



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **79303** (13) **U**

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 06997	(72) Винахідник(и): Слізарова Євгенія Павловна (RU)
(22) Дата подання заявки: 08.06.2012	(73) Власник(и): ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "КОНСОРЦИУМ- ПІК", ул. Фестивальная, 22, корп. 6, помещение правления, г. Москва, 125581 (RU)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2013	(74) Представник: Плотнікова Марина Анатоліївна, реєстр. №290
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2013, Бюл.№ 8	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ТАУРИНУ ЯК ЗАСОБУ СТАБІЛІЗАЦІЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ІТРАКОНАЗОЛУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ГРИБКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(57) Реферат:

Застосування таурину як засобу стабілізації концентрації ітраконазолу в плазмі крові при лікуванні грибкових захворювань.

UA 79303 U

Корисна модель належить до галузі медицини, переважно, до дерматології і може бути використане при тривалому лікуванні грибкових інфекцій зокрема оніхомікозу для стабілізації біохімічних показників і концентрації ітраконазолу в плазмі крові при лікуванні грибкових захворювань.

5 Відомо застосування таурину, для лікування аритмії, прискорення секреції жовчі (SU 1657491).

Відомо застосування таурину для спільного, роздільного та послідовного застосування, для лікування та / або профілактики захворювання, вибраного з цукрового діабету I або II типу та його ускладнень, гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця (RU 2008121841).

10 Відомо застосування таурину для лікування захворювань серцево-судинної системи (RU 93009970).

Відомо застосування таурину для посилення протизапальної, антиексудативної та знеболювальної дій (RU 2001134483).

15 Відомо застосування таурину як компонент гепатопротекторного засобу (RU 2240789, RU 2381800).

20 Недоліком зазначених відомих способів і засобів терапії хворих грибковими захворюваннями, зокрема, оніхомікозів, є велика кількість протипоказань та побічних ефектів, висока вірогідність загострення супутніх захворювань, короткий термін безпечного застосування через швидке наростання змін біохімічних показників в плазмі крові і зростання концентрації ітраконазолу в плазмі крові.

Проте до теперішнього часу корекція порушень викликаних прийомом ітраконазолу, особливо тривалим, при лікуванні грибкових захворювань в належному обсязі не проводилося. Разом з тим, у ітраконазолі існує безліч виражених побічних ефектів, що обмежує широке застосування.

25 Недоліком відомих застосувань таурину є обмеженість діапазону застосування.

У зв'язку з цим, пошук нових терапевтичних можливостей і засобів для лікування грибкових захворювань, зокрема оніхомікозму, є актуальним завданням медицини.

30 Задачею корисної моделі є створення ефективних способу і композиції для лікування грибкових захворювань, а також виявлення ефективного засобу, що має функціональні можливості для корекції порушень, які можуть бути викликані прийомом ітраконазолу, особливо тривалим, при лікуванні грибкових захворювань.

35 Досягнутий технічний результат полягає у забезпеченні ефективного і безпечного лікування грибкових захворювань з одночасним запобіганням і корекцією порушень, викликаних прийомом ітраконазолу, особливо тривалим, що виражається в стабілізації біохімічних показників і концентрації ітраконазолу в плазмі крові при тривалому лікуванні грибкових захворювань ітраконазолом, і забезпечення тим самим усунення важливої патогенетичної ланки при лікуванні грибкових захворювань, що перешкоджає лікуванню від такого захворювання, зокрема оніхомікозму, а також у зниженні ймовірності та гостроти загострень супутніх захворювань.

40 Суть корисної моделі полягає в тому, що заявлено застосування таурину як засіб стабілізації концентрації ітраконазолу в плазмі крові при лікуванні грибкових захворювань.

45 Переважно, проводять кілька турів пульс-терапії з тривалістю кожного туру 7 днів, з перервами між турами 20-22 дня, протягом кожного туру приймають ітраконазол перорально після їжі у разовій дозі 200 мг і добовій дозі 400 мг, при кратності прийому два рази на добу, причому протягом кожного туру здійснюють прийом гепатопротекторного засобу при якому застосовують таурин, який приймають перорально у разовій дозі 500 мг і добовій дозі 1000 мг, при кратності прийому - 2 рази на добу, за 20±2 хвилин до прийому їжі.

50 В окремих випадках реалізації застосування таурин приймають у разовій дозі 500 мг і добовій дозі 1000 мг, при кратності прийому - 2 рази на добу, за 20 хвилин до прийому їжі, в комбінації з ітраконазолом у разовій дозі 200 мг і добовій дозі 400 мг, при кратності прийому - 2 рази на добу після їжі. При цьому тривалість лікування ітраконазолом в комбінації з таурином становить 7-9 турів пульс-терапії з тривалістю кожного туру 7 днів і з перервами між турами 20-22 дня.

Список умовних скорочень позначень

ЛЗ	- Лікарський засіб
АЛТ	- Аланінамінотрансфераза (аланінтрансaminaза)
АСТ	- Аспартатамінотрансфераза (аспартаттрансaminaза)
ЛФ	- Лужна фосфатаза
гамма-ГТ	- глутамілтрансферази
n	- Кількість обстежених осіб в групі
Δ%	- Відсоток зміни показника відносно до вихідного

На фіг. 1 наведені діаграми тривалості пульс-терапії (кількість турів) ітраконазолом хворих оніхомікозів, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - кількість хворих (пацієнтів),

на фіг. 2 - графіки динаміки значення (мається на увазі абсолютні значення) рівня АЛТ на тлі пульс-терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - значення АЛТ в Од / л,

на фіг. 3 - графіки динаміки зміни рівня АЛТ на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - зміна значення АЛТ в D%.

на фіг. 4 - графіки зміни абсолютного значення рівня АСТ на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - значення АСТ у Од / л,

на фіг. 5 - графіки динаміки зміни рівня АСТ на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - зміна значення АСТ у D%.

на Фіг. 6 - графіки динаміки абсолютного значення ЛФ на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініну, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - значення ЛФ в Од / л,

на фіг. 7 - графіки динаміки зміни рівня ЛФ на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - зміна значення ЛФ в D%.

на фіг. 8 - графіки зміни рівня (абсолютного значення) гамма-ГТ у пацієнтів на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - значення гамма-ГТ в Од / л,

на фіг. 9 - графіки динаміки зміни рівня гамма-ГТ у пацієнтів на тлі терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініном, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - зміна значення гамма-ГТ в D%.

на фіг. 10 - графіки зміни максимальної рівноважної концентрації ітраконазолу в плазмі крові хворих оніхомікозів на тлі пульс-терапії ітраконазолом, ітраконазолом і таурином, ітраконазолом та силібініну, де по горизонталі відкладено кількість турів, по вертикалі - зміна концентрації ітраконазолу в D%.

