 2 рази на день дієтичну амінокислотну добавку Big One в таблетках по 1,8 г, виробництва Professional Dietetics S.r.l, Італія. В останні 10 днів курсу лікування хворий приймав тільки добавку Big One у тій самій дозі. На 30-ий день лікування частота дефекацій прийшла до норми: 5-6 разів на тиждень, без домішки крові. На 40-й день пацієнт набрав у вазі 6,8 кг, припинилися здуття і біль по ходу кишечника. По закінченні лікування хворому Ф. провели контрольне обстеження. За результатами ендоскопії встановили наявність ділянок "зернистої" слизової оболонки, що чергуються з ділянками нормальної слизової з вираженням судинним рисунком. Гістохімічні дослідження біоптату з застосуванням мічених пероксидазою лектинів показали зменшення інтенсивності клітинної інфільтрації слизового і підслизового шарів, зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів у складі клітин інфільтрату, збільшення кількості і ступеня зрілості бокаловидних клітин в слизовій оболонці товстої кишки. Дані контрольних клінічного, біохімічного, імунологічного аналізів показали норму. Протягом наступних 6 місяців пацієнт скарг не пред'являв.

Приклад 3: Хворий С., 18 років, поступив до клініки з діагнозом тотальний ВК. Скаржився на втрату 12 кг ваги протягом 3-х місяців, часті дефекації: до 15 разів на добу, тенезми, субфебрильну температуру з періодичними підйомами до Феб-

рильних цифр, часті ректальні кровотечі, загальну слабкість, головний біль. Відзначав біль в суглобах, перебої в роботі серця, тяжкість і біль в правому підребер'ї. При колоноскопічному дослідженні виявлені численні виразки й ерозії, що покривають усю поверхню кишечника, місцями покриті гнійним нальотом, що перемешуються з ділянками різко гіперемованої слизової оболонки без судинного рисунка, які кровоточать. При гістохімічному дослідженні виявлені поодинокі бокаловидні клітини в поверхневому епітелії, різка дистрофія в ньому, наявність лімфоплазмодитарної інфільтрації, великої кількості сегментоядерних лейкоцитів у складі клітин інфільтрату, десквамазії поверхневого епітелію. Клінічний аналіз крові показав анемію: еритроцити - 2,1 млн. (у нормі 4,5-5,0), гемоглобін - 8,6 гр.% (14-16) і лейкопенію: лейкоцити - 1,9 тис. (4,5-9,5). ШОЕ - 34 мм/год (4-10). Біохімічний аналіз показав порушення функції печінки: загальний білок - 42 г/л (65-85), білірубін загальний - 30 мкм/л (8,55-20,55), АСТ - 2,2 мкм/л (0,1-0,5), АЛТ - 4,6 мкм/л (0,1-0,7). Імунологічні дослідження вказали на стан імунодефіциту: Іл-6 - 46,7 пг/мол (у нормі 14,0-16,4), Іл-10 - 12,1 пг/мол (30,6-38,8).

У клініці хворому С. поставлено діагноз: тотальний ВК. Йому призначено лікування відповідно до способу, що заявляється. Перші 10 днів він приймав перорально препарат 5-ASA - салозинал - виробництва PRO. MED. CS. Praha a.s. разом з Dr. Falk Pharma Gmb у вигляді таблеток по 1,0 г 4 рази на день. Наступні 20 днів поряд із салозиналом хворий С. приймав перорально 3 рази на день дієтичну амінокислотну добавку Big One у таблетках по 1,8 г, виробництва Professional Dietetics S.r.l. В останні 10 днів курсу лікування хворий приймав тільки добавку Big One у тій самій дозі. На 40-ий день терапії в хворого С. встановилася нормальна частота дефекацій: 1-2 рази на день, без домішки крові. Він додав у вазі 9,7 кг, скарг не пред'являв. По закінченні лікування хворому С. провели контрольне обстеження. При ендоскопічному дослідженні виявлена осередкова гіперемія слизової оболонки зі згладженим судинним малюнком, ерозії і виразки відсутні. Гістохімічне дослідження біоптату з застосуванням мічених пероксидазою лектинів показало зменшення інтенсивності клітинної інфільтрації слизового і підслизового шарів, зменшення кількості сегментоядерних лейкоцитів у складі клітин інфільтрату, збільшення кількості і ступеня зрілості бокаловидних клітин у слизовій оболонці товстої кишки. Дані контрольних клінічного, біохімічного, імунологічного аналізів показали поліпшення стану хворого С.: еритроцити - 3,9 млн. (у нормі 4,5-5,0), гемоглобін - 11,2 гр.% (14-16), лейкоцити - 4,0 тис. (4,5-9,5); ШОЕ - 12 мм/год (4-10), загальний білок - 58 г/л (65-85), білірубін загальний - 21 мкм/л (8,55-20,55), АСТ - 0,24 мкм/л (0,1-0,5), АЛТ - 0,48 мкм/л (0,1-0,7), Іл-6 - 15,4 пг/мол (14,0-16,4), Іл-10 - 28,2 пг/мол (30,6-38,8). Хворий С. знаходиться під диспансерним наглядом.

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомих способів лікування ВК

№ дослідження	Спосіб лікування: застосовані препарати, (тривалість лікування ДНІ)	Кількість хворих, чол.	Настання ремісії на 40-й день лікування доведено, у чол. (%)		
			клінічно	ендоскопічно	гістологічно
1	За винаходом: 5-ASA(10 дн.), 5-ASA + Big One (20 дн.), Big One (10 дн.)	36	35 (97,3)	33 (91,7)	31 (86,1)
2	Прототип: моріамін(40 дн.)*	36	16 (44,4)	13 (36,1)	10(27,8)
3	Аналог: салофальк(40дн.)**	36	18	12	8
4	Салофальк + Big One (40 дн.)	36	19	12	9
5	Big One (40 дн.)	36	12	10	5
6	Салофальк (10 дн.)	36	7	5	2
7	Салофальк + Big One (20 дн.)	36	10	8	5
8	Big One (10 дн.)	36	3	1	0

* Юхвинова Ж. М., Левитан М.Х. Неспецифический язвенный колит. - М.: Медицина, 1969. - С. 174.

** Григорьева Г. Современное состояние проблемы неспецифического язвенного колита и болезни Крона // Врач. - 1999. - С. 7-10.

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