



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **37551** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/606 (2008.01)
A61P 1/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ТА ХВОРОБУ КРОНА З АНЕМІЧНИМ СИНДРОМОМ

1

2

(21) u200810112

(22) 05.08.2008

(24) 25.11.2008

(46) 25.11.2008, Бюл.№ 22, 2008 р.

(72) ПІВТОРАК КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, UA,
СТАНІСЛАВЧУК МИКОЛА АДАМОВИЧ, UA

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, UA

(57) Спосіб диференційованого лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з анемічним синдромом, що полягає у пероральному прийомі месалазину по 0,5-1,0г 2-4 рази

на добу, який відрізняється тим, що хворі з залізодефіцитною анемією додатково приймають сульфат заліза 80мг 2-3 рази на добу та фолієву кислоту 5мг 2-3 рази на добу; хворим з анемією хронічного захворювання додатково підшкірно вводять еритропоетин-альфа 150ОД/кг на добу три рази на тиждень; хворі зі змішаною формою анемії додатково приймають сульфат заліза 80мг 2-3 рази на добу та фолієву кислоту 5мг 2-3 рази на добу та їм підшкірно вводять еритропоетин-альфа 150ОД/кг на добу три рази на тиждень.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до гастроентерології та може бути використана при лікуванні хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з анемічним синдромом.

Обидва захворювання: неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), мають досить широке розповсюдження серед людей працездатного віку, супроводжуються великою кількістю ускладнень і значною летальністю [Нейко Є.М. Патологія кишечника та підшлункової залози - актуальна проблема сучасної гастроентерології (огляд матеріалів XV з'їзду терапевтів України) /Є.М. Нейко, І.М. Шевчук, В.Я. Камінський //Галицький лікарський вісник, 2004, -Т.11, №3. - С.5-9]. У всьому світі, особливо в розвинутих країнах, запальні захворювання кишечника (ЗЗК) продовжують бути однією з важливих медико-соціальних проблем у зв'язку з тенденцією в останній час до агресивного перебігу захворювання, раннім розвитком ускладнень та інвалідності хворих. Визначена висока ймовірність малигнізації диспластично зміненої слизової оболонки товстої кишки при ЗЗК. За частотою захворюваності в Україні, як і в інших країнах Європи, переважає коло-ректальний рак, котрий характеризується тенденцією до поширення.

Значна частина хворих на ЗЗК (6.2%-73.7% випадків ХК) страждають від рецидивуючої анемії. Анемія має істотний вплив на якість життя хворих. Вона обумовлює ряд клінічних проявів, таких як

постійна втома, запаморочення, які відбиваються на загальному стані хворого і мають істотний вплив на перебіг захворювання.

Патогенез анемії на сьогодні до кінця не з'ясований. Механізми розвитку анемії при ЗЗК різноманітні та включають дефіцит заліза, недостатність вітамінів В 12 та фолієвої кислоти (через погіршення всмоктування в кишечнику та антагонізм фолієвої кислоти з препаратами базисної терапії ЗЗК, такими, як сульфасалазин, аміносаліцилова кислота), можливий аутоімунний гемоліз еритроцитів [Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases /C. Gasche, A. Berstad, R. Befrits et al. //Inflamm. Bowel Dis. -2007. -Vol.13 №12. - P.1545-1553].

Терапією вибору анемії є лікування основного хронічного захворювання, що зумовило розвиток анемії [Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease //Blood Rev. -2002; 16: 87-96].

Відомий спосіб лікування НВК та ХК за допомогою стероїдних гормонів, які активно впливають на водно-солевий, білковий, вуглеводний і жировий обмін. Фармакотерапевтична дія стероїдних препаратів при НВК та ХК обумовлена їх антиалергічними і протизапальними властивостями. Частіше застосовують стероїдні гормони для лікування важких і середньоважких форм ЗЗК і призначають за спеціальними схемами 30-60мг на добу (преднізолон) [Юхвидова Ж.М., Левитан М.Х.

(19) **UA** (11) **37551** (13) **U**

Неспецифический язвенный колит. -М.: Медицина, 1969. -С.175].