Хворим з множинними ураженнями нігтів і шкіри, а також за відсутності ефекту від місцевої терапії показано лікування антимікотиками системної дії. В останні роки синтезовані нові покоління антимікотиків для системного застосування, що призвело до зміни в підходах до раціональної фармакотерапії оніхомікозів. Гепатотоксичні речовини, зокрема протигрибкові препарати, викликають пошкодження цитоплазматичної і мітохондріальних мембран гепатоцитів, що закономірно призводить до порушення внутрішньоклітинного метаболізму та загибелі клітини.

В даний час в клінічній практиці широко використовується протигрибковий препарат з класу азолів, ітраконазол, що має фунгіцидну та фунгістатичну дії відносно дерматофітів і дріжджових грибів. При оніхомікозі його приймають тривало до настання клініко-лабораторної ремісії захворювання. Препарат найбільш ефективний при кандидозному оніхомікозі, однак в останні роки його застосовують дещо рідше, у зв'язку з можливим розвитком гепатотоксичності. Застосування ітраконазолу проводиться під обов'язковим контролем клінічних аналізів крові.

Ефективність та безпечність лікарського засобу (ЛЗ) в більшості випадків залежить від концентрації ЛЗ в області молекул-мішеней, яка найчастіше пов'язана з концентрацією ЛЗ в плазмі крові. У свою чергу, концентрація ЛЗ в плазмі крові залежить від процесів всмоктування, розподілу та елімінації. Елімінація ЛЗ відбувається шляхом біотрансформації. Супутнє застосування інших ЛЗ може змінювати біотрансформацію ЛЗ, а через неї і концентрацію ЛЗ в плазмі крові, що може мати клінічні наслідки у вигляді неефективності ЛЗ (при зниженні концентрації ЛЗ в плазмі крові) або розвитку небажаних лікарських реакцій (при підвищенні концентрації ЛЗ в плазмі крові).

В результаті, повне лікування часто не досягається, оскільки після 5-6 турів пульс-терапії через різке наростання концентрації протигрибкового препарату ітраконазолу в плазмі крові не рідко розвивається цитолітичний та/або холестатичний синдром і виникає необхідність припинити терапію ітраконазолом щоб уникнути необоротних змін.

В даний час в фармакотерапії оніхомікозів у композиції з протигрибковими препаратами часто застосовують гепатопротекторні засоби.

На експериментальних моделях продемонстровано зменшення під впливом таурину і силібініну швидкості фіброзної трансформації тканини печінки, що пов'язується як з підвищенням кліренсу вільних радикалів, так і з безпосереднім придушенням синтезу колагену.

Відомим є факт різного впливу гепатопротекторів, однак відомості щодо раціонального вибору препаратів цієї групи, в залежності від впливу їх на ефективність лікування (вірогідність лікування, відсутність рецидивів, загострень супутніх захворювань), а також на концентрацію ітраконазолу в плазмі крові при тривалому застосуванні і активність ферментів системи метаболізму при тривалому застосуванні ітраконазолу, відсутні.

Заявлюване застосування здійснюється таким чином, що таурин приймають у разовій дозі 500±25 мг та добовій дозі -1000±50 мг, при кратності прийому - 2 рази на добу, за 20 хвилин до прийому їжі, в комбінації з ітраконазолом у разовій дозі 200±10 мг та добовій дозі 400±20 мг, при кратності прийому - 2 рази на добу після їжі.

Тривалість застосування, що передбачає лікування ітраконазолом в комбінації з таурином може досягати 7-9 турів пульс-терапії з тривалістю кожного туру 7 днів і з перервами між турами 20-22 дня.

Для перевірки доцільності і підтвердження технічного результату від застосування таурину як засіб стабілізації біохімічних показників і концентрації ітраконазолу в плазмі крові при тривалому лікуванні ітраконазолом, проводилися порівняльні випробування застосування ітраконазолу у вигляді монотерапії, застосування комбінації ітраконазолу з силібініну, та застосування комбінації ітраконазолу з таурином.

У всіх випадках ітраконазол (ітразол) застосовувався для лікування оніхомікозу, як найбільш наполегливої і поширеного виду грибкових захворювань, у вигляді пульс-терапії з прийомом ітраконазолу по 200 мг 2 рази на день після їжі турами тривалістю (кожен) 7 днів з перервою між турами в середньому 21 день. Тривалість лікування становила від короткого курсу 2-3 до тривалого 7-9 турів терапії. Призначення більше 9 турів терапії, хоча і не виключено, але, як правило, недоцільно, тому що свідчить про низьку ефективність самого протигрибкового засобу для конкретного пацієнта.

Таурин призначався в комбінації (у ті ж дні) з ітраконазолом (ітраконазол+таурин), тобто також турами тривалістю 7 днів з перервою між турами в середньому 21 день, разова доза становила 500 мг, добова - 1000 мг, кратність прийому - 2 рази на добу за 20 хвилин до прийому їжі. Таурин (дибікор) виробництва ТОВ "ПІК- ФАРМАПРО".

Силібінін (силімар) виробництва ЗАТ "Фармцентр ВІЛАР" призначався в комбінації (у ті ж дні) з ітраконазолом (ітраконазол+силібінін) так само турами тривалістю 7 днів з перервою між турами в середньому 21 день, разова доза складала 100 мг, добова - 300 мг, кратність прийому - 3 рази на добу.

Усі величини доз препаратів витримувалися з допустимою точністю - відхиленням, що визначаються точністю використовованого виробничого обладнання. Відхилення дози до 5 % (вказані у вигляді ± ____ мг) є несуттєвими і не впливають на результати лікування.

Результати порівняльних випробувань викладені нижче.

До початку лікування ітраконазолом у 102 хворих всіх груп локальний статус оніхомікозу був представлений зміненими нігтьовими пластинками переважно по гіпертрофічному типу (70,7 % хворих). Ураження нігтьових пластинок пальців стоп, в тому числі дистальна форма відзначалася у 34 (36,9 %) хворих, тотальне ураження - у 58 (63,1 %). Ураження нігтьових пластинок пальців кистей у вигляді тотального ураження виявлено у 4-х хворих. Одночасне ураження нігтьових пластинок пальців стоп і пальців кистей зазначалося у 20 хворих, з них у 6 (30 %) - дистальна форма захворювання, у 14 (70 %) - тотальне ураження.

