



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 210 373** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/573, 31/52, A 61 P**
1/16

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2002117638/14, 03.07.2002

(24) Дата начала действия патента: 03.07.2002

(46) Дата публикации: 20.08.2003

(56) Ссылки: САБЛИНА Е.В. Современная оценка терапии хронических гепатитов и неосложненных циррозов печен в стадии обострения. Автореферат кандид. дисс. - СПб, 1997, с.1-22. RU 98102156 A1, 20.12.1999. RU 98115594 A1, 20.06.2000. RU 2168517 C2, 10.06.2001. EP 0515144 A1, 25.11.1992. WO 0047581 A1, 17.08.2000. КОКШИЛЬ О.И. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. /Под ред. Ю.М. Лобзина и А.П.Казанцева - СПб, 1996, с.250.

(98) Адрес для переписки:
170642, г.Тверь, ул. Советская, 4, ГУ
Тверская медакадемия

(71) Заявитель:

Государственное учреждение Тверская
государственная медицинская академия

(72) Изобретатель: Макаров В.К.

(73) Патентообладатель:

Государственное учреждение Тверская
государственная медицинская академия

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО И ЗАТЯЖНОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к инфекционным болезням, гепатологии и иммунологии, и касается лечения острого вирусного гепатита. Для этого способ включает введение глюкокортикостероидов и цитостатиков. Перед началом лечения глюкокортикостероидом определяют уровень лимфоцитов в крови больного и при уровне относительного содержания лимфоцитов

выше 35% дополнительно вводят цитостатик. При этом суточную дозу глюкокортикостероидов распределяют равномерно в течение суток и вводят до окончания периода их активного действия. В качестве цитостатиков используют 6-меркаптопурин или азатиоприн. Способ позволяет индивидуализировать проведение иммуносупрессивной терапии, повысив ее эффект. 5 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 210 373** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/573, 31/52, A 61 P**
1/16

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2002117638/14, 03.07.2002

(24) Effective date for property rights: 03.07.2002

(46) Date of publication: 20.08.2003

(98) Mail address:
170642, g.Tver', ul. Sovetskaja, 4, GU
Tverskaja medakademija

(71) Applicant:

Gosudarstvennoe uchrezhdenie Tverskaja
gosudarstvennaja meditsinskaja akademija

(72) Inventor: **Makarov V.K.**

(73) Proprietor:

Gosudarstvennoe uchrezhdenie Tverskaja
gosudarstvennaja meditsinskaja akademija

(54) **METHOD FOR TREATMENT OF SEVERE AND LONG-TERM COURSE OF ACUTE VIRAL HEPATITIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, infection diseases, hepatology, immunology. SUBSTANCE: invention relates to treatment of patients with acute viral hepatitis. Method involves administration of glucocorticoids and cytostatics. Before onset of treatment with glucocorticoids blood level of lymphocytes is determined in patient and cytostatic is administered additionally if the level of

relative content of lymphocytes is above 35%. Daily dose of glucocorticoids is distributed uniformly for 24 h and administered up to termination of their active effect. 6-Mercaptopurine or azathioprine is used as cytostatics. Method provides the individualization of immunosuppressive therapy carrying out and to enhance its effect. EFFECT: improved and enhanced method of treatment. 6 cl, 3 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к инфекционным болезням, гепатологии, иммунологии.

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому является способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита, включающий применение глюкокортикостероидов по 15-20 мг внутрь или по 30-60 мг внутривенно 3 раза в сутки до "пигментного криза", после чего суточную дозу гормонов постепенно снижают (О.И.Кошиль. В кн.: Руководство по инфекционным болезням. Под. ред. Лобзина Ю.М. и Казанцева А.П. С.-Петербург, 1996, с.250 (прототип)).

Недостатками известного способа является то, что лечение тяжелого или затяжного течения острого вирусного гепатита глюкокортикостероидами проводится без учета массы тела человека (пациенты значительно отличаются друг от друга по массе тела и игнорировать это нельзя), а также со слишком большим интервалом по времени. Введение глюкокортикостероидов 3 раза в день означает, что интервал между введениями составляет 8 часов. Это слишком много, так как известно, что период активного действия и затем выведения препарата из организма составляет 4 часа (Макаров В.К. Инфекционные болезни. Диагностика, дифференциальная диагностика, иммунотерапия, Тверь, 2001. - С.39). То есть больной будет находиться без лечебного влияния глюкокортикостероидов 3 раза в день по 4 часа, что в сумме составит 12 часов или $1\frac{1}{2}$ часть суток, что значительно снижает эффективность лечения.

