



MD 480 Z5 2017.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **480** (13) **Z5**
(51) Int.Cl: *A61K 31/606* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ PRELUNGIT

(21) Nr. depozit: s 2011 0128 (22) Data depozit: 2011.07.07	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2012.02.29, BOPI nr. 2/2012 Data publicării hotărârii de prelungire a termenului de valabilitate a brevetului: 2017.05.31, BOPI nr. 5/2017
(71) Solicitanți: ANDON Elvira, MD; ANDON Liviu, MD (72) Inventatori: ANDON Elvira, MD; ANDON Liviu, MD (73) Titulari: ANDON Elvira, MD; ANDON Liviu, MD	

(54) Metodă de tratament al colitei ulceroase nespecifice acute

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la proctologie și poate fi utilizată în tratamentul colitei ulceroase nespecifice acute.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează acid 5-aminosalicilic în capsule câte 1200...4000 mg pe zi, *per os*, timp de o lună, soluție de 2-(2-metil-5-nitro1H-imidazol-1-il)etanol câte 500 mg, intravenos, de 2 ori pe zi, soluție de acid 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinoline-3-carboxilic câte 1,0 ml, intravenos de 2 ori pe zi și soluție de 5-(aminosulfonil)N-[(1-etilpirolidin-2-il)metil]-

2
2-metoxibenzamidă câte 2,0 ml seara, timp de 7 zile, se efectuează terapia de dezintoxicare, transfuzii de masă eritrocitară, plasmă, albumină, totodată se administrează acid 5-aminosalicilic în formă de microclistire peste o zi, timp de o lună. În cazul afectării regiunii rectosigmoidale, acidul 5-aminosalicilic se administrează sub formă de gel, câte 500 mg, o dată pe zi, iar în cazul afectării colonului, acidul 5-aminosalicilic se administrează sub formă de spumă câte 2 g, de 2 ori pe zi.

Revendicări: 3

MD 480 Z5 2017.05.31

(54) Method for treating acute ulcerative nonspecific colitis**(57) Abstract:**

1
The invention relates to medicine, particularly to proctology and can be used for the treatment of acute ulcerative nonspecific colitis.

According to the invention, the claimed method consists in that it is administered 5-aminosalicylic acid in capsules of 1200...4000 mg per day, *per os*, during one month, solution of 2-(2-methyl-5-nitro-1H-imidazole-1-yl)ethanol 500 mg, intravenously, 2 times a day, solution of 1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazine-1-yl)-quinoline-3-carboxylic acid 1.0 ml, intravenously, 2 times a day and solution of 5-(aminosulphonyl)N-[(1-

2
ethylpyrrolidin-2-yl)methyl]-2-methoxybenzamide 2.0 ml in the evening, during 7 days, it is carried out the detoxification therapy, transfusion of packed red blood cells, plasma, albumin, at the same time is administered 5-aminosalicylic acid in the form of microclysters, in a day, during one month. In case of affection of rectosigmoid region, the 5-aminosalicylic acid is administered as a gel, 500 mg, once a day, and in case of affection of the colon, the 5-aminosalicylic acid is administered as foam 2 g, 2 times a day.

Claims: 3

(54) Метод лечения острого язвенного неспецифического колита**(57) Реферат:**

1
Изобретение относится к медицине, в частности к проктологии и может быть использовано для лечения острого язвенного неспецифического колита.

Согласно изобретению, заявленный метод состоит в том, что применяют 5-аминосалициловую кислоту в капсулах по 1200...4000 мг в день, *per os*, в течение месяца, р-р 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол по 500 мг, внутривенно, 2 раза в день, р-р 1-циклопропил-6-флуоро-4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-кинолин-3-карбоксилую кислоту по 1,0 мл, внутривенно, 2 раза в день и р-р 5-

2
(аминосульфони)N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-2-метоксибензамид по 2,0 мл вечером, в течение 7 дней, осуществляют дезинтоксикационную терапию, переливание эритроцитарной массы, плазмы, альбумина, при этом вводят 5-аминосалициловую кислоту в виде микроклизмы, через день, в течение месяца. В случае поражения ректосигмоидальной области, 5-аминосалициловую кислоту вводят в виде геля по 500 мг, один раз в день, а в случае поражения толстой кишки, 5-аминосалициловую кислоту вводят в виде пены по 2 г, 2 раза в день.