Всі хворі завершили курс системної терапії. Ефективність проведеного лікування складала 100 %, проте тривалість системної терапії оніхомікозу була різною і представлена в табл.1 і на фіг. 1. Індивідуальний аналіз тривалості терапії показав, що у 3 (2,7 %) хворих відзначалося одужання після 2-х турів ітраконазолу; у 3-х (2,7 %) - після 3-х; у 7 (6,8 %) - після 4-х турів. Ці хворі, як правило, мали коротку анамнестичну тривалість захворювання - менше 12 місяців і не мали таких супутніх захворювань, як цукровий діабет, атеросклероз судин нижніх кінцівок.

Частини хворих оніхомікозів від 5 до 6 турів ітраконазолу, таким чином, тривалість лікування складала від 2 до 5 місяців.

Однак 68 (66,2 %) хворих потребували більш тривалої терапії: 7-9 турів ітраконазолу. Наростання концентрації ітраконазолу в плазмі крові, як і зміна біохімічних показників крові протягом 7-го - 9-го турів є небезпечним для пацієнтів як патогенетичної ланки при лікуванні грибкових захворювань, що перешкоджає лікуванню, що збільшує частоту і гостроту загострень супутніх захворювань, вірогідність виникнення рецидивів. Багато з цих хворих мали супутні захворювання: цукровий діабет у 5 хворих, облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок - у 4-х

хворих, варикозне розширення вен нижніх кінцівок - у 6 хворих. Усі хворі мали тривалий анамнез оніхомікозу: більше 60 місяців.

5 Тривалість системної терапії оніхомікозу (до лікування) у хворих, включених у дослідження наведена в таблиці № 1, розподіл пацієнтів залежно від форми захворювання та супутніх захворювань - у таблиці № 2

Таблиця № 1

Тривалість системної терапії оніхомікозу у хворих, які включені у дослідження

Кількість турів ітраконазолу	Кількість хворих, абс /%
2	3 (2,7 %)
3	3 (2,7 %)
4	7 (6,8 %)
5	10 (9,7 %)
6	12 (11,7 %)
7	23 (22,6 %)
8	24 (23,5 %)
9	21 (20,6 %)

Таблиця № 2

Характеристика груп хворих на оніхомікоз, включених у дослідження

Показники	1 група		2 група		3 група	
	n	%	n	%	n	%
Кількість хворих	34	100	34	100	34	100
чол.	18	52,9	19	55,9	21	63,9
жін.	16	47,1	15	44,1	13	36,1
СР вік, років	56,16±10,2		59,4±8,7		56,9±9,2	
Середня тривалість анамнестичних оніхомікозу, міс.	71,0±9,5		65,0±12,4		65,6±8,9	
Ураження нігтьових пластин пальців стоп	27	32,7	30	28,8	21	22,1
Ураження нігтьових пластин пальців кистей					4	3,8
Ураження нігтьових пластин пальців стоп і кистей	7	6,72	4	3,8	9	8,6
цукровий діабет	7	6,7	8	7,7	7	6,7
Ожиріння	13	20,3	12	11,5	16	15,4

Примітка: 1 група - хворі, які одержували тільки ітраконазол; 2 група - хворі, які одержували комбінацію ітраконазолу і таурину; 3 група - хворі, які одержували комбінацію ітраконазолу і силібініну.

10 Розподіл хворих на оніхомікоз в залежності від виду і тривалості терапії ітраконазолом представлено в таблиці № 3

Таблиця № 3

Розподіл хворих на оніхомікоз в залежності від виду і тривалості терапії ітраконазолом

Кількість турів ітраконазолу	ітраконазол (n=34)		ітраконазол+таурин (n=34)		ітраконазол+силібінін (n=34)	
	Кількість хворих					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	1	2,9	1	2,9	1	2,9
3	-	-	2	5,9	1	2,9
4	2	5,9	3	8,7	2	5,9
5	3	8,7	4	11,8	3	8,7
6	4	11,8	4	11,8	4	11,8
7	7	20,7	7	20,7	9	26,4
8	9	26,4	7	20,7	8	23,7
9	8	23,7	6	17,7	7	20,7

Після закінчення кожного туру системної терапії оцінювалася динаміка змін, що відбуваються в відростаючій нігтьовій платівці. Позитивним ефектом фармакотерапії вважалося відростання від проксимального краю незміненого нігтя блідо-рожевого кольору. Стадія поліпшення характеризувалася відростанням нігтьової пластини від проксимального краю на 2-3 мм, нігтьові пластини пальців стоп зчищені добре, шкіра чиста, суха з незначним лущенням, блідо-рожевого кольору. На стадії одужання нігтьові пластинки стоп блідо-рожевого кольору по всій довжині, не деформовані, шкіра чиста.

Результати клінічного поліпшення підтверджувалися даними мікроскопії нігтьових пластин. Після досягнення клінічного лікування у кожного хворого проводився контрольний забір матеріалу для мікроскопії. Після отримання першого негативного результату лабораторного дослідження уражених нігтів всі пацієнти продовжували перебувати під динамічним спостереженням лікаря на підтримуючій зовнішній терапії протигрибковими мазями протягом 6 місяців з двократним повтором контрольного аналізу нігтів з інтервалом в 3 місяці.

При цьому у хворих, які отримували 2-3 місячну системну пульс-терапію, рецидиви відзначалися в 4 рази частіше, ніж у хворих, які отримували 6-9 місячну терапію, що підтверджує актуальність забезпечення безпеки саме тривалого курсу лікування ітраконазолом.

У хворих на оніхомікоз, які отримували лікування тільки ітраконазолом (монотерапію), виявлено пряму корелятивну залежність між рівнем АЛТ і кількістю турів терапії. Коефіцієнт кореляції становив 0,98. При проведенні парного порівняння непараметричних тестом Вілкоксона встановлено, що статистично достовірне розходження рівня АЛТ у порівнянні з вихідним значенням цього показника спостерігається у хворих після 3-го туру лікування ітраконазолом. Після 6-го туру монотерапії відзначено статистично достовірне розходження рівня АЛТ у порівнянні з результатами, отриманими після 3-го туру монотерапії. Після 7-го туру лікування відмічено статистично достовірне розходження рівня АЛТ у порівнянні з результатами, отриманими після 6-го туру монотерапії ітраконазолом (табл. 4).

Зміна рівня АЛТ в $\Delta\%$ відносно до результату до кінця 3-го туру монотерапії склало 7,6 $\Delta\%$; до кінця 4-го туру - 13,7 $\Delta\%$; 5-го - 16,3 $\Delta\%$; 6-го - 28,8 $\Delta\%$; 7-го - 53,8 $\Delta\%$ (табл. 5).

За час спостереження за хворими з 1 -го по 7-ий тур монотерапії в середньому по групі відмічено збільшення рівня АЛТ в 1,53 разу.