При создании изобретения решалась задача повышения эффективности лечения тяжелого или затяжного течения острого вирусного гепатита и получение положительного экономического эффекта.

Техническим результатом является разработка нового и более эффективного способа лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита путем приема глюкокортикостероидов и цитостатиков, согласно изобретению перед началом лечения глюкокортикостероидами определяют уровень лимфоцитов в периферической крови и при его уровне выше 35% дополнительно вводят цитостатик.

При этом в качестве глюкокортикостероида используют преднизолон.

Кроме того, лечение преднизолоном производится из расчета 0,5-0,8 мг/кг массы тела в сутки преднизолона;

При этом суточную дозу преднизолона распределяют равномерно в течение суток и вводят через каждые 3-4 часа.

При этом в качестве цитостатиков используют 6-меркаптопурин и азатиоприн.

Кроме того, цитостатики 6-меркаптопурин или азатиоприн вводят по 50-100 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней.

Новыми, ранее не известными признаками заявленного способа лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита являются

1) введение цитостатиков в комплексную терапию тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита;

2) лечение преднизолоном производится в расчете на 1 кг массы тела;

3) лечение преднизолоном проводят с распределением суточной дозы равномерно через каждые 3-4 часа;

4) разработан и предложен уровень содержания количества лимфоцитов, выше которого больному, параллельно курсу лечения преднизолоном, вводят цитостатики 6-меркаптопурин или азатиоприн;

5) разработан и предложен курс и дозы введения цитостатиков 6-меркаптопурина и азатиоприна.

Способ разработан на основе результатов лечения 26 больных с тяжелым и затяжным течением острого вирусного гепатита. Клинический опыт показал, что в случае превышения уровня относительного содержания лимфоцитов в 35% наблюдается "злокачественное" течение болезни с прогрессированием в печеночную прекому и кому. Несмотря на то, что известно, что цитостатики обладают иммуносупрессивным действием, нами выявлено, что совместное применение глюкокортикостероидов и цитостатиков в указанной комбинации дает синергетический лечебный и экономический эффект, который заключается в более быстром выходе больного из тяжелого состояния и в уменьшении практически в 2 раза расходов дорогостоящего препарата преднизолона. Все расчеты в медицинской практике "силы действия" глюкокортикостероидов (гидрокортизон, кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.) принято соотносить с преднизолоном. Причем эффективность лечебного действия преднизолона принимают за 1 (единицу).

Предлагаемый способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита осуществляют в следующей последовательности.

Перед началом лечения лабораторным путем у больного определяют уровень относительного содержания лимфоцитов в периферической крови и при его цифровых значениях выше 35% дополнительно и параллельно курсу лечения преднизолоном вводят цитостатики, например, 6-меркаптопурин или азатиоприн, по 50-100 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней.

Пример 1. Больной Агаев А.Г., 29 лет, история болезни 1423, находился на лечении в инфекционном отделении г. Твери по поводу тяжелого течения вирусного гепатита В. Тяжелое состояние проявлялось в виде симптомов интоксикации (тошнота, рвота), интенсивной желтухи кожных покровов и значительным изменением показателей биохимических тестов (общий билирубин - 427 мкмоль/л, сулемовая проба - 1,2 мл, протромбиновый индекс 54%, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) - 8,8 ммоль/ч-л). Проводилась массивная базисная терапия (дезинтоксикационная, диетическая и витаминотерапия, карсил, эссенциале и др. препараты), но без должного эффекта. В течение полутора месяцев у больного сохранялись интоксикация, яркая желтушная окраска кожи, высокие показатели билирубина, аминотрансфераз и низкие

значения протромбинового индекса. При обследовании в анализе крови количество лимфоцитов составляло 47%, что было выше 35% и являлось показанием для назначения митостатиков. Был назначен глюкокортикостероид преднизолон из расчета 0,7 мг/кг массы тела в сутки через каждые 4 часа и цитостатик азатиоприн по 50 мг 3 раза в день курсом 5 дней. После 5 дней лечения удалось добиться снижения уровня билирубина до 167 мкмоль/л, активности аланинаминотрансферазы до 1,2 ммоль/ч-л и повышения значений протромбинового индекса до нормы (82%). Течение болезни было переведено из тяжелого в среднетяжелое, то есть обычное течение. В дальнейшем наступила быстрая положительная динамика со стороны клинко-лабораторных показателей, и больной был выписан по выздоровлении.

