

(19) **KG** (11) **1108** (13) **C1** (46) 29.11.2008ГОСУДАРСТВЕННАЯ ПАТЕНТНАЯ СЛУЖБА
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ(51) *A61K 31/00* (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ****к патенту Кыргызской Республики под ответственность заявителя (владельца)**

(21) 20060007.1

(22) 30.01.2006

(46) 29.11.2008, Бюл. №11

(76) Мамасаидов А.Т., Тажибаева Ф.Р. (KG)

(56) Кликман Р. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. – М.: Практика, Т. 5, 2005. – С. 1098

(54) Способ лечения неспецифического язвенного колита

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к внутренним болезням, в частности к гастроэнтерологии. Задача изобретения заключается в повышении эффективности лечения НЯК. Задача достигается в способе лечения неспецифического язвенного колита путем введения в организм лекарственного препарата, где в качестве лекарственного препарата используют проспидин в режиме пульс-терапии по 500 мг в сутки один раз в пять дней, от трех до шести инъекций и один раз в месяц в качестве поддерживающей терапии. Предложенный способ лечения неспецифического язвенного колита обладает высокой клинической эффективностью, более ранним наступлением клинического эффекта, уменьшением суточной потребности в гормонах, снимает прогрессирование, вызывает ремиссию и характеризуется малым процентом побочных эффектов. Данный способ лечения неспецифического язвенного колита может быть предложен наряду с традиционными способами лечения. 1 н. п. ф., 4 табл., 1 пр.

Изобретение относится к медицине, а именно к внутренним болезням, в частности к гастроэнтерологии.

В качестве основного средства в лечении больных неспецифического язвенного колита (НЯК) используют азатиоприн (гетероциклическое производное 6-меркаптопурина). Азатиоприн уменьшает вероятность рецидивов НЯК и дает возможность снизить дозы преднизолона у больных, вынужденных его принимать [Кликман Р. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. – М.: Практика, Т. 5, 2005. – С. 1098].

Имеются сообщения о хорошем эффекте азатиоприна при лечении больных НЯК, осложненных свищами и другими перианальными осложнениями.

Также имеются сообщения, что больные получавшие азатиоприн, не чувствовали себя лучше, чем пациенты, получавшие плацебо. При этом желательно регулярно повторять анализы крови и внимательно наблюдать за больным, чтобы не пропустить начинающуюся инфекцию.

Задача изобретения заключается в повышении эффективности лечения НЯК.

Задача достигается в способе лечения неспецифического язвенного колита путем введения в организм лекарственного препарата, где в качестве лекарственного препарата используют проспидин в режиме пульс-терапии по 500 мг в сутки один раз в пять дней, от трех до шести инъекций и один раз в месяц в качестве поддерживающей терапии.

(19) **KG** (11) **1108** (13) **C1** (46) 29.11.2008

Проспидин – цитостатик алкилирующего ряда, с выраженным противовоспалительным действием, который расширил круг его применения (Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 2004. – Т. 2, – С. 440-441).

Предложенный нами способ лечения НЯК заключается в применении проспицина в режиме пульс-терапии, который осуществляется следующим образом.

Проспидин применяют в режиме пульс-терапии с началом лечения в стационаре после тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования, которое позволяет активно выявлять общие противопоказания к применению препарата. После пробной дозы препарата 50 мг, растворенного в физиологическом растворе, введенном внутримышечно для выявления индивидуальной переносимости, проспидин назначают 500 мг/сут внутривенно капельно, медленно с добавлением на 200 мл 5% раствора глюкозы 1 раз в 5 дней (лечебная доза).

На стационарном этапе лечения больные получают 3-5 введений проспицина до клинического улучшения. В дальнейшем проспидин назначают в дозе 500мг/сут внутривенно капельно 1 раз в месяц в течение 3-6-12 месяцев. Клинико-лабораторные исследования проводили перед началом лечения в условиях стационара, в конце стационарного этапа терапии (в среднем через 3 недели от начала лечения) и через 3 месяца лечения в амбулаторных условиях.

Сравнительные исследования:

Основные сравнительные исследования проводили у больных НЯК во время их стационарного лечения на фоне выраженных клинико-инструментальных признаков заболевания и через 3 месяца от начала лечения.

Кодом рандомизации больные были разделены на 3 группы:

Первая группа больных (18 пациентов) получала пульс-терапию проспидином: 500 мг/сут 1 раз в 5 дней (лечебная доза), 3-6 введений на стационарном этапе. Затем 500 мг 1 раз в месяц (поддерживающая доза) в течение 3 месяцев.

Вторая группа больных (12 пациентов) принимала сульфасалазин внутрь в терапевтической дозе от 4 до 6 грамма в сутки.

Третья группа больных (11 пациентов) принимала азатиоприн 50 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, одним-двумя курсами, с интервалом между курсами 7 дней.