Таким чином, незважаючи на інтервальне проведення монотерапії (пульс-терапії) ітраконазолом тривалістю в 1 тиждень з перервою між лікуванням у 3 тижні, на тлі терапії в період від початку лікування до кінця 7-го туру відзначається статистично достовірне збільшення рівня АЛТ у плазмі крові пацієнтів.

Після закінчення 8-го туру монотерапії у всіх хворих рівень АЛТ був вище встановленої норми. В середньому по групі величина значення АЛТ склала $103,5 \pm 3,4$ од. (Табл. 4)

Після закінчення 9-го туру монотерапії ітраконазолом у всіх хворих відзначено подальше збільшення АЛТ. В середньому по групі величина значення АЛТ склала $153,5 \pm 3,4$ од., що більш ніж в 3 рази перевищує рівень встановленої норми. Збільшення рівня АЛТ у порівнянні з закінченням 8-го туру складає 1,5 разу. Після закінчення 8-го туру монотерапії ітраконазолом рівень АЛТ у всіх хворих перевищував нормальні значення. Після проведення 9-го туру монотерапії рівень АЛТ перевищує встановлену норму в 3,4 разу.

При цьому кількість повністю вилікованих пацієнтів, які не мали рецидивів, в результаті монотерапії ітраконазолом було 76 %, тобто мінімальним, відзначалися випадки загострення

супутніх захворювань, що особливо важливо для хворих, що мають венотну недостатність нижніх кінцівок, літніх і при порушенні функції печінки.

У деяких випадках після 6-8 турів монотерапії ітраконазолом спостерігалися з боку травної системи: диспепсія, нудота, біль у животі і запор, анорексія, холестатична жовтяниця, гепатит, забарвлення сечі в темний колір. З боку ЦНС і периферичної нервової системи: головний біль, стомлюваність, запаморочення, периферична нейропатія. Алергічні реакції: свербіж, висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк.

У хворих на оніхомікоз, що знаходилися на лікуванні, комбінацією ітраконазол+таурин, не виявлено корелятивної залежності між рівнем АЛТ і кількістю турів терапії. При проведенні парного порівняння непараметричних тестом Вілкоксона не виявлено статистично достовірної зміни рівня АЛТ у порівнянні з вихідним.

Зміна рівня АЛТ в D% (дельта%) у пацієнтів, які отримували лікування ітраконазол+таурин не носило значимого спрямованого характеру (таблиця № 5).

За період часу з 1-го по 7-й тур терапії за схемою "ітраконазол+таурин", в середньому по групі відмічено збільшення рівня АЛТ в 1,1 разу. Після проведення 8-го туру терапії відзначено деяке статистично незначуще збільшення рівня АЛТ до $24,5 \pm 3,2$. Після проведення 9-го туру терапії так само не виявлено значущого підвищення АЛТ в середньому по цій групі пацієнтів ($25,2 \pm 4,1$).

Таким чином, при проведенні інтервальної терапії з використанням композиції "ітраконазол+таурин" тривалістю в 1 тиждень з перервою між турами в 3 тижні, не відзначено наростання рівня АЛТ в плазмі крові пацієнтів.

При цьому кількість повністю вилікованих пацієнтів (без рецидивів) у результаті терапії ітраконазол+таурин було максимальним - 95 %, випадки загострення супутніх захворювань не зазначені.

Як правило, для осіб похилого віку, а також хворих, які мають супутні захворювання, що призводять до трофічних порушень в області нігтьового ложа (цукровий діабет, варикозна хвороба, остеохондроз, облітеруючий атеросклероз судин нижніх кінцівок, ожиріння) і захворювань шлунково-кишкового тракту, потрібна корекція тривалості лікування, що проводиться в бік збільшення до 7-9 турів.

Навіть після 7-9 турів пульс-терапії ітраконазолом в комбінації з таурином. (ітраконазол+таурин), вищевказані побічні явища, зумовлені наростанням концентрації ітраконазолу в плазмі крові і присутні як при монотерапії ітраконазолом, так і при терапії ітраконазолом в комбінації з силібініну, не спостерігалися ні з боку травної системи, ні з боку ЦНС і периферичної нервової системи. Алергічні реакції не спостерігалися.

Таблиця № 4

Динаміка рівня АЛТ на тлі проведеного лікування

Показ- ники	Терапія	Тривалість терапії (тури)									
		Вихід	1	2	3	4	5	6	7	8	9
АЛТ	ітраконазол	$18,4 \pm 4,9$	$17,7 \pm 3,1$	$18,6 \pm 2,3$	$19,8 \pm 3,4$	$20,9 \pm 2,8$	$21,4 \pm 3,3$	$23,7 \pm 4,08$	$28,3 \pm 3,6$	$103,5 \pm 3,4$	$123,5 \pm 3,4$
	ітраконазол + таурин	$18,8 \pm 3,5$	$16,58 \pm 5$	$18,2 \pm 3,4$	$20,8 \pm 3,9$	$19,7 \pm 2,1$	$18,9 \pm 3,3$	$18,7 \pm 3,2$	$20,7 \pm 2,9$	$24,5 \pm 3,2$	$25,2 \pm 4,1$
	ітраконазол+ силібінін	$19,2 \pm 3,2$	$19,9 \pm 2,9$	$19,7 \pm 3,1$	$20,4 \pm 3,2$	$21,7 \pm 2,9$	$21,9 \pm 4,1$	$21,8 \pm 2,8$	$23,7 \pm 2,9$	$37,5 \pm 4,2$	$46,4 \pm 3,9$
АСТ	ітраконазол	$15,5 \pm 3,2$	$16,7 \pm 2,6$	$17,2 \pm 2,9$	$17,9 \pm 3,1$	$18,4 \pm 2,9$	$18,9 \pm 2,7$	$19,7 \pm 3,3$	$22,5 \pm 4,1$	$99,5 \pm 6,7$	$132,3 \pm 9,2$
	ітраконазол+ таурин	$15,7 \pm 2,1$	$15,8 \pm 1,9$	$16,4 \pm 2,4$	$18,6 \pm 2,6$	$17,8 \pm 1,9$	$17,3 \pm 2,3$	$16,7 \pm 1,7$	$18,3 \pm 1,9$	$23,4 \pm 5,6$	$24,2 \pm 4,8$
	ітраконазол+ силібінін	$16,3 \pm 2,7$	$16,5 \pm 1,7$	$17,2 \pm 1,9$	$17,2 \pm 2,1$	$17,9 \pm 2,3$	$18,1 \pm 2,8$	$19,9 \pm 2,4$	$21,8 \pm 2,1$	$93,4 \pm 5,6$	$158,2 \pm 7,8$

Таблиця № 5

Динаміка рівня АЛТ на тлі проведеного лікування (А%)