П. формулы: 3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, în special la proctologie și poate fi utilizată în tratamentul colitei ulceroase nespecifice acute.

5 Rectocolita ulceroasă nespecifică prezintă o problemă a coloproctologiei, deoarece etiologia bolii rămâne necunoscută, iar tratamentul specific la moment lipsește, are debut recidivant și pronostic medicosocial nefavorabil. Recidivele frecvente ale bolii, riscul înalt de malignizare, complicațiile grave locale (intestinale) și generale (cașexie) necesită căutarea metodelor noi de tratament.

10 În prezent este cunoscut tratamentul complex al rectocolitei ulceroase nespecifice, care include alimentarea dietetică, corijarea metabolismului proteic, hidroelectrolitic prin hemotrasfuzii de masă eritocitară, plasmă, albumină, soluții glucozo-saline, preparate antiinflamatoare.

15 În tratamentul rectocolitei ulceroase nespecifice o importanță deosebită prezintă dietoterapia. Se recomandă dieta nr. 4 sau 4b, care conține carne degresată fiartă, ouă, pâine albă, orez fiert 40 minute, jeleu de fructe 1,5 litri pe zi, miez de nucă, iar la acutizarea bolii – măcieș, sucuri de portocale și tomate.

20 Principiile alimentării raționale trebuie să excludă alimentele prăjite, grase, produsele lactate, cu excepția brânzei de vacă degresate, bucatele copioase și sărate, ciocolata, boboasele, ciupercile, legumele și fructele proaspete. În remisiune îndelungată asortimentul de alimente se mărește, însă produsele lactate se limitează sau se anulează.

La acutizarea maladiei alimentarea trebuie să fie în porțiuni mici, dar mai frecventă. În caz de diaree intervalele dintre alimentări nu trebuie să depășească 2,5 ore.

25 La bolnavii cu rectocolită ulceroasă nespecifică se dereglează îndeosebi metabolismul proteic din cauza micșorării asimilării proteinelor în intestin și pierderii lor cu masele diareice. În asemenea situații, alimentarea trebuie să conțină o cantitate majorată de proteine (130,0...150,0 g pe zi). Pe larg se utilizează salazopreparatele (sulfosalazin, salazopirin, salazodimetoxin), preparatele acidului aminosalicilic (mesalazin și analogii lui cu denumirea comercială salofalc, mezacol, pentază) și
30 hormonii corticosteroizi [1].

Însă utilizarea preparatelor menționate este limitată din cauza acțiunii negative, și anume provoacă anemie hemolitică, hepatică toxică, nefrită interstițială și duc la apariția recidivelor frecvente.

35 Este cunoscută metoda de tratament al rectocolitei ulceroase nespecifice prin administrarea salazopiridazinei prin microclistere [2].

Însă această metodă este apreciată cu rezultate bune numai în cazul localizării procesului patologic în intestinul rect.

40 Este cunoscută, de asemenea, metoda de tratament al rectocolitei ulceroase nespecifice prin 2...3 autoreinfuzii de sange iradiat cu raze ultraviolete cu interval de 3...5 zile, apoi peste 4...7 zile *per os* se indică sulfosalazin și injectarea ulcerățiilor mucoasei colonului cu 30...90 ml de masă leucocitară zilnic de 4...8 ori [3].

Însă folosirea îndelungată repetată a masei leucocitare duce la dezvoltarea reacțiilor alergice, micșorarea esențială a sintezei imunoglobulinei A și la dereglarea imunității.

