



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84288** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 45/00
A61K 35/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 06430	(72) Винахідник(и): Соцька Яна Анатоліївна (UA), Терьошин Вадим Олександрович (UA), Круглова Оксана Вікторівна (UA), Борзенко Ірина Анатоліївна (UA), Гулякіна Аліна Олегівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.05.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2013, Бюл.№ 19	(73) Власник(и): Соцька Яна Анатоліївна, кв. Южний, 6-а, кв. 40, м. Луганськ, 91006 (UA), Терьошин Вадим Олександрович, кв. Шевченка, 27, кв. 32, м. Луганськ, 91033 (UA), Круглова Оксана Вікторівна, вул. Леваневського, 1-а, м. Луганськ, 91002 (UA), Борзенко Ірина Анатоліївна, вул. Красна площа, 2, кв. 49, м. Луганськ, 91055 (UA), Гулякіна Аліна Олегівна, вул. Дзержинського, 12, м. Ровеньки, Луганська обл., 94790 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

(57) Реферат:

Спосіб лікування загострень хронічного вірусного гепатиту С включає введення хворим рекомбінантного інтерферон-альфа-2в, індукторів ендogenousного інтерферону, антиоксидантів, гепатопротекторних фітозасобів на основі артишоку колючого та метаболічно активного препарату - альфа-ліпон.

U
84288
UA

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних захворювань.

Актуальність проблеми пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах захворюваності на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) та недостатньою удосконалістю існуючих способів лікування хворих на дану патологію, у зв'язку з чим потрібна подальша оптимізація способів лікування ХВГС.

Існує спосіб лікування загострень ХВГС шляхом введення великих доз препаратів α -інтерферону, наприклад інтрону А, реаферону, роферону, лаферону та інших по 3 мл ОД 3 рази на тиждень протягом 6 місяців та більше (Picciotto A., Varagona Y., Valle F.e.a. Interferon therapy in chronic hepatitis C // *Hepatology*. - 1993. - V. 17. - P. 359-363. Однак ефективність при такому способі лікування не перевищує 30-40 %. Крім цього довготривале введення препаратів альфа-інтерферону може сприяти розвитку аутоімунних реакцій та інших ускладнень, які відмічаються у 25-30 % хворих, та кількість яких зростає при призначенні інтерферонів більше, ніж 3 місяці поспіль.

Для підвищення ефективності лікування загострень ХВГС запропоновано використовувати введення разом з препаратами альфа-інтерферону також противірусних препаратів, переважно рибавіріну (Davis G.L., Esteban R., Rustgi V.e.a. Recombinat interferon alfa-2b alone or in combnsation with ribavirin for treatment of interferon relarse in chronic hepatitis C // *New England Yornal of Medicine*. - 1998. - V. 339. - P. 1493-1499). Цей спосіб більш ефективний, сприяє прискоренню досягнення ремісії за рахунок гальмування синтезу вірусних нуклеїнових кислот та зменшення кількості вірусів в організмі хворого. Однак рибавірін може обумовлювати розвиток диспептичних явищ; його призначення протипоказане при гострих хворобах печінки та нирок. Крім цього встановлено, що введення хворим із загостренням ХВГС комбінації препаратів альфа - інтерферону та рибавіріну поряд з підвищенням ефекту лікування також обумовлює суттєве збільшення кількості побічних ефектів, особливо гемоліз еритроцитів, що потребує відміни рибавіріну.

Відомий також спосіб лікування загострень ХВГС за допомогою індукторів інтерфероноутворення, а саме циклоферону або ізопринозину (Андрійчик М.А., Господарський І.Я., Зайгрійчук О.П. Застосування індукторів інтерфероноутворення у хворих на гепатит В і С // *Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы*. - К., 2001. - С. 232-234).

До недоліків даного способу належить те, що позитивний ефект мали лише 50 % обстежених хворих.

Існує спосіб лікування загострень ХВГС шляхом застосування препаратів рекомбінантного інтерферону-альфа-2в та додатково препарату урсодезоксихолевої кислоти "Урсофальк (Деклараційний патент № 68233 А МПК7 А61К38/00. - Україна. - Спосіб лікування хронічного гепатиту С. - Оpubл. 15.07.2004. Бюл. № 7).