Показ-ники	Терапія	Тривалість терапії (тури)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
АЛТ	Ітраконазол	-3,8	1,4	7,6	13,7	16,3	28,8	53,8	89,04	
	Ітраконазол+ таурин	-12,2	-3,1	10,1	4,7	0,05	-0,05	10,1	35,1	34,04
	Ітраконазол+ силібінін	3,6	2,6	6,2	13,02	14,06	13,54	23,43	95,3	141,6
АСТ	Ітраконазол	7,7	10,9	15,5	18,7	21,9	27,09	45,16	541,9	
	Ітраконазол+ таурин	0,06	4,4	18,6	18,5	10,1	6,3	16,5	49,04	54,1
	Ітраконазол+ силібінін	1,2	5,5	5,5	9,8	11,04	22,08	32,5	443,0	830,5

У пацієнтів, які отримували лікування ітраконазол+силібінін, виявлено пряму корелятивну залежність між рівнем АЛТ і кількістю турів терапії. При проведенні парного порівняння непараметричних тестом Вілкоксона виявлено статистично достовірне змін рівня АЛТ у порівнянні з вихідним після 4-го туру терапії. Після 7-го туру лікування ітраконазол+силібінін відзначено статистично достовірне розходження рівня АЛТ у порівнянні з результатами, отриманими після 4-го туру терапії.

Зміна рівня АЛТ в дельта відсотках відносно до результату носить односпрямований характер і стає значущим після 4-го туру -13,02 А%; 5-го - 14,06 Д%; 6-го -13,54 А% і 7 - го - 23,43 А%.

Після проведення 8-го туру терапії рівень АЛТ у середньому по групі пацієнтів склав $37,5 \pm 4,2$ (збільшення на 95,2 Д% в порівнянні з початковим значенням). Після проведення 9-го туру терапії рівень АЛТ у середньому по групі пацієнтів склав $46,4 \pm 3,9$, що вище верхньої межі норми.

За час спостереження пацієнтів, які отримували лікування ітраконазол+силібінін, в середньому по групі відмічено збільшення рівня АЛТ в 2,4 разу

Таким чином, при проведенні терапії комбінацією ітраконазол+силібінін турами тривалістю в 1 тиждень з перервою між турами в 3 тижні, на тлі терапії відзначається наростання рівня АЛТ в плазмі крові пацієнтів після 4-го туру. До кінця 9-го туру терапії рівень АЛТ перевищив верхню межу норми.

При цьому кількість повністю вилікованих пацієнтів (не мали рецидивів) у результаті терапії композицією ітраконазол+силібінін було 82 %, тобто меншим, ніж при терапії ітраконазолом з таурином, відзначалися випадки загострення супутніх захворювань.

Після 7-9 турів пульс-терапії ітраконазолом в комбінації з силібініну вищевказані побічні явища, які були присутні при монотерапії ітраконазолом, спостерігалися з боку травної системи, з боку ЦНС і периферичної нервової системи. Алергічні реакції практично не спостерігалися.

Таким чином, тільки на тлі комбінації ітраконазолу з таурином на тлі терапії не відзначається побічних явищ, а також збільшення рівня АЛТ на всьому періоді спостереження, незалежно від тривалості терапії

При монозастосуванні ітраконазолу відзначається статистично значуще підвищення рівня АЛТ після 3-го туру. Так само відзначається пряма корелятивна залежність між кількістю турів і рівнем АЛТ. Після 7-го туру монотерапії рівень АЛТ суттєво перевищує встановлену норму.

При застосуванні комбінації ітраконазолу та силібініну статистично значуще підвищення АЛТ відмічається після 4-го туру (дещо пізніше, ніж при монотерапії ітраконазолом). Виявлено пряму корелятивну залежність (менша, ніж при монозастосуванні тільки ітраконазолу між тривалістю терапії і рівнем АЛТ. До кінця 9-го туру терапії рівень АЛТ у середньому по групі пацієнтів знаходиться вище верхньої межі встановленої норми.

У хворих на опіхомікоз, які отримували лікування тільки ітраконазолом (монотерапію), виявлено пряму корелятивну залежність між рівнем АСТ і кількістю турів терапії. При проведенні парного порівняння непараметричних тестом Вілкоксона встановлено, що статистично достовірне розходження рівня АСТ в порівнянні з початковим значенням відзначається в пацієнтів після 4-го туру терапії ітраконазолом. Після 7-го туру монотерапії відзначено статистично достовірне розходження рівня АСТ в порівнянні з результатами,

отриманими після 4-го туру монотерапії ітраконазолом. Після 7-го туру монотерапії ітраконазолом відзначено статистично достовірне розходження рівня АСТ в порівнянні з результатами, отриманими після 6-го туру монотерапії ітраконазолом.

5 Зміна рівня АСТ в дельта відсотках по відношенню до результату носить односпрямований характер в бік підвищення рівня АСТ в кожному наступному турі в порівнянні з попереднім (табл. 5) монотерапії.

За час спостереження пацієнтів в середньому по групі відмічено збільшення рівня АСТ в 1,45 рази (на 45,16 $\Delta\%$) протягом періоду часу по 7-ий тур терапії включно.

10 Після 8-го туру монотерапії рівень АСТ в середньому по групі пацієнтів, склав 99,5 \pm 6,7 од, що перевищує встановлену норму практично в 2 рази. Після 9-го туру прийому ітраконазолу рівень АСТ у спостерігалися пацієнтів склав 162,3 \pm 9,2 од. При цьому необхідно зазначити, що як після 8-го туру лікування, так і після 9-го туру лікування у всіх спостережуваних пацієнтів величина АСТ була порівнянна між собою і перевищувала встановлену норму.

15 Таким чином, незважаючи на проведення пульс-терапії ітраконазолом турами, тривалістю в 1 тиждень з перервою між турами в 3 тижні, на тлі терапії відзначається статистично достовірне наростання рівня АСТ у плазмі крові пацієнтів в період від початку терапії по 7-ий тур монотерапії включно. Після проведення 8-го туру монотерапії ітраконазолом рівень АСТ у всіх пацієнтів перевищує норму. Після проведення 9-го туру монотерапії рівень АСТ перевищує встановлену норму в 3,6 разу.

20 У пацієнтів, які отримували лікування комбінацією ітраконазол+таурин, не виявлено корелятивної залежності між рівнем АСТ і кількістю турів терапії. При проведенні парного порівняння непараметричних тестом Вілкоксона не виявлено статистично достовірної зміни рівня АСТ в порівнянні з вихідним.

25 Зміна рівня АСТ в дельта% у пацієнтів, які отримували лікування з застосуванням таурину, тобто комбінації ітраконазол+таурин не носило значимого спрямованого характеру (табл. 5).

