



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58765 (13) U
(51) МПК
A61K 31/36 (2006.01)
A61K 36/79 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ

1

2

(21) u201011444
(22) 27.09.2010
(24) 26.04.2011
(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.
(72) ХУХЛІНА ОКСАНА СВЯТОСЛАВІВНА, СЛИВКА НАТАЛІЯ ОЛЕКСІВНА
(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ
(57) Спосіб лікування хронічного алкогольного стеатогепатиту шляхом призначення гепатопротекторного лікування, який відрізняється тим, що гепатопротектор синтетичного походження біциклол призначають як монотерапію по 25 мг (1 таб.) тричі на день упродовж 30-ти днів, що підвищує ефективність лікування шляхом усунення ендотеліальної дисфункції, нормалізації ліпідного обміну, гальмування процесів фіброгенезу у печінковій тканині.

кторного лікування, який відрізняється тим, що гепатопротектор синтетичного походження біциклол призначають як монотерапію по 25 мг (1 таб.) тричі на день упродовж 30-ти днів, що підвищує ефективність лікування шляхом усунення ендотеліальної дисфункції, нормалізації ліпідного обміну, гальмування процесів фіброгенезу у печінковій тканині.

Корисна модель відноситься до галузі медицини і може бути використана у гастроентерології, терапії та інших галузях клінічної медицини для лікування хронічного алкогольного гепатиту.

Хронічний алкогольний стеатогепатит (ХАСГ) за останніми даними літературних джерел займає четверте місце за поширеністю серед усіх етіологічних форм хронічних гепатитів і заслуговує на особливу увагу у зв'язку із великою частотою ускладнень та смертності.

Новітнє уявлення про патогенез ХАСГ виявляє суттєві недоліки у існуючому терапевтичному арсеналі: до теперішнього часу у таких пацієнтів не віднайдено важелів для гальмування процесу фіброзоутворення в печінці, а також для корекції ліпідного обміну та ендотеліальної дисфункції.

Відомим способом лікування ХАСГ [Гудивок Я.С. Тіотриазолін: клініко-патогенетична активність при ураженнях печінки / Я. Гудивок // Вісник фармакології та фармації. - 2005. - №7, с. 7-9] є використання базисної терапії із включенням у комплекс лікування синтетичного гепатопротектора "Тіотриазолін" (АТ "Галичфарм", м. Львів, Україна, номер реєстраційного посвідчення UA/2931/01/01) по 1 таблетці (0,1 мг) тричі на день упродовж 20-30 днів. Недоліком цього способу є сповільнена фармакологічна дія і низька клінічна ефективність при використанні його у якості монотерапії, що вимагає обов'язкового призначення його у складі багатокomпонентної базисної терапії (дезінтоксикаційні, жовчогінні, фосфоліпідні та ліпосомальні препара-

ти). Така схема лікування є громіздкою, затратною, а крім того, ускладнює прогнозування і оцінку взаємодії кількох одночасно призначених лікарських засобів і створює умови для потенціювання побічних дій. Спектр позитивних ефектів тіотриазоліну не охоплює усіх ланок патогенезу ХАСГ, так у цього препарату відсутні антифібротича та ендотеліопротекторна дії, сумнівним є його активність по відношенню до гіперферментемії, гіпербілірубінемії та дисліпідемії, що не дозволяє досягнути адекватного функціонального балансу ендотелію, нормалізації ліпідного обміну, протизапального ефекту, регресії фібротичних змін, покращення детоксикаційної функції печінки.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки. Необхідність удосконалення способів лікування ХАСГ диктується новітніми уявленнями про патогенез цього захворювання, у розрізі яких стають помітними суттєві недоліки у існуючому терапевтичному арсеналі: до теперішнього часу у таких пацієнтів не віднайдено важелів для корекції ендотеліальної дисфункції, ліпідного обміну та гальмування процесу фіброзоутворення у печінковій тканині, а отже, і для запобігання розвитку такого грізного ускладнення як цироз печінки.