Стероїди забезпечують швидкий і надійний результат. Це найефективніший метод лікування, що гарантує поліпшення стану хворого протягом 6 тижнів, але доказова медицина не враховує тривалої перспективи. НВК та ХК продовжується не 6 тижнів, а все життя. Стало очевидним, що призначення стероїдів спричиняє за собою зміну перебігу захворювання. Принаймні третина хворих стають гормонально залежними. Застосування стероїдів може призводити до зниження імунітету, затримки в організмі натрію та прискорення виведення калію, що може підсилювати електrolітні розлади, викликані основним захворюванням, сприяє прогресу остеопорозу. Описано пригнічення функції наднирників, розвиток гіперглікемії, аж до виникнення діабету. Використання стероїдів може провокувати розвиток виразок травного каналу.

Відомий спосіб лікування НВК салазосульфамідами препаратами (сульфасалазин, салазопіридазин, салазодиметоксин), азопохідними сульфамідину і 5-аміносаліцилової кислоти застосований при легкому перебігу загострення, дистальному розташуванні процесу, відсутності вторинної інфекції. В цьому випадку лікування обмежують одним з салазосульфамідних препаратів, наприклад салазопіридазином, по 0,5г 6 разів на день протягом 2-х тижнів, а потім 4 рази на день до стійкого ефекту [Масевич Ц.Г. Неспецифический язвенный колит /Новые СПб. врач. новости. -1999. -N4. -С.15]. Недоліками цього способу лікування є токсичність салазосульфамідних препаратів, обумовлена присутністю в їх складі сульфамідину. Близько 75% сульфасалазину під дією бактеріальних азоредуктаз піддається розщепленню в товстій кишці на два компоненти - 5-аміносаліцилову кислоту (месалазин) і сульфонамідний компонент сульфамідин, який і викликає весь спектр побічних явищ сульфасалазина (від нудоти, блювання, свербіння, запаморочення, головного болю і алергічних реакцій до агранулоцитозу, лейкопенії та імпотенції). Частота побічних ефектів при застосуванні сульфасалазину досягає за деякими даними 55%, складаючи в середньому 20-25%. Після того, як було встановлено, що єдиним активним протизапальним компонентом сульфасалазину є месалазин, або 5-аміносаліцилова кислота, подальші перспективи в розробці ефективного засобу для лікування ЗЗК були пов'язані саме з цим препаратом.

Відомий спосіб лікування ЗЗК протизапальними засобами нестероїдного ряду, які складаються з однієї активної речовини, - 5-аміносаліцилова кислота (месалазин). Такі препарати (салофальк) не містять сульфамідину і, отже, позбавлені його побічних властивостей. Для лікування важких форм НВК застосовують салофальк і його аналоги у вигляді пігулок до 4-8 раз на добу (4г - перорально, 4г - ректально). При дистальних формах (проктит і проктосигмоїдит) використовують свічки і клізми [Ситкин С.И., Голофеевский В.Ю. Современные стандарты терапии воспалительных заболеваний кишечника //Сучасна гастроентерологія -2005. -№5 (25) -С.58-62].

Недоліками відомого способу лікування є зниження згортваності крові і підвищення кровоточивості, що за наявності значної ерозованої поверхні в кишці небажано, пригнічення резистентності до інфекцій, токсична дія на печінку і нирки.

Крім того, всі вищеперераховані способи лікування ЗЗК не враховують анемічний стан хворого.

При зниженні рівня заліза в сироватці крові необхідне включення в лікувальний комплекс препаратів заліза. В даний час запропоновані численні препарати як для застосування всередину, так і для внутрішньовенного і внутрішньом'язового введення. Препарати для введення всередину розділяють на монокомпонентні (ферроградумет, ферронал, залізне вино та ін.) і комбіновані (тардіферон, гинотардіферон, актиферрин, сорбіфер-дурулес, фенюльс, феррофол, ферровіт). До складу комбінованих препаратів, крім солей двовалентного заліза у вигляді сульфату, фумарату або глюконату, входять додаткові компоненти, зокрема, аскорбінова кислота, вітаміни, фолієва кислота, янтарна кислота та ін., сприяючи поліпшенню всмоктування заліза та захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту від подразнюючої дії заліза [Кушнір И.Э. Железодефицитное состояние в гастроэнтерологии: диагностика и подходы к терапии //Сучасна гастроентерологія. - 2002, №4 (10). -С.18-21].