У пацієнтів, які отримували лікування ітраконазол+силібінін, виявлено пряму корелятивну залежність між рівнем АСТ і кількістю турів терапії.

30 При проведенні парного порівняння непараметричних тестом Вілкоксона виявлено статистично достовірну зміну рівня АСТ в порівнянні з вихідним після 4-го туру терапії. Після 7-го туру терапії ітраконазол+силібінін відзначено статистично достовірне розходження рівня АСТ в порівнянні з результатами, отриманими після 4-го туру терапії.

Зміна рівня АСТ в дельта відсотках відносно до результату протягом 7-ми турів терапії комбінацією ітраконазол+силібінін носить односпрямований характер і стає значущим після 4-го туру -9,8 $\Delta\%$; 5-го-11,04 $\Delta\%$, 6-го -22,08 $\Delta\%$ і 7-го - 32,5 $\Delta\%$.

35 За 7 турів спостереження пацієнтів, які отримували лікування ітраконазол+силібінін, в середньому по групі відмічено збільшення рівня АСТ в 1,33 разу.

Після проведення 8-го туру терапії відмічено збільшення рівня АСТ більш ніж в 4 рази в порівнянні з 7-м туром (93,4 \pm 5,6 од). Після проведення 8-го туру лікування в середньому по групі рівень АСТ склав 158,2 \pm 7,8 од

40 Таким чином, при проведенні інтерв'яльної комбінації ітраконазолу та силібініну турами тривалістю в 1 тиждень з перервою між турами в 3 тижні, на тлі пульс-терапії відзначається наростання рівня АСТ у плазмі крові пацієнтів в основному після 4-го туру. Після 8-го туру терапії у всіх пацієнтів рівень АСТ перевищив нормальне значення (див. табл. 4,5). Після 9-го туру терапії збільшення АСТ в порівнянні з початковим значенням відбулося більш ніж в 9,7 рази, порівняно з 4-м туром більш ніж в 8,8 разу, в порівнянні з 7-м туром в 7,2 разу.

45 Після 1-го туру монотерапії ітраконазолом відзначено статистично значуще підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ) у крові з 79,84 \pm 5,2 до 102,34 \pm 6,3 од. Протягом подальшого застосування препарату по турах відзначається зростання даного показника. Коефіцієнт кореляції кількості турів і рівня ЛФ становить 0,76. Після закінчення 7-го туру рівень ЛФ в середньому по групі пацієнтів, які отримували лікування ітраконазолом, був вище встановленої норми 115,83 \pm 7,1 од. (Див. табл. 6)

50 Після проведення 8-ого та дев'ятого турів монотерапії ітраконазолом відзначено подальше підвищення рівня ЛФ, яке в середньому по групі не стало статистично значущим відносно до середнього значення по групі після 7-го туру. За період спостереження відбулося збільшення даного показника в 1,48 разу (на 48,3 $\Delta\%$). (Див. табл. 6)

55 У пацієнтів, які отримували лікування комбінацією препаратів ітраконазол+таурин, за період спостереження не сталося спрямованих значущих змін даного показника. (Див. табл. 6,7)

60 Після першого туру терапії пацієнтів, які отримували терапію ітраконазолом в комбінації з силібініну, в середньому по групі відбулося статистично значуще підвищення рівня ЛФ відносно до початкового значення (відповідно 89,2 \pm 4,2 і 77,1 \pm 3,8). Протягом подальшого лікування по

турах відзначається зростання вмісту ЛФ. Коефіцієнт кореляції кількості турів і рівня ЛФ становить 0,96. Після закінчення 7-го туру рівень ЛФ в середньому по групі пацієнтів знаходиться вище верхньої межі встановленої норми $112,2 \pm 6,2$ од. Після закінчення 8-ого та дев'ятого турів терапії не відмічено подальшої значущої зміни рівня ЛФ, в порівнянні з попереднім значенням.

Після 1-го туру монотерапії ітраконазолом відзначено статистично значуще підвищення рівня гамма-ГТ в крові з $25,09 \pm 1,8$ до $32,05 \pm 2,3$ од. Протягом подальшого застосування препарату до 5-го туру не відзначається істотних коливань даного показника. Після 7-го туру відзначається деяке статистично не значуще збільшення гамма-ГТ до $36,4 \pm 2,9$ од. Після проведення 8-го туру терапії показник гамма-ГТ в середньому по групі знаходиться вище верхньої межі норми і склала $46,9 \pm 4,3$ од. Після 9-го туру відзначається подальше підвищення цього показника до $56,8 \pm 4,5$ од (див. табл.7, 8) За час проведення терапії, рівень гамма-ГТ у групі пацієнтів отримували тільки ітраконазол, підвищився в 2,3 разу (на $126,5 \Delta\%$).

У пацієнтів, які отримували лікування комбінацією препаратів ітраконазол+таурин, за період спостереження не сталося спрямованих значущих змін вмісту, гамма-ГТ. (Див. табл. 7,8).

У пацієнтів, які отримували терапію ітраконазолом в комбінації з силібініну, в середньому по групі відбулося підвищення рівня Гамма-ГТ з $25,4 \pm 2,4$ до $38,8 \pm 5,1$, що стало статистично значущим. За період спостереження рівень гамма-ГТ підвищився в цій групі пацієнтів в 1,33 разу (на $52,75 \Delta\%$) (див. табл.7, 8).

Таким чином, біохімічні ознаки холестатичного синдрому найбільш виражені у хворих оніхомікозів, що брали ітраконазол у вигляді монотерапії. Біохімічні ознаки холестатичного синдрому нарастають у міру збільшення кількості турів терапії ітраконазолом. У пацієнтів, які отримували терапію ітраконазолом спільно з силібініну, біохімічні ознаки холестатичного синдрому виражені дещо слабше, порівняно з групою пацієнтів, які отримували тільки ітраконазол. У групі пацієнтів, що приймали ітраконазол спільно з таурином, біохімічні ознаки холестатичного синдрому відсутні.