45 Mai este cunoscută metoda de tratament al rectocolitei ulceroase cu sulfosalazin sau salofalc, sau mesalazin câte 2,0...4,0 ml pe zi, metragil intravenos câte 500 mg de 2 ori pe zi, nistatin câte 2 mln unități pe zi, pe parcursul a 10 zile, melaxen câte 3 mg cu 40 min înainte de somn pe parcursul a 30 zile [4].

50 Însă și această metodă de tratament nu provoacă remisii de lungă durată, deoarece sunt posibile recidive repetate cu complicații caracteristice.

Este cunoscută metoda de tratament al rectocolitei ulceroase nespecifice prin folosirea suspensiei de hidrocortizon în microclistere [5].

55 Folosirea steroizilor în tratamentul rectocolitei ulceroase nespecifice conform metodelor cunoscute, pe lângă efectul pozitiv, au și acțiune negativă – duc la micșorarea imunității, la retenția ionilor de natriu și eliminarea ionilor de kalium, ceea ce intensifică dereglările hidrosaline provocate de boala de bază, deprimă funcția suprarenalelor, poate duce la dezvoltarea diabetului zaharat și ulcerelor traiecului digestiv.

Cea mai frecventă complicație a terapiei cu steroizi la bolnavii cu rectocolită ulceroasă este regenerarea lentă a epiteliului mucoasei intestinale, în consecință procesul patologic recidivează la acești bolnavi.

5 Este cunoscută, de asemenea, metoda de tratament al rectocolitei ulceroase nespecifice cu utilizarea salofalcului și a analogilor lui în pastile, câte 0,5 mg de 4 ori pe zi, iar în cazul afectării porțiunii distale a intestinului (proctita, proctosigmoidita) sub formă de supozitorii și clistere [6].

10 Dezavantajul acestei metode constă în frânarea proceselor regenerative ale ulcerărilor mucoasei intestinului, micșorarea rezistenței la infecție și acțiunea toxică asupra ficatului și rinichilor.

Cea mai apropiată soluție este metoda de tratament al bolilor inflamatoare a intestinului, care constă în utilizarea preparatelor cu conținut de acid 5-aminosalicilic – sulfosalazin, salofalc sau mesalazin câte 2,0...4,0 ml pe zi, metragil 500 mg de 2 ori pe zi pe parcursul a 10 zile cu trecerea la metronidazol (trihopol) câte 25 mg de 4 ori pe zi *per os*, nistatin 500 mii unități de 4 ori pe zi [7].

15 Însă dezavantajul metodei este micșorarea lentă a manifestărilor clinice: diareea, eliminările sangvine la defecație.

20 Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în elaborarea unei metode de tratament al rectocolitei ulceroase nespecifice eficiente la toate formele de debut al maladiei, cu obținerea remisiei clinice a maladiei, precum și restabilirea structurii mucoasei colonului, micșorarea riscului de recidivare a bolii.

25 Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se administrează acid 5-aminosalicilic în capsule câte 1200...4000 mg pe zi, *per os*, timp de o lună, soluție de 2-(2-metil-5-nitro1H-imidazol-1-il)etanol câte 500 mg, intravenos, de 2 ori pe zi, soluție de acid 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinoline-3-carboxilic câte 1,0 ml, intravenos de 2 ori pe zi și soluție de 5-(aminosulfonil)N-[(1-etilpirolidin-2-il)metil]-2-metoxibenzamidă câte 2,0 ml seara, timp de 7 zile, se efectuează terapia de dezintoxicare, transfuzii de masă eritocitară, plasmă, albumină, totodată se administrează acid 5-aminosalicilic în microclistire peste o zi, timp de o lună. În cazul

30 afectării regiunii rectosigmoidale, acidul 5-aminosalicilic se administrează sub formă de gel, câte 500 mg, o dată pe zi, iar în cazul afectării colonului, acidul 5-aminosalicilic se administrează sub formă de spumă câte 2 g, de 2 ori pe zi.

35 Rezultatul invenției constă în obținerea unei remisii clinice de lungă durată la toate formele de debut al maladiei, restabilirea structurii mucoasei colonului și micșorarea numărului de recidive ale maladiei.