Тому було запропоновано спосіб лікування загострень ХВГС шляхом призначення пацієнтам рекомбінантного інтерферону-альфа-2в, індукторів ендогенного інтерферону, антиоксидантів та гепатопротекторних фітозасобів на основі артишока колючого (Фролов В.М. та співавт. Сучасні підходи до лікування хворих із загостренням хронічного вірусного гепатиту С // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. - 2010. - Т. 5, № 2 (додаток). - С. 36-42). Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих та тому вибраний як найближчий аналог.

Недоліком аналога є те, що у частини хворих відмічається тривалий перебіг загострення захворювання, що в патогенетичному відношенні обумовлено наявністю порушень з боку показників метаболічного гомеостазу, а саме виникненням в таких пацієнтів синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації.

Тому потрібне подальше удосконалення відомого способу - аналога.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищення ефективності лікування загострень ХВГС, зниження частоти виникнення хронічної патології печінки, а в патогенетичному плані - зменшення вираженості синдрому "метаболічної" інтоксикації.

Поставлена задача вирішується за рахунок додаткового введення хворим на ХВГС сучасного метаболічного активного препарату альфа-ліпону.

Розробка запропонованого способу лікування загострень ХВГС базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах та підтвердженій у клініці закономірності, яка полягає в тому, що спільне рекомбінантного інтерферону-альфа-2в, індукторів ендогенного інтерферону, антиоксидантів, гепатопротекторних фітозасобів на основі артишока колючого та метаболічно активного препарату альфа-ліпону обумовлює взаємне потенціювання метаболічної дії, а в клінічному плані забезпечує прискорення досягнення стійкої та тривалої ремісії ХВГС.

Запропонований спосіб використовують таким чином.

При встановленні діагнозу загострення ХВГС, що документується наявністю в крові РНК ВГС, підвищенням активності амінотрансфераз сироватки - АлАТ та АсАТ в 2 рази та більше, наявністю гепатомегалії та спленомегалії, жовтяниці, підвищення рівня білірубіну, особливо прямої (пов'язаної) фракції, хворому призначають лікування згідно з запропонованим способом, а саме рекомбінантний інтерферон-альфа-2в, індуктори ендogenous інтерферону, антиоксиданти, гепатопротекторні фітозасоби на основі артишоку колючого та додатково метаболічно активний препарат альфа-ліпон внутрішньо по 1-2 таблетки 2-3 рази на добу протягом 18-20 діб поспіль, залежно від досягнутого ефекту.

При розробці запропонованого способу лікування загострень ХВГС нами було обстежено 40 хворих з даним діагнозом, у яких були клініко-лабораторні ознаки загострення гепатиту, що склали основну групу та отримували лікування згідно з запропонованим способом лікування та 38 хворих з таким же діагнозом, що склали групу зіставлення, яка лікувалася згідно з відомим способом-прототипом. Віковий, статевий склад та загальна тривалість захворювання в обох групах були однотиповими.

Було проведено зіставлення клінічних, біохімічних та біохімічних показників в обох групах в динаміці лікування.

Проведення клінічного нагляду та лабораторного обстеження дозволило встановити, що запропонований спосіб має суттєві переваги відносно способу-аналога.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика впливу запропонованого та відомого способу-аналога лікування на клінічні показники у хворих на ХВГС ($M \pm m$)