Задачею корисної моделі є підвищення ефективності лікування ХАСГ та розширення арсеналу сучасних гепатопротекторних засобів.

Розроблений спосіб дозволяє досягнути підвищення ефективності лікування ХАСГ, нормалізації ліпідного обміну, гальмування фіброгенезу,

(19) UA (11) 58765 (13) U

корекції ендотеліальної дисфункції, покращення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки у таких пацієнтів.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу лікування ХАСГ шляхом використання препарату біциклол, який володіє здатністю нормалізувати ліпідний обмін та запобігати накопиченню триацилгліцеролів у гепатоцитах, а також характеризується гепатопротекторними, ендотеліопротекторними, антиоксидантними та антифібротичними властивостями.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі лікування ХАСГ, згідно з корисною моделлю,

біциклол призначається у якості монотерапії терміном упродовж одного місяця.

Суть корисної моделі - у застосуванні нового синтетичного гепатопротектора «Біциклол» (Beijing Union Pharmaceutical Factory", Китай, номер реєстраційного посвідчення UA/1736/01/01 від 27.08.04, таблетки по 25 мг №18) із антиоксидантними, анаболічними, регенераторними, імунomodуючими, ліполітичними, ендотеліопротекторними та антифібротичними властивостями для лікування ХАСГ.

Спільними ознаками між найближчим аналогом та способом, що заявляється, є використання препаратів із групи гепатопротекторів синтетичного походження для лікування ХАСГ (табл.).

Таблиця

Порівняння найближчого аналога та способу, що заявляється

Критерії	Спосіб, що заявляється (кількість випадків, %)	Найближчий аналог (кількість випадків, %)
Зменшення проявів астеничного синдрому	90%	65%
Зменшення гепатомегалії	89%	57%
Зменшення проявів больового синдрому	76%	32%
Покращення показників функціонального стану печінки	96%	62%
Зменшення проявів ендотеліальної дисфункції	91%	-
Оптимізація ліпідного обміну	77%	12%
Гальмування процесів фіброгенезу	83%	-
Активація процесів фібринолізу	81%	-
Зменшення важкості ускладнень	45%	14%
Покращення ефективності лікування	95%	63%

Відмінність корисної моделі від найближчого аналога полягає у тому, що у якості гепатопротектора використовується новий препарат синтетичного походження біциклол, який володіє значно більшим переліком позитивних властивостей і, на відміну від аналога, може використовуватись для лікування ХАСГ у якості монотерапії.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Біциклол (хімічна назва - 4,4'-диметокси-5,6,5',6'-біс(метилendioкси)-2-гідроксиметил-2'-метоксикарбонілбіфеніл), абсолютно новий синтетичний препарат із унікальними властивостями, обумовленими основними механізмами його дії. Гепапротекторні властивості біциклолу визначаються його здатністю підтримання плинності мембран гепатоцитів клінічно проявляється нормалізацією підвищеної активності трансаміназ та покращенням детоксикаційної функції печінки (підвищення активності ГГТ і зниження концентрації сироваткового малонового альдегіду). Протекція мітохондріальних мембран індукує активність алкогольдегідрогенази та прискорює метаболізм етанолу та ацетальдегіду. Здатність біциклолу захищати ядерну ДНК від фрагментації регулює експресію генів, відповідальних за клітинний цикл, синтез білка, енергетичний метаболізм, внутрішню імунну регуляцію, апоптоз; покращує білковосинтетичну функцію печінки. Біциклол володіє також здатністю до зменшення запальної активності в паренхімі печінки шляхом покращення клітинної кооперації та нормалізації співвідношення субпо-

