

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU<sup>(11)</sup>

**2175237<sup>(13)</sup> C2**

(51) МПК<sup>7</sup> **A61K35/78, A61P1/16**

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

Статус: по данным на 08.09.2014 - действует  
Пошлина: учтена за 17 год с 03.06.2014 по 02.06.2015

(21), (22) Заявка: **98110323/14, 02.06.1998**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**02.06.1998**

(43) Дата публикации заявки: **27.02.2000**

(45) Опубликовано: **27.10.2001**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Власова Т.В. Гепатозащитные и желчегонные свойства полифенольного комплекса маакии амурской. Дисс. к.м.н., Томск, 1991, 135 с. RU 2104027 С1, 10.02.1998. RU 1510147 С1, 30.11.1994. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства, 1988, т.1, с. 516, т.2, с. 46.**

Адрес для переписки:  
**634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СГМУ, отдел интеллектуальной собственности, Н.Г.Зубаревой**

(71) Заявитель(и):

**Гайсаев Руфат Омарович,  
Белобородова Эльвира Ивановна,  
Саратиков Альберт Самойлович**

(72) Автор(ы):

**Гайсаев Р.О.,  
Белобородова Э.И.,  
Саратиков А.С.**

(73) Патентообладатель(и):

**Гайсаев Руфат Омарович,  
Белобородова Эльвира Ивановна,  
Саратиков Альберт Самойлович**

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к гепатологии. Вводят гепатопротектор растительного происхождения Максар в дозе 60 - 120 мг 3 раза в день в течение 20 - 40 дней. Данный способ позволяет повысить эффективность лечения и расширить арсенал отечественных гепатопротекторов.

Изобретение относится к области медицины, конкретно к способам лечения хронических гепатитов с помощью гепатопротектора растительного происхождения.

Известны способы лечения хронических гепатитов, включающие применение таких гепатопротективных средств, как эссенциале, катерген, легалон (карсил), ЛИВ-52, айка-фосфат, трофопар (1), лохеин. Из растительных гепапротекторов наиболее часто используемыми для лечения хронических гепатитов являются следующие: ЛИВ-52, катерген, силибор. Однако в ряде случаев отмечается сомнительная клиническая эффективность перечисленных препаратов при лечении хронических гепатитов (как персистирующего, так и активного умеренной 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, к тому же у препарата отсутствует влияние на антигенемию даже при длительных курсах лечения (2). Отрицательным моментом является и частота аллергических реакций на прием катергена, которая наблюдается в 15-17% случаев (в виде лихорадки, крапивницы, эозинофилии (1, 2).

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

Также известен препарат из солянки холмовой - лохеин. Однако применение его ограничено у больных активным гепатитом и циррозом, т.к. содержит в своем составе спирт.

Наиболее близким к предлагаемому для лечения хронического гепатита является растительный гепатопротектор карсил (легалон, силимарин, силибинин), получаемый из семян растения расторопши пятнистой и является аналогом отечественного препарата силибора. Препарат производится под названием "Легалон" в Югославии и под названием "Карсил" в Болгарии. Он представляет собой смесь трех флаволигнанов: силидианина, 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. Вышеуказанные механизмы гепатопротекции клинически при лечении как хронического персистирующего гепатита (ХПГ), так и хронического активного гепатита умеренной степени (ХАГ) проявляются в положительной динамике субъективных и объективных симптомов: уменьшение болей и тяжести в правом подреберье, уменьшение размеров печени, лабораторно - нормализации белковосинтетической функции печени, концентрации общего билирубина, снижении активности аминотрансфераз, значения томиловой пробы, уменьшении содержания малонового диальдегида в печени (МДА), что говорит о снижении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (1, 3, 5, 6). Причем более выраженный терапевтический эффект наблюдается при применении жидких лекарственных форм (флабион - суспензия, легалон - сироп) (5, 7). 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 гипербилирубинемию (8). Это требует длительных курсов лечения, так как только через 2-2,5 месяца достигается "лабораторная" ремиссия (5). Кроме того, ряд исследователей отмечает непостоянный и относительный эффект на синдром цитолиза и мезенхимального воспаления, белково-синтетическую функцию печени, а также отсутствие действия на холестаз (3).

Задачей, решаемой данным техническим усовершенствованием, является повышение эффективности лечения при уменьшении числа осложнений и расширение арсенала отечественных гепатопротекторов.

Поставленная задача решается новым способом лечения хронических гепатитов, заключающимся в приеме гепатопротектора растительного происхождения за 30-40 минут до еды, причем в качестве этого гепатопротектора используют Максар в дозе 60-120 мг 3 раза в день в течение 20-40 дней.

