



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

На основании пункта 3 статьи 13 Патентного закона Российской Федерации от 23 сентября 1992 г. № 3517-1 патентообладатель обязуется передать исключительное право на изобретение (уступить патент) на условиях, соответствующих установившейся практике, лицу, первому изъявившему такое желание и уведомившему об этом патентообладателя и федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности, - гражданину РФ или российскому юридическому лицу.

(21), (22) Заявка: **2005106133/14**, **05.03.2005**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.03.2005(45) Опубликовано: **27.08.2006** Бюл. № **24**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. Вильнюс, 1993, 526 с. RU 2166951 C1, 20.05.2001. WO 2004035048, 29.04.2004. БАД Липроксол. Текст. Документ. Интернет: <URL: http://www.argonet.ru/bad_apsib_liproxol.htm. KHVOROSTINKA V.M. et al. Variations of treatment of chronic alcohol diffusion liver disease. Lik Sprava. 2001 May-Jun;(3):154-**

Адрес для переписки:
634021, г.Томск, а/я 1769, пат.пов. Н.Г.Зубаревой

(72) Автор(ы):

**Венгеровский Александр Исаакович (RU),
Белобородова Эльвира Ивановна (RU),
Лившиц Инна Климентьевна (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Венгеровский Александр Исаакович (RU),
Белобородова Эльвира Ивановна (RU),
Лившиц Инна Климентьевна (RU)**

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к гастроэнтерологии, и касается лечения хронического гепатита. Для этого одновременно перорально вводят эссенциале в дозе 1 капсула 2 раза в день и липроксол в дозе 2 г 2 раза в день.

Курс лечения 21-28 дней. Сочетанное использование известных конкретных гепатопротекторов при хроническом гепатите различной этиологии позволяет значительно сократить дозы указанных препаратов при сохранении эффективности лечения.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 36/74 (2006.01)**A61K 31/714** (2006.01)**A61P 1/16** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

Based on Article 13, par. 3 of the Patent law of the Russian Federation of September 23, 1992, #3517-I the patent owner undertakes to transfer the exclusive right to the invention (assign the patent), on generally practiced conditions, to the first person - citizen of the Russian Federation or a Russian legal person who expresses such a wish and conveys it to the patent owner and the Federal executive body for Intellectual Property.

(21), (22) Application: **2005106133/14, 05.03.2005**(24) Effective date for property rights: **05.03.2005**(45) Date of publication: **27.08.2006 Bull. 24**

Mail address:

634021, g.Tomsk, a/ja 1769, pat.pov. N.G.Zubarevoj

(72) Inventor(s):

**Vengerovskij Aleksandr Isaakovich (RU),
Beloborodova Ehl'vira Ivanovna (RU),
Livshits Inna Kliment'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Vengerovskij Aleksandr Isaakovich (RU),
Beloborodova Ehl'vira Ivanovna (RU),
Livshits Inna Kliment'evna (RU)****(54) METHOD FOR TREATING CHRONIC HEPATITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gastroenterology.

SUBSTANCE: one should simultaneously introduce perorally Essentiale at the dosage of 1 capsule twice daily and Liproxol at the dosage of 2 g twice daily, therapy course should last for about 21-28 d. Combined application of well-known

concrete hepatoprotectors in case of chronic hepatitis of different etiology enables to considerably decrease the dosages of the above-mentioned preparations at keeping high efficiency of therapy.

EFFECT: higher efficiency of therapy.

3 ex

RU 2 2 8 2 4 5 7 C 1

RU 2 2 8 2 4 5 7 C 1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения хронических гепатитов.

Известны способы лечения хронических гепатитов, включающие применение таких гепатопротективных средств, как эссенциале, катерген, легалон (карсил), ЛИВ-52, айка-фосфат, трофопар (15), лохеин. Однако в ряде случаев отмечается сомнительная клиническая эффективность перечисленных препаратов при лечении хронических гепатитов различной степени активности. Так, действие катергена сомнительно у больных хроническим гепатитом в отношении гипербилирубинемии, гепатомегалии, геморрагического синдрома. Катерген купирует клинические проявления холестаза при неотчетливой динамике лабораторных показателей (12). Отрицательным моментом является и частота аллергических реакций на прием катергена, которая наблюдается в 15-17% случаев в виде лихорадки, крапивницы, эозинофилии (12, 16).