У пацієнтів із запальною хворобою кишечника часто зустрічаються залізодефіцитна анемія та анемія хронічного захворювання. Не дивлячись на те що при анемії хронічного захворювання кровотворення характеризується недостатньою доступністю заліза, думки про доцільність терапії залізом цих хворих неоднозначні. Одним з аргументів проти такої терапії при анемії хронічного захворювання служить той факт, що мікроорганізми, які розмножуються, і пухлинні клітини використовують залізо для свого зростання. Крім того, терапія залізом в умовах тривалої імунної активації сприяє утворенню високотоксичних гідроксильних радикалів, які можуть викликати пошкодження тканин і приводити до ендотеліальної дисфункції, підвищуючи ризик серцево-судинних захворювань [Weinberg E.D. Iron loading and disease surveillance //Emerg. Infect. Dis. -1999. -Vol.5. -P.346-352].

У основу корисної моделі, покладено завдання шляхом диференційованого лікування в залежності від виду анемії забезпечити ліквідацію анемічного синдрому та запального процесу в кишці, що приведе до відновлення функціональних можливостей кишки і всього організму.

Вказане завдання досягається наступним чином: лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона проводиться диференційовано в залежності від виду анемічного синдрому, який ускладнює перебіг захворювання.

Суть способу полягає в тому, що хворим на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з залізодефіцитною анемією призначають перорально месалазин по 0,5-1,0г 2-4 рази на добу (салофальк, мезакол, салозинал) та додатково сульфат заліза 80мг 2-3 рази на добу та фолієву кислоту 5мг 2-3 рази на добу; хворим на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з анемією

єю хронічного захворювання призначають перорально месалазин по 0,5-1,0г 2-4 рази на добу (салофальк, мезакол, салозинал) та додатково підшкірно вводять еритропоетин-альфа 150ОД/кг на добу 3 рази в тиждень; хворим на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона зі змішаною формою анемії призначають перорально месалазин по 0,5-1,0г 2-4 рази на добу (салофальк, мезакол, салозинал) додатково приймають сульфат заліза 80мг 2-3 рази на добу та фолієву кислоту 5мг 2-3 рази на добу та підшкірно вводять еритропоетин-альфа 150ОД/кг на добу 3 рази в тиждень.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, що досягається, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Спосіб виконують наступним чином.

При встановленні діагнозу та дослідженні ступеня важкості у хворих на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона проводиться диференціальна діагностика для виявлення виду анемічного синдрому, який ускладнює перебіг захворювання. Хворому на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з залізодефіцитною анемією призначають перорально месалазин (приймають за півгодини до їжі, ковтають, не розжовуючи, і запивають водою) по 0,5-1,0г 2-4 рази на добу (салофальк, мезакол, салозинал) та додатково приймають сульфат заліза 80мг 2-3 рази на добу та фолієву кислоту 5мг 2-3 рази на добу (безпосередньо після прийому їжі); хворому на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона з анемією хронічного захворювання призначають перорально месалазин (приймають за півгодини до їжі, ковтають, не розжовуючи, і запивають водою) по 0,5-1,0г 2-4 рази на добу (салофальк, мезакол, салозинал) та додатково підшкірно вводять еритропоетин-альфа 150ОД/кг на добу 3 рази в тиждень (незалежно від прийому їжі); хворому на неспецифічний виразковий коліт та хворобу Крона зі змішаною формою анемії призначають перорально месалазин (приймають за півгодини до їжі, ковтають, не розжовуючи, і запивають водою) по 0,5-1,0г 2-4 рази на добу (або салофальк, мезакол, салозинал), додатково приймають сульфат заліза 80мг 2-3 рази на добу та фолієву кислоту 5мг 2-3 рази на добу (безпосередньо після прийому їжі) та підшкірно вводять еритропоетин-альфа 150ОД/кг на добу 3 рази в тиждень (незалежно від прийому їжі).

Замість препаратів сульфат заліза та фолієва кислота можна використовувати препарати тардиферон, актиферин, сорбіфер-дурулес, фенюльс.

Приклад виконання способу

Приклад 1.