Пример 2. Больной Сергеев С.Н., 38 лет, история болезни 1211, находился на лечении в инфекционном отделении г. Твери по поводу затяжного течения вирусного гепатита В (гиперферментемия продолжалась более 3 месяцев (АлАТ - 1,7 ммоль/ч-л), сохранялся повышенный уровень билирубина (78 мкмоль/л). Получал обычную базисную терапию. При обследовании в анализе крови количество лимфоцитов составляло 38%, что было выше 35% и являлось показанием для назначения цитостатиков. Был назначен преднизолон по 0,5 мг/кг массы тела сутки через каждые 4 часа и цитостатик 6-меркаптопурин по 50 мг 3 раза в день курсом 7 дней. После 7 дней лечения впервые удалось добиться нормализации активности аминотрансфераз и уровня билирубина в крови, то есть наступило выздоровление.

Пример 3. Больная Хренова 42 лет, история болезни 26, находилась на лечении в инфекционном отделении п.Максатиха по поводу тяжелого течения вирусного гепатита А. Проводилась базисная терапия (средства дезинтоксикационной терапии, диета, витамины группы В и С, эссенциале), но без эффекта. При выезде на место и осмотре больной было обнаружено, что имеется выраженная желтушность кожных покровов, значительные изменения функциональных проб печени, в частности протромбиновый индекс (ведущий тест для оценки степени тяжести) составлял 45%. Возникла угроза развития прекомы и комы. С учетом того, что в анализе крови количество лимфоцитов составляло 42%, что было выше 35% и являлось показанием для назначения цитостатиков, был назначен глюкокортикостероид преднизолон из расчета 0,8 мг/кг массы тела в сутки через каждые 4 часа и цитостатик меркаптопурин по 50 мг 3 раза в день курсом 7 дней. После 2 дней лечения показатели протромбинового индекса значительно увеличились, а через 5 дней от начала лечения нормализовались. Через 7

дней от начала лечения интоксикация исчезла, желтушность кожи значительно уменьшилась, уровень билирубина в крови понизился в 2 раза, активность аминотрансфераз приблизилась к норме. Течение болезни было переведено из тяжелого в среднетяжелое, то есть обычное течение. В дальнейшем наступила быстрая положительная динамика со стороны клинко-лабораторных показателей и больная была выписана по выздоровлении.

Данный способ прост в исполнении. Рациональное распределение по времени глюкокортикостероидов и дополнительное параллельное введение цитостатиков дают совокупный высокий лечебный эффект, который в свою очередь позволяет получить и высокий экономический эффект как за счет сокращения времени лечения, то есть уменьшения количество дней нетрудоспособности, так и уменьшения в 2 раза потребления больным дорогостоящего препарата преднизолон. Способ доступен для применения в практике широкого круга инфекционистов. Позволяет значительно сократить материальные затраты на лечение тяжелого или затяжного течения вирусного гепатита.

Формула изобретения:

1. Способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита, включающий применение глюкокортикостероидов и цитостатиков, отличающийся тем, что перед началом лечения глюкокортикостероидами определяют уровень лимфоцитов в крови больного и при уровне относительного содержания лимфоцитов выше 35% вводят цитостатик, причем суточную дозу глюкокортикостероидов распределяют равномерно в течение суток и вводят до окончания периода ее активного действия.

2. Способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита по п. 1, отличающийся тем, что в качестве цитостатика используют 6-меркаптопурин.

3. Способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита по п. 1, отличающийся тем, что в качестве цитостатика используют азатиоприн.

4. Способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита по п. 1, отличающийся тем, что цитостатики азатиоприн и 6-меркаптопурин вводят в дозе 50-100 мг 3 раза в день в течение 5-7 дней.

5. Способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита по п. 1, отличающийся тем, что в качестве глюкокортикостероида используют преднизолон из расчета 0,5-0,8 мг/кг массы тела в сутки.

6. Способ лечения тяжелого и затяжного течения острого вирусного гепатита по п. 1, отличающийся тем, что суточную дозу преднизолон вводят через каждые 3-4 ч.