Таблиця № 6

Динаміка біохімічних показників холестатичного синдрому на тлі терапії

Показники	Терапія	Тривалість терапії (тури)									
		вихід	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЛФ	ітраконазол	$79,84 \pm 5,2$	$102,34 \pm 6,3$	$92,3 \pm 4,9$	$98,6 \pm 4,8$	$98,5 \pm 4,5$	$104,6 \pm 7,1$	$108,9 \pm 5,2$	$115,83 \pm 7,1$	$117,3 \pm 5,2$	$118,4 \pm 7,1$
	ітраконазол+таурин	$74,56 \pm 5,1$	$87,5 \pm 4,2$	$84,23 \pm 5,2$	$77,4 \pm 3,7$	$81,21 \pm 3,8$	$78,23 \pm 3,9$	$76,89 \pm 3,6$	$77,23 \pm 4,3$	$75,4 \pm 6,1$	$78,3 \pm 5,9$
	ітраконазол+силібінін	$77,1 \pm 3,8$	$89,2 \pm 4,2$	$95,4 \pm 5,1$	$98,7 \pm 5,7$	$101,3 \pm 5,2$	$105,7 \pm 4,8$	$115,3 \pm 5,9$	$112,2 \pm 6,2$	$113,3 \pm 5,8$	$114,1 \pm 6,4$
Гамма-ГТ	ітраконазол	$25,09 \pm 1,8$	$32,05 \pm 2,3$	$32,7 \pm 2,6$	$32,24 \pm 2,1$	$33,5 \pm 3,1$	$32,5 \pm 3,9$	$34,3 \pm 3,6$	$36,4 \pm 2,9$	$46,9 \pm 4,3$	$56,8 \pm 4,5$
	ітраконазол+таурин	$26,2 \pm 1,4$	$24,06 \pm 1,8$	$21,2 \pm 2,3$	$19,11 \pm 2,1$	$22,1 \pm 1,9$	$21,9 \pm 3,4$	$23,03 \pm 3,2$	$24,3 \pm 2,8$	$27,4 \pm 4,5$	$28,3 \pm 3,1$
	ітраконазол+силібінін	$25,4 \pm 2,4$	$29,6 \pm 2,4$	$30,2 \pm 3,1$	$32,4 \pm 3,2$	$29,4 \pm 3,1$	$29,5 \pm 2,2$	$31,5 \pm 2,8$	$33,5 \pm 3,1$	$36,7 \pm 4,2$	$38,8 \pm 5,1$
Біліру-бін	ітраконазол	$14,5 \pm 1,8$	$12,4 \pm 2,1$	$11,8 \pm 2,2$	$12,3 \pm 1,9$	$13,2 \pm 3,2$	$11,9 \pm 2,1$	$12,8 \pm 2,4$	$12,5 \pm 2,1$	$11,8 \pm 1,9$	$12,3 \pm 2,3$
	ітраконазол+таурин	$12,2 \pm 1,6$	$11,9 \pm 1,9$	$10,9 \pm 1,7$	$12,8 \pm 3,2$	$12,1 \pm 2,2$	$10,9 \pm 1,2$	$11,7 \pm 2,4$	$11,8 \pm 2,8$	$11,9 \pm 2,1$	$10,7 \pm 1,8$
	ітраконазол+силібінін	$13,1 \pm 2,3$	$12,7 \pm 2,8$	$14,1 \pm 1,9$	$11,8 \pm 2,1$	$12,5 \pm 1,8$	$10,9 \pm 1,9$	$12,2 \pm 2,1$	$12,7 \pm 1,7$	$12,8 \pm 1,9$	$11,4 \pm 2,5$

Таблиця № 7

Динаміка біохімічних показників холестатичного синдрому у дельта% на тлі терапії

Показники	Терапія	Тривалість терапії (тури)								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
ЛФ	Ітраконазол	37,3	23,8	23,3	23,12	30,7	36,12	43,7	46,9	48,3
	Ітраконазол+таурин	17,44	12,96	4,02	9,0	3,3	3,08	4,02	1,2	5,1
	Ітраконазол+силібінін	15,7	23,73	15,04	31,4	37,09	49,54	45,52	46,6	47,8
Гамма-ГТ	Ітраконазол	28,0	30,8	28,8	34	30,0	37,2	45,6	86,92	126,5
	Ітраконазол+таурин	-8,3	-19,08	-26,7	-15,6	-16,4	-12,21	-7,6	4,5	8,0
	Ітраконазол+силібінін	16,5	18,9	28,0	15,7	16,14	24	31,9	44,5	52,75
Білірубін	Ітраконазол	-14,5	-18,62	-15,1	-8,9	-17,9	-11,72	-13,7	-16,6	-15,1
	Ітраконазол+таурин	-2,4	-10,6	4,9	-0,8	-10,6	-4,0	-3,2	2,4	5,2
	Ітраконазол+силібінін	-3,05	7,6	-9,9	-4,5	-16,7	-6,8	-3,3	-2,3	-12,1

В кінці кожного туру пульс-терапії ітраконазолом у хворих проводилося визначення максимальної рівноважної концентрації препарату в крові. Зразки проб крові забирали на 7-ий день лікування у кожному турі через 3 години після прийому ранкової дози препарату.

Величини максимальної рівноважної концентрації C_{max} (мкг/мл) ітраконазолу в плазмі крові хворих на оніхомікоз на тлі пульс-терапії представлені в таблиці № 8.

Таблиця № 8

Величина Стах (мкг / мл) ітраконазолу в плазмі крові хворих оніхомікозів на тлі пульс-терапії

Види терапії	Тривалість лікування (тури терапії)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ітраконазол	2,1	2,5	2,3	2,6	3,1	3,4	4,2	5,3	6,1
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,2	0,1	0,3	0,2	0,4	0,4	0,5	0,7	0,6
ітраконазол+таурин	2,2	2,5	2,4	2,7	2,5	2,4	2,8	3,1	3,0
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,3	0,4	0,2	0,4	0,3	0,3	0,4	0,2	0,4
ітраконазол+силібінін	2,3	2,5	2,5	2,4	3,1	3,4	3,7	4,2	4,8
	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,3	0,2	0,4	0,3	0,4	0,6	0,6	0,5	0,8

На тлі терапії у хворих на оніхомікоз, які отримували монотерапію ітраконазолом, відзначається поступове підвищення концентрації препарату в крові у міру збільшення кількості проведених турів. Після проведення 5-го туру відзначено статистично достовірне підвищення концентрації ітраконазолу в плазмі крові в порівнянні з 1-м туром лікування ($t=2,27$).

В середньому по групі пролікованих хворих після закінчення 9-го туру монотерапії концентрація ітраконазолу в плазмі крові перевищила практично в 3 рази рівноважну концентрацію, отриману після проведення 1-го туру лікування і практично в 2 рази рівноважну концентрацію, отриману після проведення 5-го туру монотерапії.