Для оценки эффективности использовали общепринятые клинические и инструментальные показатели активности болезни. Выраженность клинического эффекта оценивали по следующим критериям:

- значительное улучшение – отсутствие обострения и прогрессирования в процессе лечения;
- уменьшение диарейного синдрома и наличия крови в кале на 50% и более;
- исчезновение язв и эрозий при ректороманоскопическом (РМС) исследовании;
- снижение дозы гормонов на 50%;
- уменьшение вздутия и урчания в животе на 30%.

В процессе терапии под влиянием трех препаратов была отмечена динамика клинических показателей, отражающих выраженность диарейного синдрома, происходило уменьшение болей, вздутия и урчания в животе, исчезновение крови, гноя и слизи в кале (табл. 1). Рассматривая динамику этих показателей по времени можно отметить различные сроки появления клинического эффекта. При применении проспицина положительная динамика клинических показателей наступала на 1-2 недели раньше, чем при сульфасалазине и азатиоприне, что выявилось уже на стационарном этапе терапии и в сроки 3-х месячного амбулаторного курса.

Применение проспицина, сульфасалазина и азатиоприна оказало положительное влияние и на гормонозависимость у больных НЯК (табл. 2). Удалось снизить суточную потребность в стероидах на 10-30% у четверти больных получавших проспидин, у 2 больных получавших сульфасалазин и у 1-го больного принимавшего азатиоприн. Уменьшение суточной потребности в стероидах на 50% было отмечено еще у трети больных первой группы, и у 1-го больного второй группы, чего не наблюдалось у больных третьей группы. У 2-х больных первой группы, принимавших небольшие дозы стероидов были полностью их отменены. Отмена стероидов во второй и третьей группах больных не отмечалось.

При оценке общих результатов лечения (табл. 3) выявлено преимущество проспицина на более ранних этапах наблюдения (стационарный этап, через 1-3 месяца лечения) по показателям отражающих улучшение и значительное улучшение. В таблице 3 приведена общая оценка эффективности пульс-терапии проспидином, сульфасалазина и азатиоприна у больных НЯК. Наблюда-

ния показали, что к концу 3-х месячного лечения улучшение и значительное улучшение достигнуто у 88.9% больных получавших проспидин, у 58.3% больных, получавших сульфасалазин, и у 63.6% больных принимавших азатиоприн; отсутствие эффекта у 11.1%, 16.7% и 18.2% больных, соответственно. В первой группе, у больных получавших пульс-терапию проспидином, ухудшения состояния не наблюдалось, во второй группе больных, принимавших сульфасалазин, были ухудшения состояния в виде увеличения частоты диареи, увеличения количества крови в кале у 3-х больных, что составило 25.0%, в третьей группе больных ухудшение состояния было у 2 больных, что составило 18.2%.

Характер и тяжесть побочных эффектов показаны в таблице 4. У больных, получавших пульс-терапию проспидином, возникали побочные действия со стороны нервной системы (парестезии, повышенная чувствительность к холоду, приливы к лицу), реже наблюдался цистит и дизурические явления без изменения в анализах мочи. Все эти побочные действия были доброкачественными, преходящими и не требовали отмены препарата. Только в одном случае была отмена препарата в связи с тем, что у 1 больной через 3 месяца развился цистит с выраженными дизурическими явлениями.

У больных, принимавших сульфасалазин, были отмечены побочные эффекты: головная боль, головокружение, диспепсия: тошнота, рвота, снижение аппетита; лекарственный гепатит, окрашивание мочи в оранжево-желтый цвет, лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции.

У больных принимавших азатиоприн, отмечены побочные действия, такие как тошнота, потеря аппетита, головные боли, головокружения, геморрагический цистит, протеинурия (до 0.6 г/л), лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Примеры реализации способа:

Пример 1.

Больная М., 24 лет. Поступила 25 октября 2005 с жалобами на частый стул (до 15 раз в сутки), с примесью кровянистой слизи и постоянные боли в подвздошной области, выделение кровянисто-гнойной жидкости без каловых масс. Считает себя больной с декабря 2003 года, когда впервые заметила в кале кровь. Лечилась сульфаниламидными препаратами и антибиотиками, но особого эффекта не отмечает.

Объективно: состояние больной тяжелое. Больная пониженного питания, адинамичная. Кожные покровы бледные, сухие. В легких несколько жестковатое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушенные ритмичные, пульс – 98 в мин, А/Д 90/60 мм.рт.ст. Язык обложен, суховат. Живот при пальпации мягкий, болезненность по ходу толстой кишки, особенно в сигмовидной кишке. Печень увеличена, слегка болезненная.