Максар - сухой экстракт из ядровой древесины мааки амурской. Представляет собой порошок темно-коричневого цвета со специфическим бальзамическим запахом; не растворим в воде; растворим в этаноле, эфире. В составе экстракта обнаружены генистеин, пицитаинол, высокомолекулярные полифенолы.

Максар обладает выраженным гепатозащитным действием при интоксикации ядами, вызывающими гепатит (CCl<sub>4</sub>, аллиловый спирт, D-галактозамин). Применение Максара при экспериментальном токсическом гепатите нормализует нарушенную гистоархитектонику печени, уменьшает количество некротизированных гепатоцитов, устраняет белковую и жировую дистрофию печени. Препарат ингибирует реакции перекисного окисления липидов; улучшает дыхательную функцию митохондрий; стабилизирует мембрану лизосом и тормозит освобождение некрогенных гидролаз, включая фосфолипазу А; стимулирует окисление и конъюгацию ксенобиотиков, глюкуронирование билирубина, повышает экскреторную функцию печени, уменьшает гиперферментемию (трансаминазы, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза).

Отличительной чертой Максара является его выраженное стимулирующее влияние на угнетенную гепатотоксинами антиоксидантную функцию печени и значительный желчегонный эффект.

Холеретический эффект Максара, проявляющийся в увеличении скорости секреции желчи и содержания в ней желчных кислот, билирубина и холестерина, наблюдается как у интактных животных, так и при депрессии желчеобразовательной функции печени при CCl<sub>4</sub>-гепатите.

Способ осуществляется следующим образом.

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

1. Изучения функционального состояния печени (определения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), содержание общего белка крови и его фракций, значение тимоловой и сулемовой проб, В-липопротеинов, холестерина, фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), активности щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего и прямого билирубина в крови;
2. Определения процессов перекисного окисления липидов по уровню содержания малонового диальдегида в сыворотке крови;
3. Определения маркеров вирусного гепатита (HBsAg, антиHBc, антиHAV, HBeAg, антиHBAe, антиHCV, антиHDV);
4. Изучения состояния клеточного и гумморального иммунитета;
5. Кровообращения в печени с помощью тетраполярной реогепаатографии;
6. Оценки функционального состояния паренхиматозных клеток печени с помощью динамической гепатобилисцинтиграфии;
7. Чрескожной пункционной биопсии печени с морфологическим анализом биоптата;
8. Ультразвукового исследования печени и селезенки.

Вышеуказанные методы проводятся в динамике после полного курса лечения. Режим применения Максара подобран на основании экспериментальных и клинических наблюдений (7).

1. Кратность применения (3 раза в день) является унифицированной для большинства гепатопротекторов и приближена к стандартному пищевому режиму пациентов.
2. Доза 60-120 мг является лечебной. На основании проведенных исследований на животных с СС<sub>4</sub>-гепатитом по влиянию на длительность гексеналового сна и степень ожирения гепатоцитов изозффективными являются дозы 200 мг/кг силибора и 200 мг/кг максара (9). Учитывая, что доза силибора для человека составляет 0,06 - 0,08 г, для клинических испытаний рекомендованы дозы максара 0,06 - 0,12 г, т.е. 1 - 2 таблетки по 60 мг.
3. Целесообразность применения Максара за 30-40 минут до еды обусловлена физиологической подготовкой всей пищеварительной системы для усвоения относительно малого (60 мг) количества препарата и, следовательно, наибольшей эффективностью всасывания и малой вероятностью смешивания с пищей, что может снизить терапевтическую эффективность препарата.
4. Курс лечения в течение 20-40 дней приведен на основании клинических наблюдений за данной категорией больных.
5. В клиническом эксперименте было доказано, что назначение дозы 120 мг 3 раза в день в случае с выраженным синдромом холестаза является более эффективным, чем использование 60 мг препарата 3 раза в день.

Пример 1.

Больной Шмидра В. П. 42 года, поступил 5.10.96 г. с диагнозом: хронический активный гепатит умеренной степени, алкогольного генеза. Анамнестически - болен около 15 лет, часто злоупотребляет алкоголем. Ранее гепатопротекторами не лечился. В 1995 году после очередного употребления алкоголя отмечалась выраженная желтушность кожи, потемнение мочи (диагноз ОВГ был снят). Последнее ухудшение состояния около недели после очередного злоупотребления алкоголем.

Субъективно на момент поступления отмечалась выраженная слабость, тошнота, периодические боли в правом подреберье, потливость, снижение аппетита. Объективно выражена астенизация, иктеричность склер и кожных покровов, гепатомегалия с уплотнением, умеренно чувствительным при пальпации краем печени (размеры печени по Курлову 12,5x10x10).