ЛИВ-52 нередко отрицательно действует на синдром цитолиза и мезенхимальное воспаление, действие его на синтетическую функцию печени относительно и непостоянно (4, 12). При лечении хронического гепатита силибором также отмечаются аллергические реакции (1, 3). Кроме того, при вирусных поражениях печени отмечена низкая терапевтическая эффективность вышеуказанных гепатопротекторов (16).

Растительный гепатопротектор карсил (легалон, силимарин, силибинин), получаемый из семян растения расторопши пятнистой и являющийся аналогом отечественного препарата силибора. Препарат производится под названием "Легалон" в Югославии и под названием "Карсил" в Болгарии. Он представляет собой смесь трех флаволигнанов: силицианина, силибора и силихристина. Его гепатозащитное действие обусловлено препятствием разрушению фосфолипидов мембран гепатоцитов, снижением проницаемости мембран печеночных клеток, он обладает также общим поддерживающим и стимулирующим действием на обмен веществ в клетке. Причем более выраженный терапевтический эффект наблюдается при применении жидких лекарственных форм (флабион - суспензия, легалон - сироп) (10, 15). Однако наряду с положительным действием карсила наблюдается ряд нежелательных моментов при его применении. Так, при коротких курсах (1-2 недели) он мало влияет на синдром цитолиза и может усиливать гипербилирубинемия (2). Это требует длительных курсов лечения, так как только через 2-2,5 месяца достигается "лабораторная" ремиссия (10). Кроме того, ряд исследователей отмечает непостоянный и относительный эффект на синдром цитолиза и мезенхимального воспаления, белково-синтетическую функцию печени, а также отсутствие действия на холестаза (4).

Наиболее близким к предлагаемому является эссенциале - комплексный препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Это прежде всего диглицериновые эфиры фосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты: линоленовая (около 70%) и линолевая (9). Гепатопротективный эффект ЭФЛ реализуется путем встраивания их молекул непосредственно в структуру поврежденных мембран гепатоцитов, устранения дефектов и восстановления барьерной функции мембран (14). В клинической практике эссенциале применяется при различной этиологии поражений печени. Вместе с тем эссенциале следует назначать с осторожностью при высокой степени активности хронического гепатита, так как препарат может способствовать появлению или усилению внутриспеченочного холестаза (6, 13). К тому же существуют и указания на то, что препарат менее эффективно действует на синдром цитолиза и мезенхимального воспаления (имеется непостоянный и относительный эффект), а его применение при алкогольном поражении печени все же не предотвращает прогрессирование алкогольного гепатита в цирроз печени (8). Эссенциале отличается низкой токсичностью. Больные хорошо переносят препарат, хотя примерно у половины пациентов возрастает СОЭ. По данным Э.П.Яковенко возможны такие осложнения, как усиление или появление цитолитического синдрома, аллергических реакций при парентеральном введении данного гепатопротектора, а при приеме внутрь - диспепсические расстройства. Отмечено, что наряду с приемом эссенциале необходимо назначение антиоксидантов, так как повышение

полиненасыщенных жирных кислот и окисляемости фосфолипидов способствует усилению скорости образования свободных радикалов и повышенной утилизации антиоксидантов (1). При курсовом лечении доза эссенциале составляет по 6-9 капсул в день в течение 2-3 месяцев (5).

5 Новая техническая задача - повышение эффективности лечения за счет снижения активности процесса при уменьшении числа осложнений.

Поставленную задачу решают новым способом лечения хронических гепатитов, заключающимся в назначении эссенциале, причем назначают прием эссенциале по 1 капсуле 2 раза в день и дополнительно назначают прием гепатопротектора-БАДа

10 липроксола в дозе 2 г 2 раза в день в течение 21-28 дней.

Липроксол комплексный гепатопротективный препарат, состоящий из эплира и экстракта солянки холмовой - лохеина в соотношении 1:12, что соответствует сочетанию 1/3 и 2/3 эффективных доз эплира и лохеина. Представляет собой порошок темно-коричневого цвета, растворимый в воде. Липроксол обладает выраженным гепатозащитным действием при интоксикации ядами, вызывающими гепатит (CCl₄). Применение липроксола при экспериментальном токсическом гепатите нормализует нарушенную гистоархитектонику печени, существенно уменьшает жировую дистрофию печени; улучшает экскреторную функцию печени и снижает гиперферментемию, гипербилирубинемия, гипогликемию, влияет на гипопропротеинемия. Липроксол проявляет свойства эффективного антиоксиданта, ингибирует генез малонового диальдегида и предотвращает избыток диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, защищает систему микросомального окисления. Липроксол нормализует спектр липидов и фосфолипидов, в том числе содержание фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина.