пуляції Т-лімфоцитів, підвищення синтезу ендогенного інтерферону та зниження продукції прозапальних цитокінів. Ендогенний інтерферон, в свою чергу, є потужним стимулятором іNOS, зростання активності якої створює передумови для оптимізації функції ендотелію, покращення процесів мікроциркуляції та редукції гіпоксії. Інтерферогенна дія біциклолу обумовлює також його ліполітичний ефект, оскільки інтерферони стимулюють метаболізм в цілому та активність триацилгліцеролліпаз у печінці зокрема. Завдяки пригніченню утворення медіаторів фіброгенезу: TNF- α , TGF- β 1, продуктів ліпідної пероксидації (ЛПО) та апоптозу гепатоцитів здійснюється унікальна антифібротична дія біциклолу. Гальмування ЛПО та зв'язування вільних радикалів становить основу антиоксидантної дії біциклолу і значно кумулює усі інші його позитивні ефекти. Таким чином, біциклол впливає практично на всі ланки патогенезу хронічного алкогольного гепатиту, здійснюючи антиоксидантну, анаболічну, регенераторну, імунomodуючу, ліполітичну, ендотеліопротекторну та антифібротичну дію.

Визначення термінів:

Ендотеліальна дисфункція - порушення балансу між ендотеліязалежними вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами, що обумовлене неможливістю нормального функціонування ендотелію в умовах запалення і призводить до вазоконстрикції із подальшим порушенням кровопостачання тканин та розвитком гіпоксії.

Фіброз - патологічне розростання волокнистої сполучної тканини у паренхімі печінки внаслідок впливу хронічного запалення та порушення печінкового кровотоку.

Хронічний алкогольний стеатогепатит - це дифузний запальний та обмінно-дистрофічний процес у печінці, що розвивається на фоні зловживання алкоголем, триває більше 6 місяців та характеризується жировою дистрофією гепатоцитів та фіброзуванням печінки при збереженні її архітектоники.

Гепатопротектори - це група лікарських засобів, дія яких спрямована на відновлення гомеостазу в печінці, підвищення стійкості органу до дії патогенних факторів, нормалізацію функціональної активності та стимуляцію репаративно-регенераторних процесів у печінці.

Спосіб лікування ХАСГ здійснюється наступним чином: після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу ХАСГ визначається наявність розладів функцій печінки, ендотеліальної дисфункції, порушень ліпідного обміну, активність процесів фіброгенезу та фібринолізу.

Порушення функцій печінки та ліпідного обміну верифікується шляхом визначення рівня загального білірубину, загального холестеролу та триацилгліцеролів (ТАГ) у плазмі крові, а також визначення активності печінкових трансаміназ (АлАт, АсАт) та проведення осадових проб (тимолова проба) за загальноприйнятими біохімічними методиками.

Наявність ендотеліальної дисфункції (ЕД) оцінюється за вмістом у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) (з реактивом Гріса), змінами антикоагулянтної та фібринолітичної активності ендотелію (сумарна (СФА), неферментативна (НФА) та ферментативна фібринолітична активність (ФА) та рівнем антитромбіну III (АТ-III) за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd".

Активність процесів фіброгенезу та фібринолізу оцінювалась за рівнем фібриногену плазми крові, показниками інтенсивності синтезу колагену (сіалові кислоти (СК), білковозв'язаний оксипролін (БЗОП)) та за показниками інтенсивності колагенлізу (інтенсивність лізису азоколу, вільний оксипролін (ВОП)) за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd".

У переважної більшості хворих на ХАСГ до лікування визначається помірне підвищення рівня загального білірубину, фібриногену, загального холестеролу та ТАГ у плазмі крові, значне підвищення активності печінкових трансаміназ (АлАт, АсАт) та показників тимолової проби; зниження рівня NO (що свідчить про зниження вазодилатуючої активності судинного ендотелію та про погіршення стану печінкової гемодинаміки), зниження вмісту у крові АТ-III, зниження СФА та ФФА, зростання рівня БЗОП, СК, зниження рівня ВОП та інтенсивності лізису азоколу (тобто посилення процесів фіброгенезу та зниження активності фібринолізу у печінковій тканині).