Клінічні показники	Групи хворих		P
	основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
Тривалість збереження (діб):			
- жовтяниці	6,0 \pm 0,2	10,5 \pm 0,3	<0,05
- потемніння сечі	5,4 \pm 0,3	12,0 \pm 0,4	<0,05
- субіктеричності склер	10,1 \pm 0,25	15,5 \pm 0,3	<0,05
- гепатомегалії	14,5 \pm 0,3	25,1 \pm 0,4	<0,01
- спленомегалії	10,7 \pm 0,25	24,1 \pm 0,4	<0,01
- загальної слабкості	10,1 \pm 0,3	20,1 \pm 0,5	<0,01
- нездужання	9,3 \pm 0,2	18,5 \pm 0,4	<0,01
- зниження апетиту	8,4 \pm 0,3	16,7 \pm 0,5	<0,01
- тяжкості у правому підребер'ї	6,7 \pm 0,2	14,2 \pm 0,3	<0,01
- зниження працездатності	10,0 \pm 0,3	21,2 \pm 0,5	<0,01
- чутливості краю печінки при пальпації	5,4 \pm 0,2	10,9 \pm 0,3	<0,01

З таблиці видно, що використання запропонованого способу лікування загострень ХВГС сприяє зниженню тривалості збереження жовтяниці в середньому на 4,5 \pm 0,2 дні, потемніння сечі - на 6,6 \pm 0,2 дні, субіктеричності склер - на 5,4 \pm 0,2 дні, гепатомегалії - на 10,6 \pm 0,3 дні, спленомегалії - на 13,4 \pm 0,35 дні, чутливості краю печінки при пальпації - на 5,5 \pm 0,2 дні ($P < 0,01$). Показово, що відносно групи хворих із загостренням ХВГС, яка лікувалася згідно зі способом-прототипом, тривалість збереження гепатомегалії скорочувалася в 1,73 рази, спленомегалії - в 2,25 рази, чутливість краю печінки при пальпації - в 2,0 рази.

Під впливом запропонованого способу лікування в основній групі, яка отримувала лікування згідно до розробленого нами способу, термін збереження загальної слабкості скорочувався на 10,0 \pm 0,4 дні, нездужання - на 9,2 \pm 0,2 дні, зниження апетиту - на 8,3 \pm 0,2 дні, тяжкості в правому підребер'ї - на 7,8 \pm 0,2 дні, зниження працездатності - на 11,2 \pm 0,2 дні. Отже, отримані дані свідчать про ефективність запропонованого способу лікування хворих із загостренням ХВГС, оскільки він сприяє прискоренню ліквідації клінічних проявів загострення та досягнення ремісії гепатиту С.

Вивчений також вплив запропонованого способу лікування та динаміку біохімічних показників у хворих із загостренням ХВГС. Отримані дані узагальнені в таблиці 2.

При проведенні спеціального біохімічного дослідження до початку лікування загострень ХВГС було встановлено, що мають місце однотипові зміни з боку вивчених показників, що характеризують СМІ (таблиця 1).

Таблиця 2

Рівень СМ до початку лікування загострень ХВГС, г/л ($M \pm m$)

Рівень СМ у сироватці крові (г/л)	Норма	Групи хворих		P_2
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
	0,52±0,02	2,29±0,05 $P_1 < 0,001$	2,25±0,05 $P_1 < 0,001$	>0,05

Як відображено у таблиці 2, концентрація СМ у сироватці крові була підвищена в основній групі хворих в середньому в 4,4 рази стосовно норми, в групі зіставлення - в 4,33 рази ($P < 0,001$), що про наявність у осіб, які знаходилися під наглядом, порушень метаболічного гомеостазу, що свідчать про наявність СМІ.

При аналізі біохімічних показників, що характеризують СМІ, було встановлено, що в основній групі пацієнтів, які лікувалися відповідно до відомого способу, відмічалася позитивна динаміка вивчених показників, причому в більшості випадків концентрація СМ нормалізувалася. У той же час у осіб групи зіставлення, які отримували лікування відповідно до заявленого способу-аналога, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво менше виражена (таблиця 3).

Таблиця 3

Рівень СМ після лікування загострень ХВГС, г/л ($M \pm m$)

Рівень СМ у сироватці крові (г/л)	Норма	Групи хворих		P_2
		основна (n=40)	зіставлення (n=38)	
	0,52±0,02	0,56±0,03 $P_1 > 0,05$	1,28±0,04 $P_1 < 0,001$	<0,001

Так, в динаміці лікування у осіб основної групи рівень СМ у сироватці крові знижувався в середньому в 4,09 рази, та при цьому досягав значення (0,56±0,03) г/л, що вірогідно від норми не відрізнялося. У осіб групи зіставлення, концентрація СМ у крові в динаміці лікування знизилася лише в 1,76 рази, але при цьому залишалася в середньому в 2,46 рази більше норми ($P < 0,001$) та в 2,29 рази вище ($P < 0,001$).