В биохимических анализах был выражен синдром цитолиза (АЛТ - 1,6 мкмоль/л<sup>ч</sup>, АСТ - 1,2 мкмоль/л<sup>ч</sup>, общий билирубин - 56,5 мкмоль/л, прямой - 49,2 мкмоль/л. Содержание общего белка было в норме - 76 г/л, но отмечалась диспротеинемия: альбумины составляли 44%, гамма-глобулин - 23,6%). Активация процессов ПОЛ выражалась в повышении содержания уровня МДА до 7,0 мкмоль/л. Серологические маркеры вирусного поражения печени не были выявлены. Динамическая гепатобилисцинтиграфия показала увеличение печени в размерах, умеренное нарушение поглотительной и выраженное нарушение экскреторной функции печени. При морфологическом исследовании биоптата - выраженная дистрофия печени, негустая лимфоцитарная инфильтрация портальных полей с умеренным их расширением за счет фиброза. В пограничной пластинке встречались небольшие участки некрозов гепатоцитов и диффузная интралобулярная лимфоцитарная инфильтрация.

В динамике к 30 дню лечения Максаром в дозе 120 мг отмечалось исчезновение тошноты, болей в

правом подреберье, значительное уменьшение слабости, улучшение аппетита. Размеры печени по Курлову составляли 11х9х9 см. Положительная динамика прослеживалась и в функциональном состоянии печени в виде нормализации следующих биохимических показателей: уменьшение активности АСТ до 0,2 мкмоль/л·ч, АЛТ до 0,6 мкмоль/л·ч, общего билирубина до 21,0 мкмоль/л, отсутствия прямого билирубина, исчезновения диспротеинемии - альбумины составляли 56,3%, гамма-глобулин - 12,4%. Уменьшилась и активность ПОЛ: уровень МДА снизился до 4,5 мкмоль/л. Проведенная в динамике пункционная биопсия печени свидетельствовала о значительном уменьшении лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов внутри долек, также об исчезновении некрозов в пограничной пластинке.

Пример 2.

Больной Мерзляков А.В., 37 лет поступил в клинику 8.10.97 г. с диагнозом: хронический активный гепатит умеренной степени, вирусной этиологии. В анамнезе в 1978 году операция по поводу ножевого проникающего ранения брюшной полости, гемотрансфузия. С 1995 года страдает опийной наркоманией. В июле 1997 года в крови случайно обнаружены антитела вирусного гепатита С. На момент поступления пациентку беспокоила выраженная слабость, повышенная утомляемость, бессонница, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, артралгии, снижение аппетита, тошнота. Объективно отмечалась легкая желтушность кожи и склер, пальмарная эритема, гепатомегалия (размеры печени по Курлову - 12,5х11х10 см), болезненность края печени при пальпации. Лабораторно в крови: АСТ - 1,8 мкмоль/л·ч, АЛТ - до 3,6 мкмоль/л·ч, общего билирубина до 29,0 мкмоль/л, прямого до 2,4 мкмоль/л, а также снижение уровня ПТИ до 76%, выраженная диспротеинемия (альбумины - 50%, гамма-глобулины - 29%). Наблюдалась значительная активация процессов ПОЛ (уровень МДА был повышен до 8,1 мкмоль/л). Из маркеров вирусного гепатита были выявлены антитела к вирусу гепатита С. По данным динамической гепатобилисцинтиграфии наблюдалось выраженное нарушение поглотительной и выделительной функций печени. В биоптате печеночной ткани - густая лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, умеренное разрастание соединительной ткани в них. Были выражены ступенчатые некрозы гепатоцитов. В дольках тоже были видны некротизированные гепатоциты с густой лимфоцитарной инфильтрацией вокруг.

После курсового лечения Максаром в дозе 60 мг наблюдалась положительная динамика субъективных симптомов в виде уменьшения слабости, улучшения аппетита, исчезновения артралгий и тошноты. Объективно отмечена нормализация окраски кожи, уменьшение размеров печени (по Курлову 10х9,5х9 см). В биохимических анализах - уменьшение синдрома цитолиза (снижение активности АСТ до 0,6 мкмоль/л·ч, АЛТ до 1,0 мкмоль/л·ч, нормализация уровня общего и прямого билирубина: 20,0 мкмоль/л и 2,0 мкмоль/л соответственно), уменьшение диспротеинемии (альбумины 56%, гамма-глобулины 23%), а также значительная редукция процессов ПОЛ (уровень МДА снизился до 4,8 мкмоль/л), что в совокупности говорило о значительном уменьшении активности процесса, улучшении белковосинтетической функции печени.

Пример 3.