Отличительной чертой липроксола является сочетание антиоксидантного действия с улучшением антитоксической функции печени, восстановлением нормального спектра мембранных фосфолипидов.

Способ осуществляют следующим образом.

Начальным этапом является диагностика форм гепатита и степени его активности путем:

30 1. Диагностики функционального состояния печени (определения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), содержания общего белка крови и его альбуминовой фракции, общего и прямого билирубина, активности щелочной фосфатазы, значения тимоловой пробы, уровня фибриногена и протромбинового индекса (ПТИ)).

35 2. Определения маркеров вирусного гепатита (HbsAg, HbeAg, антиPbcog IgM и IgG, антиHbe, антиHCV).

3. Ультразвукового исследования печени, селезенки и желчного пузыря.

4. Изучения состояния клеточного и гуморального иммунитета.

40 5. Оценки процессов перекисного окисления липидов по уровню содержания малонового диальдегида в сыворотке крови.

6. Чрезкожной пункционной биопсии печени с морфологическим анализом биоптата.

В группу наблюдения включались больные хроническим гепатитом алкогольного генеза, то есть пациенты, имеющие анамнестическое указание на прием алкоголя в токсических дозах, клинико-морфологическую картину гепатита и отрицательные маркеры вирусного гепатита.

Далее, всем пациентам назначался прием эссенциале по 1 капсуле 2 раза в день в сочетании с липроксолом в дозе 2 г 2 раза в день. Курс лечения составил 21-28 дней.

Режим применения эссенциале в сочетании с липроксолом подобран на основании проведения экспериментальных и клинических наблюдений (6), в результате проведения которых был сделан вывод о том, что:

50 1. Доза 2 г является лечебной на основании проведенных исследований на животных с CCl₄-гепатитом по влиянию на выживаемость животных, длительность гексеналового сна, величину коэффициента массы печени, степень ожирения гепатоцитов.

2. Курс лечения в течение 21-28 дней приведен на основании клинических наблюдений за данной категорией больных (использование препаратов в сроки менее 21 дней оказывалось недостаточным для достижения максимального лечебного эффекта, а прием эссенциале в сочетании с липроксолом более 28 дней не влиял на конечные показатели).

5 Пример 1.

Больной А., 68 лет, поступил 7.09.04 г. с диагнозом: хронический гепатит алкогольного генеза, минимальной степени активности. Анамнестически злоупотребляет алкоголем более 25 лет. Ранее гепатопротекторами не лечился. Последнее ухудшение состояния около 5-7 дней, после очередной алкоголизации.

10 Субъективно на момент поступления отмечалось: чувство тяжести в правом подреберье, слабость, повышенная утомляемость, снижение аппетита, сопровождающееся потерей веса. Объективно обращали на себя внимание субиктеричность склер, пальмарная эритема, умеренно повышенной плотности увеличенная печень и ее значительная болезненность при пальпации (размеры по Курлову 11,5×9×9).

15 В биохимическом анализе крови отмечался синдром цитолиза умеренной степени выраженности (АСТ=58 ед., АЛТ=49 ед., гаммаглутаматтранспептидаза = 134 ед., общий билирубин = 44,7 мкмоль/л, прямой = 16,6 мкмоль/л). Содержание общего белка было в норме. Активация процессов ПОЛ выражалась в повышении содержания МДА до 6,1 мкмоль/л. Серологические маркеры вирусного поражения печени не были выявлены. По
20 УЗИ определялась увеличенная в размерах печень, экзогенность ее была значительно повышена.

Проведено лечение согласно предлагаемому способу. В динамике, уже к 10 дню лечения липроксолом в сочетании с эссенциале купировался астенический синдром, наблюдалось
25 снижение активности аминотрансфераз (АСТ до 46 ед. и АЛТ до 41 ед.), уровень билирубина нормализовался, отмечалось сокращение размеров печени. К концу курса (через 21 день) лечения все жалобы купировались, размеры печени нормализовались, но сохранялась болезненность печени при пальпации, хотя и в меньшей степени, чем до начала лечения; уровень трансаминаз полностью нормализовался, а уровень МДА в сыворотке крови снизился до 3,5 мкмоль/л. Также отмечались изменения эхокопической
30 картины: нормализация размеров печени, улучшение ее экзогенности.

Пример 2.