Комплексна оцінка всієї сукупності клініко-біохімічних показників дозволила встановити, що протягом 1 місяця повноцінна клініко-біохімічна ремісія ХВГС була досягнута у 37 (92,5±4 %) хворих основної групи, які отримували лікування відповідно до запропонованого способу, та у 18 (47,4±3,2 %) осіб у групі зіставлення ($P < 0,01$). Часткова ремісія з поліпшенням клініко-лабораторних показників була відмічена у останніх 3 (7,5±2,2 %) хворих основної групи та у 20 (52,6±2,8 %) осіб з групи зіставлення.

Проведення диспансерного обстеження протягом 2 років та більше дозволило встановити наступне. В основній групі з 40 пацієнтів, які знаходилися під наглядом весь цей термін, повноцінна тривала клініко-біохімічна ремісія з відсутністю загострень протягом 2 років та більше, мала місце у 35 (87,5±4,2 %) пацієнтів, у групі зіставлення повноцінна ремісія тривалістю 2 роки та більше мала місце лише у 14 (36,8±3,4 %) осіб групи зіставлення, тобто в 2,4 рази менше відносно загальної кількості хворих основної групи з досягнутої ремісії.

Умовний економічний ефект, пов'язаний з прискоренням досягнення стійкої тривалої клініко-біохімічної ремісії та підвищенням у зв'язку з цим працездатності хворих, складає 350 грн. на 1 хворого.

Отже, запропонований спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню досягнення стійкої тривалої клініко - біохімічної ремісії при загостренні ХВГС. Він не потребує дефіцитних, або дуже дорогих препаратів, і тому може бути рекомендований для поширеного застосування в умовах інфекційних відділень та лікарень при лікуванні загострень ХВГС.

Наведені дані можуть бути підкріплені такими конкретними прикладами використання запропонованого способу.

Приклад 1

Хвора С, 52 років, службовець, протягом останніх 4 років страждає на ХВГС, загострення відмічається переважно 2 рази на рік. Раніше отримувала лише патогенетичну терапію. Обстежена при черговому загостренні ХВГС. Скаржилася на загальну слабкість, нездужання,

помірний головний біль, зниження апетиту, тяжкість у правому підребер'ї, суттєве зменшення працездатності, потемніння сечі. При огляді: загальний стан хворої середньотяжкий, відмічається помірна жовтяниця склер, субіктеричність шкіри. Печінка збільшена, виступає на 3-4 см з-під краю реберної дуги, селезінка на 1-2 см в положенні на правому боці. Край печінки при пальпації чутливий.

Діагноз: Хронічний вірусний гепатит С у фазі загострення, середньо-тяжкий перебіг, підтверджений тривалістю захворювання (біля 4 років), наявністю в анамнезі 5-6 років тому оперативного втручання, переливання крові, наявністю на момент обстеження клінічної симптоматики загальнотоксичного та печінкового характеру, підвищення активності амінотрансфераз та зсувів інших функціональних проб печінки, а також виявлення методом ІФА в крові хворої anti-HCV Ig (G+M), при відсутності маркерів гепатитів А та В. При лабораторному дослідженні вміст СМ - 2,2 г/л.

Після уточнення діагнозу, хворій було призначено лікування згідно із запропонованим способом, яке включало введення рекомбінантного інтерферон-альфа-2в, індукторів ендогенного інтерферону, антиоксидантів, гепатопротекторних фітозасобів на основі артишоку колючого та додатково метаболічно активного препарату альфа-ліпон по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 18 діб поспіль.