Для покращення функцій печінки, відновлення ендотеліального балансу, корекції ліпідного обміну та регресії фібротичних процесів хворим на ХАСГ призначається препарат Біциклол у дозі

75 мг/добу (2 таблетки по 12,5 мг тричі на день) упродовж 30-ти днів у якості монотерапії.

Суть способу пояснюється наступним прикладом.

Обстежено дві групи хворих на ХАСГ у динаміці лікування: перша група (основна) у кількості 30 чол., та друга група (контрольна) у кількості 30 чол., співставних за віком, статтю та середньою тривалістю захворювання. Після верифікації діагнозу хворим основної групи призначалося лікування біциклолом у дозі 75 мг/добу (2 таблетки по 12,5 мг тричі на день) упродовж 30-ти днів у якості монотерапії. Хворим контрольної групи проводилась монотерапія тіотразоліном у дозі 0,3 мг/добу (1 таблетка по 0,1 мг тричі на день) упродовж 1-го місяця. У хворих обох груп проводилась оцінка клінічних проявів захворювання, показників функціонального стану печінки, ЕД, ліпідного обміну, активності процесів фіброгенезу та фібринолізу до лікування та через 1 місяць після лікування. При аналізі стану хворих у динаміці лікування у основній групі було відмічено зменшення проявів астеничного (із 5 балів до 3 балів) та больового синдромів (із 5 балів до 2 балів) (тоді як у контрольній групі - лише із 5 до 4 балів та із 5 до 3 балів відповідно ($p < 0,05$)), вертикальний розмір печінки (за даними УЗО) у пацієнтів основної групи після лікування зменшився в середньому на $3,24 \pm 1,32$ мм, а у пацієнтів контрольної групи - тільки на $1,65 \pm 0,89$ мм ($p < 0,05$). Також у пацієнтів основної групи було відмічено більш суттєве покращення показників функціонального стану печінки, ніж у контрольній групі: зниження трансаміназ у 2,5 рази (у контрольній групі - у 1,5 рази ($p < 0,05$)), та зниження тимолової проби на $4,53 \pm 0,74$ (у контрольній групі - на $2,41 \pm 0,82$ ($p < 0,05$)). Після лікування у пацієнтів основної групи показники функціональної активності ендотелію наближались до норми, тоді як у контрольній групі підвищення вмісту NO у динаміці лікування спостерігалось лише на 23,5%, зростання вмісту АТ-III - на 11,2%, СФА - на 4,8%. Про нормалізацію ліпідного обміну після лікування у пацієнтів основної групи свідчило зниження кількості загального холестеролу на 81,44%, зниження вмісту ТАГ на 79,53%, тоді як у контрольній групі - лише на 15,64% та на 10,52% відповідно. У пацієнтів контрольної групи спостерігалась тенденція до посилення процесів фібринолізу, проте різниця показників до початку та після лікування не досягла рівня статистичної значимості ($p > 0,05$), показники фіброгенезу залишались практично незмінними у динаміці, у той час як основна група продемонструвала значну фібротичну ефективність проведеного лікування (зростання рівня ВОП на 76,31% ($p < 0,05$) та зростання інтенсивності лізису азоколу на 68,53% ($p < 0,05$)) а також здатність до гальмування фіброгенезу (зниження рівня БЗОП та СК на 43,31% та на 77,58% відповідно ($p < 0,05$)).

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити прогресування фібротичних змін печінкової тканини та покращити функціональну здатність гепатоцитів шляхом нормалізації роботи ендотеліальних систем та корекції ліпідного обміну. У порівнянні з найближчим аналогом,

спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного усунення ендотеліальної дисфункції та нормалізації ліпідного обміну, гальмування процесів фібро-

генезу і, таким чином, запобігає прогресуванню ХАСГ та розвитку цирозу печінки.