Больной Г., 21 год, поступил в отделение 18.09.2003 г. с диагнозом: хронический
35 алкогольный гепатит, умеренной степени активности. В анамнезе злоупотребление алкоголя с 16 лет. На момент поступления пациента беспокоили слабость, повышенная утомляемость, чувство тяжести в правом подреберье, эпизоды колющих болей в правом подреберье, изжога, метеоризм. Объективно отмечались пальмарная эритема, гепатомегалия (размеры печени по Курлову 11×10×9 см), болезненность края печени при
40 пальпации и повышение ее плотности. Лабораторно в крови: синдром цитолиза (АЛТ=89 ед., АСТ=132 ед.), уровень общего билирубина 34,4 мкмоль/л, прямого билирубина 9,12 мкмоль/л, а также уровень белка 66 г/л, ПТИ 86%, общего фибриногена 2 г/л (отмечается тенденция к снижению активности белково-синтетической функции печени). Наблюдалась активация процессов ПОЛ (уровень МДА был повышен до 10,5 мкмоль/л). Маркеры вирусного гепатита отрицательные. По УЗИ отмечалось умеренное повышение
45 экзогенности, диффузная неоднородность структуры печени и сглаженность края печени. В биоптате печеночной ткани - густая лимфоцитарная и моноцитарная инфильтрация портальных трактов, единичные мостовидные некрозы гепатоцитов, портальный фиброз. Т.о., был выставлен морфо-клинический диагноз хронического гепатита, умеренной степени активности (9 баллов), 1 стадия хронизации. Пациенту назначено лечение
50 согласно предлагаемому способу. После применения липроксола в сочетании с эссенциале в течение 28 дней наблюдалась положительная динамика субъективных симптомов в виде купирования болевого и астенического синдромов, уменьшения степени выраженности метеоризма и изжоги. Объективно отмечены нормализация размеров печени, исчезновение ее пальпаторной болезненности. В биохимическом анализе синдром цитолиза купировался

(АЛТ=36 ед., АСТ=21 ед.), отмечалась нормализация уровня общего и прямого билирубина: 9,12 мкмоль/л и 0 мкмоль/л соответственно, улучшение белково-синтетической функции печени (общей белок 76 г/л, фибриноген 3,2 г/л), а также редукция процессов ПОЛ (уровень МДА снизился до 4,6 мкмоль/л). При динамическом УЗИ выявлена нормализация эхогенности печени, структура ее стала однородной. Таким образом, отмечалось снижение активности процесса, что свидетельствовало об улучшении функционального состояния печени.

Пример 3.

Больной В., 51 год, поступил в отделение 23.09.2003 г. с диагнозом: хронический алкогольный гепатит, слабой степени активности. При поступлении пациента беспокоили слабость, повышенная утомляемость, чувство тяжести и ноющие боли в правом подреберье, метеоризм. Объективно отмечалась незначительная гепатомегалия (размеры печени по Курлову 11×9×8 см), повышение плотности печени. В биохимическом анализе крови отмечались: синдром цитолиза (АЛТ=48 ед., АСТ=78 ед.), уровень общего билирубина и прямого билирубина 27 мкмоль/л и 7,3 мкмоль/л соответственно, а также наблюдалась умеренная активация процессов ПОЛ (уровень МДА был повышен до 5,3 мкмоль/л). Положительные маркеры вирусного гепатита выявлены не были. По УЗИ отмечалось повышение эхогенности печени. В биоптате печеночной ткани - умеренной интенсивности лимфомоноцитарная инфильтрация портальных трактов, моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов, единичные порто-портальные септы, а также гидрорическая дистрофия слабой и умеренной степени выраженности. Т.о., определялась слабая степень активности (7 баллов), 2 стадия хронизации.

К концу 4 недели применения липроксола в дозе 2 г 2 раза в сутки в сочетании с эссенциале по 1 капсуле 2 раза в сутки наблюдалась положительная динамика со стороны субъективного статуса: болевой и диспепсический синдромы купировались, выраженность астенического синдрома значительно уменьшилась. Размеры печени нормализовались. В крови: уменьшение активности АЛТ до 40 ед., АСТ до 47 ед., нормализация уровня общего билирубина (17,3 мкмоль/л) и уровня МДА (до 3,8 мкмоль/л). При динамической пункционной биопсии печени выявлено уменьшение лимфомоноцитарной инфильтрации, количества некрозов гепатоцитов (активность 4 баллов).

Всего липроксол назначался 13 пациентам с хроническим гепатитом алкогольного генеза.