Больной Авдеев М.Б., 23 г. поступил на лечение 10.09.97 г. с диагнозом: хронический персистирующий гепатит вирусной этиологии. В анамнезе перенесенный острый вирусный гепатит в 1992 г. С 1993 по 1994 годы употреблял наркотики парентерально. Ранее гепатопротекторами не лечился. Алкоголь употребляет редко.

На момент поступления предъявлял жалобы на чувство тяжести в правом подреберье, отрыжку, быструю утомляемость. Объективное исследование выявило наличие умеренной гепатомегалии (размеры печени по Курлову 11х9х9,5 см), а также плотновато-эластичную консистенцию края печени при пальпации. В биохимических анализах крови отмечалось повышение активности АСТ и АЛТ до 0,8 и 1,0 мкмоль/л·ч соответственно, небольшая активация процессов ПОЛ (уровень МДА повышен до 5,73 мкмоль/л). Динамическая гепатобилисцинтиграфия выявила нарушение поглотительной функции паренхимы печени легкой степени и умеренное снижение выделительной функции. Из маркеров вирусного гепатита отмечено наличие HBS - антигена в крови.

После 20-дневного лечения Максаром в дозе 60 мг наблюдалась полная нормализация активности aminотрансфераз (АСТ-0,1 мкмоль/л·ч и АЛТ-0,4 мкмоль/л·ч) и уровня МДА в сыворотке крови (4,0 мкмоль/л), а также заметное улучшение поглотительной и выделительной функций печени по данным динамической гепатобилисцинтиграфии.

Таким образом, вышеуказанные клинические наблюдения говорят о том, что в результате применения предлагаемого способа лечения хронического гепатита гепатопротектором растительного происхождения Максаром получен положительный клинический эффект. Причем предлагаемый способ лечения дал положительные результаты при различном клиническом течении хронического гепатита (ХАТ умеренной степени и ХПГ) и разных этиологических факторах (алкогольном, вирусном, токсическом) и в достаточно короткие (30 дней), по сравнению с карсиллом, сроки лечения. Клиническая эффективность препарата выражалась в полном исчезновении или уменьшении диспептического симптомокомплекса, астено-вегетативного синдрома, нормализации размеров печени, в уменьшении активности процесса (полностью купировался или уменьшался синдром цитолиза и холестаза), улучшении белковосинтетической функции печени, а также в улучшении ее поглотительной и выделительной функции по данным динамической

гепатобилисцинтиграфии. 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. 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.
2. Семендяева М.Е., Еремеева Е.Л., Кедряк А.А. и др. Катерген в терапии хронических заболеваний печени // Советская медицина.- 1986, N 9, с. 47-50.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.Я. Диагностика и лечение хронического гепатита и цирроза печени // Советская медицина. 1985, N 12, с. 61-67.
4. 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. 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.
6. Логинов А.С., Радбиль О.С., Алексеева В.Ф. Фармакотерапия в клинической гастроэнтерологии // ВНИИМИ. Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия "Терапия", М., 1981, N 3, с. 3- 12.
7. Чучалин В.С. Гепазазитный препарат из солянки холмовой. Дис.канд.мед. наук. Томск, 1989, 168 с.
8. Блинков И. Л., Чехмакина О.В. Опыт клинического применения гепатопротективного средства легалона // Симпозиум "Клиническое значение препарата легален". М., 1981, с. 113-123.
9. Власова Т.В. Гепатозащитные и желчегонные свойства полифенольного комплекса маакии амурской. Дис.канд.мед.наук. Томск, 1991, 135 с.

#### Формула изобретения

Способ лечения хронических гепатитов, включающийся в приеме гепатопротектора растительного происхождения за 30 - 40 мин до еды, отличающийся тем, что принимают Маскар в дозе 60 - 120 мг 3 раза в день в течении 20 - 40 дней.

---

#### PC4A - Регистрация договора об уступке патента Российской Федерации на изобретение

Номер и год публикации бюллетеня: **13-2003**

(73) Патентообладатель:

**Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (RU)**

Договор № **16259** зарегистрирован **12.03.2003**

Извещение опубликовано: **10.05.2003**

---

#### MM4A Досрочное прекращение действия патента Российской Федерации на изобретение из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: **03.06.2004**

Извещение опубликовано: [10.03.2005](#) **БИ: 07/2005**

---

#### NF4A Восстановление действия патента Российской Федерации на изобретение

Извещение опубликовано: [20.06.2005](#) **БИ: 17/2005**

---

#### PD4A Изменение наименования, фамилии, имени, отчества патентообладателя

(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук (RU)**

Дата внесения записи в Государственный реестр: **18.02.2013**

Дата публикации: [10.03.2013](#)

---