Хвора А., 1965р.н., госпіталізована у гастроентерологічне відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова 26.07.2006р. з діагнозом: лівобічний НВК середньої важкості. З анамнезу - хворіє 7 років. Скаржиться на часті (5-6 раз на добу) рідкі випорожнення з домішками крові і слизу, болі в лівій клубовій області, бурчання та здуття живота, нудоту, блювоту, температуру тіла до 38 градусів, виражену слабкість. Об'єктивно: стан хворої середньої тяжкості, виснажена, астеничної статури, шкірні покриви бліді, тургор їх дещо

понижений. Визначається різка болючість і бурчання в проекції поперечно-ободової і сигмоподібної кишки. За результатами колоноскопії: в прямій, сигмоподібній і низхідній ободовій кишці виявлені множинні ерозії та виразки, що контактно кровоточать, місцями прикриті фібрином і слизом.

Клінічний аналіз крові показав анемію: еритроцити $3,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 90г/л і лейкопенію: лейкоцити $3,9 \times 10^9/л$, ШОЕ-32мм/год., тромбоцити $230 \times 10^9/л$; лейкоцитарна формула: еозинофіли 1%, палочкоядерні нейтрофіли 11%, сегментоядерні нейтрофіли 68%, лімфоцити 18%, моноцити 2%. Біохімічний аналіз показав: загальний білок 62г/л, білірубін загальний 16,5мкм/л, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) 0,36ммоль/год/л, аланінамінотрансфераза (АлАТ) 0,45ммоль/год/л. Залізо сироватки 6,7мкмоль/л; загальна залізо зв'язуюча здатність плазми крові (ЗЗЗП) дорівнювала 72,8мкмоль/л; феритин - 10,4нг/мл, рівень розчинних трансферинових рецепторів становив 6,2мг/л. У хворої діагностовано залізодефіцитну анемію.

Хворій А. призначено лікування згідно способу, що заявляється. Хвора приймала Салофальк по 1,0г чотири рази на добу та додатково препарат тардиферон по 1 драже два рази на добу та фолієву кислоту 5мг два рази на добу.

Вже на 16 день лікування частота випорожнень зменшилась до 2 разів на добу, без домішок крові, нормалізувалася температура тіла. На 30-й день лікування - частота випорожнень - 1-2 рази на день, без домішок крові, припинилися здуття та болі по ходу кишечника. При колоноскопії - слизова оболонка на ділянці 12см. блідо-рожевого кольору, помірно набрякла, судинний малюнок збережений. Більш проксимально слизова оболонка місцями помірно гіперемована, трохи набрякла. На 40-й день відновилася маса тіла, припинилися здуття та болі за ходом товстої кишки. За даними колоноскопії ерозії і виразки епітелізувались, визначалася осередкова гіперемія слизової оболонки зі згладженим судинним малюнком.

11.09.06р. у загальному аналізі крові: еритроцити $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 116г/л; лейкоцити $4,9 \times 10^9/л$, ШОЕ - 12 мм/год., загальний білок 65г/л. Залізо сироватки 13,7мкмоль/л; феритин - 18,3нг/мл. Хвора переведена на диспансерне спостереження.

Приклад 2.

Хворий М., 1965р.н., госпіталізований у гастроентерологічне відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова 15.07.2006р. з діагнозом: лівобічний НВК середньої важкості. Хворіє 2 роки. Скаржився на втрату 10кг ваги, часті випорожнення до 9 разів на добу, тенезми, субфебрильну температуру з періодичними підйомами до фебрильних цифр, загальну слабкість, головні болі. Відзначав болі в суглобах, перебої в роботі серця, тяжкість і болі в правому підбер'ї. При колоноскопичному дослідженні виявлені множинні виразки і ерозії, що покривають всю поверхню товстої кишки, місцями покриті гнійним нальотом, переміжні з ділянками різко гіперемованої слизової оболонки без судинного малюнка. Клінічний аналіз крові показав анемію: еритроцити $2,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 82г/л; лейкоцити $5,21 \times 10^9/л$, ШОЕ -

30мм/год, тромбоцити 254×10^9 /л; лейкоцитарна формула: еозинофіли 4%, палочкоядерні нейтрофіли 9%, сегментоядерні нейтрофіли 67%, лімфоцити 18%, моноцити 2%. Біохімічний аналіз показав: загальний білок 60г/л, білірубін загальний 18,3мкм/л, АсАТ 0,33ммоль/год/л, АлАТ 0,42ммоль/год/л. Залізо сироватки 9,7мкмоль/л; ЗЗЗП дорівнювала 35,7мкмоль/л; феритин - 87,3нг/мл, рівень розчинних трансферинових рецепторів становив 1,8мг/л. У хворого діагностовано анемію хронічного захворювання.