Avantajul metodei propuse constă în faptul că preparatul mesalazin se introduce sub formă de gel (pentacol) sau spumă (asacol) pe mucoasa afectată a colonului și pozitiv acționează asupra indicelui fagocitar al leucocitelor.

40 Metoda se efectuează în felul următor. Pacientul se internează în staționar, unde i se efectuează toate manipulațiile clinice și paraclinice pentru confirmarea diagnosticului, după care se administrează acid 5-aminosalicilic în capsule câte 1200...4000 mg pe zi, *per os*, timp de o lună, soluție de 2-(2-metil-5-nitro1H-imidazol-1-il)etanol câte 500 mg, intravenos, de 2 ori pe zi, soluție de acid 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinoline-3-carboxilic câte 1,0 ml, intravenos de 2 ori pe zi și soluție de 5-(aminosulfonil)N-[(1-etilpirolidin-2-il)metil]-2-metoxibenzamidă câte 2,0 ml seara, timp de 7 zile, se efectuează terapia de dezintoxicare, transfuzii de masă eritocitară, plasmă, albumină, totodată se administrează acid 5-aminosalicilic în microclistire peste o zi, timp de o lună. În cazul afectării regiunii rectosigmoidale, acidul 5-aminosalicilic se administrează sub formă de gel, câte 500 mg, o dată pe zi, iar în cazul afectării

50 colonului, acidul 5-aminosalicilic se administrează sub formă de spumă câte 2 g, de 2 ori pe zi.

Exemplul 1

55 Pacienta G., 34 ani. A fost internată cu diagnosticul de rectocolită ulceroasă nespecifică, evoluție de gravitate medie în fază de acutizare. Esofagită. Gastroduodenită erozivă. La internare starea de gravitate medie cu acuze la scaun frecvent, diareic până la 10...12 ori pe zi cu eliminări de mucozitate, puroi, sânge proaspăt, dureri abdominale, balonarea abdomenului, febrilitate.

S-a investigat: analiza generală și biochimica a sângelui, analiza generală a urinei. USG organelor abdominale și a rinichilor, FEGDS, FCS. S-a indicat tratament: mesalazin în doză de 2400 mg/zi 2 săptămâni, sol. metragil 500 mg de 2 ori/zi i/v – 7 zile, sol. eglonil 2 ml seara timp de 7 zile, sol. ciprofloxacina câte 1,0 intravenos de 2
5 ori pe zi, timp de 7 zile, hemotransfuzii cu masă eritocitară 200 ml și plasmă proaspătă 200 ml, timp de 2 zile, terapie infuzională cu spasmolitice, analgetice, hemostatice, vitaminoterapie, clistire cu spumă (asacol) 2 g peste o zi. S-a tratat în staționar 15 zile, starea cu ameliorare, s-a externat în stare satisfăcătoare. Tratament ambulatoriu îndelungat la medicul de familie. Peste 2 săptămâni de tratament doza de mesalazină s-a
10 micșorat la 1600 mg/zi, timp de 2 săptămâni. În primele 2 săptămâni de tratament frecvența scaunului s-a micșorat până la 2, 3, 4 ori/zi, fără amestec patologic, dispariția durerilor în abdomen și a febrei. FCS repetată a fost efectuată la 3...4 luni după externare din staționar. În mucoasa colonului s-a observat restabilirea completă a structurii mucoasei și dispariția semnelor de inflamație.

15 Exemplul 2

Pacienta C. 26 ani. A fost internată cu diagnosticul de rectocolită ulceroasă nespecifică. Diverticuloză cu diverticulită erozivă. Evoluție severă. Hemoragie intestinală. Anemie posthemoragică gr. 3-4.

A fost internată în staționar în stare gravă cu acuze la slăbiciune generală, cefalee,
20 febră 38,0...39,0°C, scaun diareic 5...6 ori/zi cu sânge proaspăt în cantități mari 80...100 ml, dureri violente în abdomen, pierdere în pondere 10...12 kg, inapetență, diureză în cantități insuficiente de 2...3 ori/zi.