Таким образом, вышеуказанные клинические наблюдения говорят о том, что в результате применения предлагаемого способа лечения хронического гепатита гепатопротектором-БАДом природного происхождения липроксолом в сочетании с гепатопротектором эссенциале получен положительный клинический эффект. Причем предлагаемый способ лечения дал положительные результаты при различном клиническом течении хронического гепатита (слабой, умеренной степени активности) в достаточно короткие (от 10 до 28 дней), по сравнению с монотерапией эссенциале, сроки лечения. Клиническая эффективность выражалась в полном исчезновении диспепсического симптомокомплекса, астеновегетативного синдрома, нормализации размеров печени, в уменьшении активности процесса (полностью купировался или уменьшался синдром цитолиза, мезенхимального воспаления и холестаза), улучшении белково-синтетической функции печени. Важным свойством предлагаемого способа лечения является и антиоксидантный эффект, о чем говорит уменьшение активности процессов ПОЛ, что проявилось в снижении уровня МДА в сыворотке крови.

Каких-либо побочных эффектов в процессе лечения выявлено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белобородова Э.И., Шаловой А.А., Гайсаев Р.О. Эффективность растительных гепатопротекторов при хронических гепатитах//Томск: Изд-во НТЛ. - 2003. - 116 с.
2. Блинков И.Л., Чехмакина О.В. Опыт клинического применения гепатопротективного средства легалона//Симпозиум "Клиническое значение препарата легалон". М., 1981, с.113-123.

3. Бондаренко И.П., Харлампиева В.А., Шкляревская В.И. Айкафосфат в терапии больных хроническими заболеваниями печени//Актуальные вопросы гепатологии: Сб. статей. - Харьков. Изд-во Харьковского мединститута. 1989, с.48-50.

5 4. Григорьев П.Я., Яковенко Э.Я. Диагностика и лечение хронического гепатита и цирроза печени//Советская медицина. 1985, № 12, с.61-67.

5 5. Кунц Э., Гундерманн К.Й., Шнайдер Э. "Эссенциальные" фосфолипиды в гепатологии (экспериментальный и клинический опыт)//Тер.архив. - 1994. - С.20-22.

6. Литвиненко Ю.А. Эффективность совместного применения гепатопротекторов при экспериментальном остром токсическом гепатите. Дис. канд. мед. наук. Томск, 2003, 130 с.

10 7. Логинов А.С., Радбиль О.С., Алексеева В.Ф. Фармакотерапия в клинической гастроэнтерологии//ВНИИМИ. Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия "Терапия", М., 1981, № 3, с.3-12.

8. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты вирусной этиологии//Тер. архив. - 1988. - №2. - С.3-7.

15 9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Вильнюс, 1993. - 526 с.

10 10. Пасиашвили Л.М., Хименко П.Л., Дьяконов И.Г. Опыт применения новой лекарственной формы препарата карсил при хронических заболеваниях печени//Актуальные вопросы гепатологии: Сб. статей. Харьков. Изд-во Харьковского мединститута. 1989, с.35-38.

20 11. Подымова С.Д. Эффективность легалона при хронических заболеваниях печени//Клиническая фармакология и терапия. - 1996. - С.40-43.

12. Семендяева М.Е., Еремеева Е.Л., Кедряк А.А, и др. Катерген в терапии хронических заболеваний печени//Советская медицина, 1986, № 9, с.47-50.

25 13. Усиление цитолитического синдрома при назначении эссенциале больным хроническим гепатитом/С.В.Плюсин, В.А.Борисов//Актуал. вопр. диагностики, лечения и реабилитации больных в условиях многопроф. госпиталя: Тез. ст. к 25-летию со дня основания Центр. воен. клинич. госпиталя. - М., 1993. - Т.2. - С.43-45.

14. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине//Медицинский журнал "Фарматека". - 2003. - №10 (73).

30 15. Чучалин В.С. Гепатозащитный препарат из солянки холмовой. Дис.канд. мед. наук. Томск, 1989, 168 с.

35 16. Яковенко Э.П., Щербатых С.И., Григорьев П.Я. и др. Эффективность терапии у больных хроническими гепатитами гепатопротекторами//Тезисы итоговой научно-практической конференции "Вопросы клинической медицины" Мин-во Здравоохранения РСФСР. М., 1989, с.228-231.

Формула изобретения

40 Способ лечения хронического гепатита, заключающийся в использовании эссенциале, отличающийся тем, что эссенциале вводят по 1 капсуле 2 раза в день и дополнительно вводят липроксол в дозе 2 г 2 раза в день, курс лечения 21-28 дней.

45

50