Хворому М. призначено лікування згідно способу, що заявляється. Хворий приймав Салюфальк по 1,0г 4 рази на добу та підшкірно еритропоетин-альфа 9300ОД на добу 3 рази в тиждень.

На 20-й день терапії у хворого М. встановився стілець 1 - 2 рази на день, без домішок крові. Через 30 діб хворому М. провели контрольне обстеження. Він додав у вазі 9,7кг, скарг не пред'являв. При колоноскопичному дослідженні виявлена осередкова гіперемія слизової оболонки зі згладженим судинним малюнком, ерозії та виразки відсутні.

18.08.06р. зроблений загальний аналіз крові: еритроцити $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 124г/л; лейкоцити $4,9 \times 10^9$ /л, ШОЕ-9мм/год., загальний білок 64г/л. Залізо сироватки 14,5мкмоль/л; феритин - 68,2нг/мл. Дані контрольних клінічного, біохімічного аналізів показали поліпшення стану хворого. Хворий М. знаходиться під диспансерним спостереженням.

Приклад 3.

Хворий М., 1950р.н., госпіталізований у гастроентерологічне відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова 10.03.2006р. з діагнозом хвороба Крона, анемія змішаного типу: анемія хронічного захворювання та залізодефіцитна анемія. Скаржився на бурчання, здуття, переймоподібні болі в животі, особливо після їжі. Спостерігаються різкі болі в правій клубовій області. Періодично спостерігається нестійкий стілець, іноді до 2-3 разів на добу, підвищена температура тіла до 38 градусів. При ентерографії: нерівномірність просвіту кишки на обмеженому протязі, незначна ригідність стінок, нерівність, місцями нечіт-

кість їх контурів, складки слизової оболонки потовщені, втрачають звичайну спрямованість; поздовжні і поперечні щілиноподібні виразки на окремих ділянках створюють нерівномірно комірчасту структуру внутрішньої поверхні кишки; еластичність і перистальтична активність стінок зберігаються. Клінічний аналіз крові показав анемію: еритроцити $2,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 76г/л; лейкоцити $8,75 \times 10^9$ /л, ШОЕ - 32мм/год., тромбоцити 256×10^9 /л; лейкоцитарна формула: еозинофіли 4%, палочкоядерні нейтрофіли 7%, сегментоядерні нейтрофіли 57%, лімфоцити 24%, моноцити 8%.

Біохімічний аналіз крові показав: загальний білок 57г/л, білірубін загальний 12,4мкм/л, АсАТ 0,36ммоль/год/л, АлАТ 0,52ммоль/год/л. Залізо сироватки 6,2мкмоль/л; ЗЗЗП дорівнювала 68,1мкмоль/л; феритин - 68,7нг/мл, рівень розчинних трансферинових рецепторів становив 5,1мг/л. У хворого діагностовано анемію хронічного захворювання та залізодефіцитну анемію.

Хворому М. призначено лікування згідно способу, що заявляється. Хворий приймав Салюфальк по 1,0г три рази на добу та підшкірно отримувал еритропоетин-альфа 8850ОД на добу три рази в тиждень, а також препарат тардиферон по 1 драже два рази на добу та фолієву кислоту 5мг два рази на добу.

На 18-й день терапії у хворого М. встановився стілець 1-2 рази на день, болів, бурчання та здуття живота не відмічалось. Він додав у вазі 6,4кг, скарг не пред'являв. Через 30 діб хворий М. має випорожнення один раз на добу оформлений без патологічних домішок.

По закінченню лікування провели контрольне обстеження. Зроблений загальний аналіз крові: еритроцити $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 118г/л; лейкоцити 6,4тис., ШОЕ - 12мм/год., загальний білок 64г/л, білірубін загальний 18,5мкм/л. Залізо сироватки 12,5мкмоль/л; феритин - 48,4нг/мл. Дані контрольних клінічного, біохімічного аналізів показали поліпшення стану хворого. Хворий М. знаходиться під диспансерним спостереженням.