S-a investigat: analiza generală și biochimică a sângelui, analiza generală a urinei. USG organelor abdomenului și a rinichilor, FEGDS, FCS. S-a indicat tratament:
25 mesalazin în doză de 4000 mg/zi, 2 săptămâni, sol. metragil 500 mg de 2 ori/zi i/v - 7 zile, terapie infuzională cu spasmolitice, analgetice, hemostatice, vitaminoterapie, preparatele vitaminei K, transfuzii de masă eritocitară AB(IV0) Rh+(pozitiv) 800 ml cu interval de 5 zile, plasmă sângvină proaspăt congelată 800 ml cu interval de 4 zile,
30 albumină 400 ml cu interval de 4 zile, clistire cu spumă (asacol) 4 g/zi, pentacol câte 500 mg, peste o zi, sol. eglonil 2 ml seara, 7 zile. S-a tratat staționar 30 zile, starea cu ameliorare, s-a externat în stare satisfăcătoare. Tratament ambulatoriu îndelungat la medicul de familie. Peste 2 săptămâni de tratament doza de mesalazin s-a micșorat la 3200 mg/zi, timp de o săptămână, după care doza de mesalazin s-a redus la 2400 mg/zi,
35 timp de o săptămână. În primele 2 săptămâni de tratament frecvența scaunului s-a micșorat până la 2, 3, 4 ori/zi, fără amestec patologic, dispariția durerilor în abdomen și a febrei. La externare din staționar frecvența scaunului a fost de 2 ori/zi semiformat. FCS repetată a fost efectuată la 3...4 luni după externarea din staționar. În mucoasa colonului s-a observat restabilirea completă a structurii mucoasei și dispariția semnelor de inflamație.

40

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Райхлин Н.Т. Синдром раздраженной кишки. Клинико-морфологические аспекты при лечении мелаксеном. Русский медицинский журнал, 2006, том 82, стр.1-6
2. Валинкевич Л.Н. Способ лечения неспецифического язвенного колита. Гастроэнтерология в гериатрии. Ленинград, 1987, стр. 194-195
3. RU 2056849 C1 1996.03.27
4. Левитан М.Х. Применение кортикостероидов ректально при неспецифическом язвенном колите. Тезисы докл. 11. Всесоюзной конф. Проктологов, Москва, 1981, стр.96-98
5. Григорьева К. Современное состояние проблемы неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Врач, 1993 № 3, стр.7-10
6. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Москва, 2011, стр. 285

(57) Revendicări:

1. Metodă de tratament al colitei ulceroase nespecifice acute, care constă în aceea că se administrează acid 5-aminosalicilic în capsule câte 1200...4000 mg pe zi, *per os*, timp de o lună, soluție de 2-(2-metil-5-nitro1H-imidazol-1-il)etanol câte 500 mg, intravenos, de 2 ori pe zi, soluție de acid 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-quinoline-3-carboxilic câte 1,0 ml, intravenos de 2 ori pe zi, soluție de 5-(aminosulfonil)N-[(1-etilpirolidin-2-il)metil]-2-metoxibenzamidă câte 2,0 ml seara, timp de 7 zile, se efectuează terapia de dezintoxicare, transfuzii de masă eritrocitară, plasmă, albumină, totodată se administrează acid 5-aminosalicilic în microclistire peste o zi, timp de o lună.

2. Metodă de tratament, conform revendicării 1, la afectarea regiunii rectosigmoidale, acidul 5-aminosalicilic, în microclistire, se administrează sub formă de gel câte 500 mg, o dată în zi.

3. Metodă de tratament, conform revendicării 1, la afectarea colonului, acidul 5-aminosalicilic, în microclistire, se administrează sub formă de spumă câte 2 g, de 2 ori pe zi.

Șef Direcție Brevete:

GUȘAN Ala

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

GROSU Petru