Лабораторно: анализ крови: гемоглобин – 31 г/л, эритроциты – 2 млн., лейкоциты – 8.9 тыс, э – 5%, п – 7%, с – 56%, лимф – 26%, мон – 6%, СОЭ – 25 мм/ч, резкий анизоцитоз и пойкилоцитоз, общий белок 51.7 г/л. РМС – значительное сужение прямой и сигмовидной кишки, слизистая оболочка имеет вид сплошной трофической язвы, кровоточащей при дотрагивании до нее краем ректоскопа. В сигмовидной кишке между изъязвлениями наблюдались довольно большие полипозные разрастания (псевдополипы). Рентгенологически было обнаружено сужение толстой кишки, отсутствие гаустрации, множество мелких ниш, и не резко выраженный псевдополипоз.

Поставлен диагноз: Неспецифический язвенный колит, тяжелое течение, тотальный, высокой степени активности.

Лечение: 1) диета, стол № 4, 2) белковые препараты 3) переливание крови и кровезаменителей 4) мезим-форте по 1 др. 3 раза в день. Больной была проведена пульс-терапия проспидином 500 мг/сут 1 раз в 5 дней 4 введения на стационарном этапе лечения, затем 500 мг 1 раз в месяц в течение 3-х месяцев.

В течение 1.5 месяца у больной нормализовался стул (1-2 раза в день), прекратились выделения из заднего прохода, гемоглобин повысился до 106 г/л. Отмечалась положительная динамика печеночных проб. Больная в хорошем состоянии и вскоре приступила к работе. В течение 3-х месяцев сохраняются признаки стойкой ремиссии.

На основании вышеизложенного можно заключить, что предложенный способ лечения неспецифического язвенного колита обладает высокой клинической эффективностью, более ранним наступлением клинического эффекта, уменьшением суточной потребности в гормонах, снимает прогрессирование, вызывает ремиссию и характеризуется малым процентом побочных эффектов.

Данный способ лечения неспецифического язвенного колита может быть предложен наряду с традиционными способами лечения.

Таблица 1

| Показатель | Препарат | | | | | |
|----------------------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|------------|----------------|
| | Проспидин | | Сульфасалазин | | Азатиоприн | |
| | До леч. | После | До леч. | После | До леч. | После |
| Частота стула | 15-20 раз/с | 1-2 раз/с | 8-6 раз/с | 3-4 раз/с | 9-7 раз/с | 4-5 раз/с |
| Соотношение каловых масс к крови | 1/10 | Крови нет | 1/6 | Миним примеси | 1/4 | Кровь есть |
| Вес | Пониженный | Нарастающий | Удовлетв. | Устойчив | Удовлетв. | Устойчив |
| Данные РМС | Множествен. | Отсут. | Единич. | Отсут. | Единич. | Един., поверх. |
| Язвы эрозии | Множ. | Отсут. | Множ. | Единич. | Единич. | Единич. |

Таблица 2

| Изменение суточной потребности в стероидах в % от исходного | Проспидин (п = 18) | Сульфасалазин (п = 12) | Азатиоприн (п=11) |
|---|-----------------------|---------------------------|----------------------|
| Уменьшение на 30% | 4 | 2 | 1 |
| Уменьшение на 50% | 6 | 1 | — |
| Отмена полностью | 2 | — | — |
| Назначено дополнительно | — | 1 | 2 |
| Без изменений | 1 | 2 | 2 |

Таблица 3

| Критерий эффективности | Проспидин (п = 18) | | Сульфасалазин (п = 12) | | Азатиоприн (п = 11) | |
|------------------------------------|-----------------------|------|---------------------------|------|------------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Улучшение и значительное улучшение | 16 | 88.9 | | 58.3 | 7 | 63.6 |
| Отсутствие эффекта | 2 | П,1 | 2 | 16.7 | 2 | 18.2 |
| Ухудшения | 0 | 0 | 3 | 25.0 | 2 | 18.2 |

Таблица 4

| Побочные действия | Проспидин | Сульфасалазин | Азатиоприн |
|---|-----------|---------------|------------|
| Парестезии (преходящие) | 1 | - | - |
| Дизурические явления (без изменения в ан. мочи) | 1 (1) | - | - |
| Геморрагический цистит | — | - | КО |
| Тошнота, потеря аппетита | 1 | 1 | 1 |
| Преходящая протеинурия | — | - | 1 (1) |
| Токсический гепатит | — | К (1) | - |
| Головные боли, головокружения | 1 | 2 | 3 |
| Аллергический дерматит | — | 2 | - |
| Цитопенический эффект | — | 1 (1) | 2 (2) |
| Всего | 4 (22.2%) | 7 (58.3%) | 6 (54.5%) |

Формула изобретения

Способ лечения неспецифического язвенного колита путем введения в организм лекарственного препарата, отличающийся тем, что в качестве лекарственного препарата используют проспидин в режиме пульс-терапия по 500 мг в сутки один раз в пять дней, от трех до шести инъекций и один раз в месяц в качестве поддерживающей терапии.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Усубакунова З.К.
Чекиров А.Ч.