Під впливом лікування загальний стан хворої суттєво покращився. Жовтяничність склер зникла на 5-ту добу від початку лікування, субіктеричність шкіри та склер - на 10-ту добу, сеча була світлою вже на 4-ту добу лікування. Загальна слабкість та нездужання ліквідувалися на 8-му добу від початку лікування, апетит з'явився на сьому добу, тяжкість у правому підребер'ї зникла на шосту добу. Чутливість краю печінки при пальпації ліквідувалася на п'яту добу, розміри печінки зменшилися на 14-ту добу від початку лікування, селезінки - на 10-ту добу. На десяту добу нормалізувалася працездатність хворої.

Повторне біохімічне обстеження після завершення лікування дозволило встановити нормалізацію біохімічних показників. Рівень СМ - 0,53 г/л. Таким чином, була досягнута повноцінна клініко-біохімічна ремісія ХВГС у хворої С. Диспансерний нагляд протягом 2 років дозволив встановити тривалість досягнутої ремісії. Рецидивів та загострень захворювання весь термін диспансерного обстеження не було, працездатність хворої збережена.

Приклад 2

Хворий А., 42 років, водій, хворіє на ХВГС протягом 5 років, загострення патологічного процесу відмічаються 1-2 рази на рік. Раніше отримував лише патогенетичну терапію. Обстежений при черговому загостренні ХВГС. Скаржився на загальну слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту, потемніння сечі, помірну жовтяницю шкіри та склер, зменшення працездатності, тяжкість в правому підребер'ї. При огляді встановлено наявність помірної жовтяниці шкіри та склер, гепатомегалія (+3-4 см), спленомегалія (+2 см), чутливість краю печінки при пальпації, потемніння сечі.

Діагноз: Хронічний вірусний гепатит С у фазі загострення, середньо-тяжкий перебіг, встановлено на підставі тривалості захворювання (біля 5 років), з наявністю в анамнезі переливання крові та курсових інфекцій 6 років тому, виявлення характерної клініко-біохімічної картини на момент обстеження, а також маркерів ВГС у крові хворого - anti-HCV Ig (G+M) методом ІФА при відсутності в крові хворого маркерів гепатитів А та В. При біохімічному обстеженні встановлено рівень СМ - 2,6 г/л.

Після уточнення діагнозу, хворому було призначено лікування відповідно до запропонованого способу, а саме рекомбінантний інтерферон-альфа-2в, індуктори ендогенного інтерферону, антиоксиданти, гепатопротекторні фітозасоби на основі артишоку колючого та додатково метаболічно активний препарат альфа-ліпон по 2 таблетці 3 рази на добу протягом 20 діб поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися. Жовтяниця зникла на шосту добу від початку лікування, субіктеричність склер - на десяту добу, потемніння сечі - на шосту добу, загальна слабкість та нездужання - на 10-ту добу лікування, тяжкість у правому підребер'ї - на 6-ту добу. Гепатомегалія ліквідувалася на 14-ту добу лікування, спленомегалія - на 10-ту добу, зниження працездатності - на 10-ту добу.

При повторному вивченні біохімічних показників на 30-ту добу з початку проведення лікування встановлена чітко виражена позитивна динаміка. Вміст СМ - 0,55 г/л.

Отже, була досягнута повноцінна клініко-біохімічна ремісія ХВГС у хворого А. Диспансерний нагляд протягом 2 років дозволив встановити тривалість досягнутої ремісії. Рецидивів та загострень захворювання весь термін диспансерного обстеження не було, працездатність хворого збережена.

Таким чином, запропонований спосіб має суттєві переваги щодо існуючого і може бути рекомендований для поширеного використання в практиці роботи інфекційних відділень та лікарень.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування загострень хронічного вірусного гепатиту С, що включає введення хворим рекомбінантного інтерферон-альфа-2в, індукторів ендogenous інтерферону, антиоксидантів, гепатопротекторних фітозасобів на основі артишоку колючого, який **відрізняється** тим, що
- 10 додатково вводять метаболічно активний препарат альфа-ліпон.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що альфа-ліпон вводять внутрішньо по 1-2 таблетки 2-3 рази на добу протягом 18-20 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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