В кінці 8-го туру монотерапії у 1-го хворого концентрація ітраконазолу була практично на верхній межі норми допустимого терапевтичного коридору (9,5 мкг / мл)

У кінці 9-го туру монотерапії у 1-го хворого концентрація ітраконазолу перевищувала верхній допустимий рівень (10,4 мкг / мл) і в 1-го хворого концентрація ітраконазолу була на верхній межі норми допустимого терапевтичного коридору (9,8 мкг / мл)

При застосуванні ітраконазолу в комбінації з силібініну протягом перших 4 місяців (турів) лікування не відзначено збільшення максимальної рівноважної концентрації ітраконазолу в плазмі крові. Наростання концентрації препарату можна відзначити починаючи з 5-го туру лікування. Статистично значуще збільшення концентрації ітраконазолу в порівнянні зі значенням, отриманим після 1-го туру терапії, відзначено після 7-го туру лікування.

В середньому по групі пролікованих хворих після закінчення 9-го туру терапії концентрація ітраконазолу в плазмі крові перевищила практично в 3 рази рівноважну концентрацію, отриману після проведення 3-го туру і практично в 2 рази рівноважну концентрацію, отриману після проведення 5-го туру лікування.

В середньому по групі пролікованих пацієнтів комбінацією препаратів ітраконазол+силібінін після закінчення 9-го туру терапії концентрація ітраконазолу в плазмі крові перевищила в 2,08 рази рівноважну концентрацію, отриману після проведення 5-го туру терапії.

При застосуванні ітраконазолу в комбінації з таурином, не відзначено статистично значимого наростання максимальної рівноважної концентрації протягом усього періоду спостереження.

В середньому по групі пацієнтів, що приймали монотерапію ітраконазолом, максимальна рівноважна концентрація препарату статистично значимо перевищила максимальну рівноважну концентрацію в групі хворих, які отримували терапію ітраконазол+таурин після 6-го туру терапії.

В середньому по групі пацієнтів, що приймали монотерапію ітраконазолом, максимальна рівноважна концентрація препарату статистично значимо перевищила максимальну рівноважну концентрацію в групі пацієнтів, які отримували терапію ітраконазол+силібінін, після 7-го туру терапії.

Динаміка зміни максимальної рівноважної концентрації C_{\max} ($\Delta\%$) ітраконазолу в плазмі крові хворих на опіхомікоз на тлі пульс-терапії представлена в табл.9.

Таблиця № 9

Динаміка зміни C_{\max} ($\Delta\%$) ітраконазолу в плазмі крові хворих оніхомікозів на тлі пульс-терапії

Види терапії	Тривалість лікування (тури терапії)							
	2	3	4	5	6	7	8	9
ітраконазол	19,04	9,5	23,8	47,61	61,9	100	152,3	190,4
ітраконазол+таурин	13,6	9,09	22,7	13,6	9,09	27,27	40,9	36,4
ітраконазол+силібінін	8,6	8,6	4,3	34,8	47,8	60,08	82,6	108,7

Проведене вивчення динаміки максимальної рівноважної концентрації в кінці кожного туру терапії дозволило встановити, що при застосуванні ітраконазолу у вигляді монотерапії статистично значуще збільшення максимальної рівноважної концентрації препарату в порівнянні з 1-м туром лікування відмічено після 5-го туру, при застосуванні композиції ітраконазол+силібінін - після 7-го туру терапії, в результаті реалізації заявлюваного способу, лікування за допомогою заявлюваної композиції ітраконазол+таурин та застосування останнього - після 9-го туру терапії значуще збільшення максимальної рівноважної концентрації препарату в порівнянні з 1-м туром лікування не відзначено.

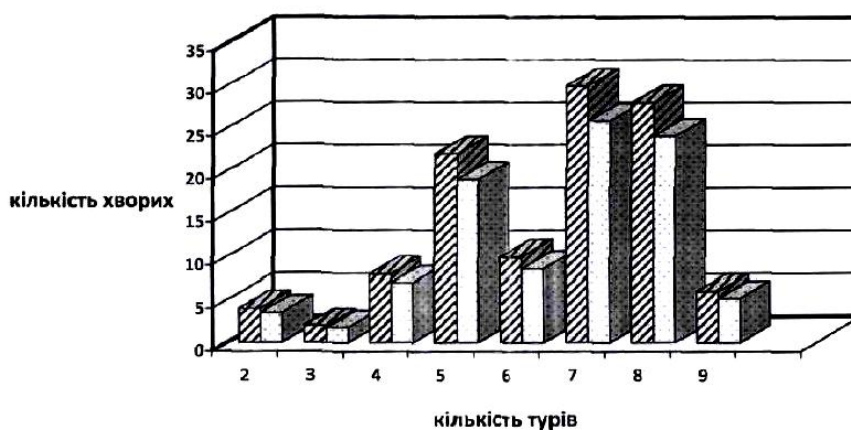
Відповідно до викладеного, слід вважати, що результатами порівняльних випробувань підтверджено ефективність і доцільність застосування таурину як засіб стабілізації біохімічних показників і концентрації ітраконазолу в плазмі крові при тривалому лікуванні ітраконазолом.

Таким чином, виявлено ефективний засіб, що має функціональні можливості для корекції порушень, викликаних прийомом ітраконазолу, особливо тривалим, і підвищення виживаності без рецидивів від 76 до 95 %, а також скорочення частоти і гостроти побічних явищ і загострень супутніх захворювань.

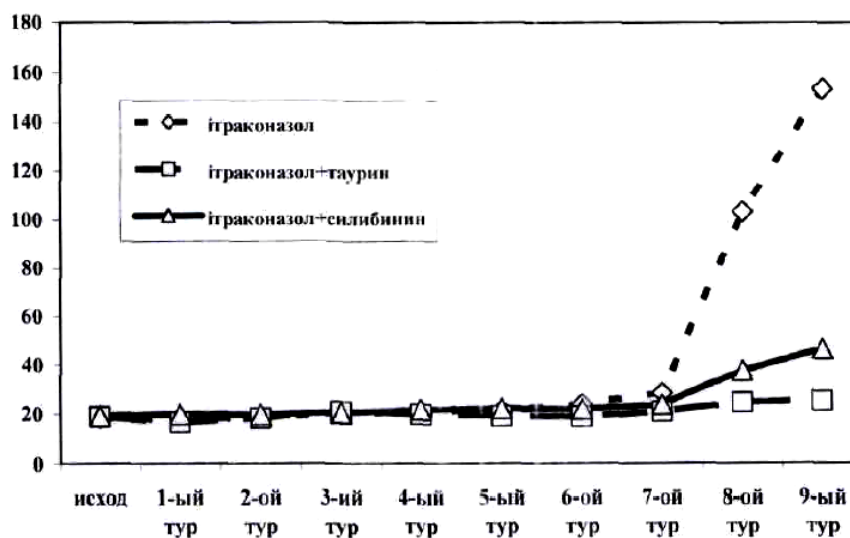
В результаті реалізації застосування таурину для лікування грибкових захворювань забезпечується ефективність лікування грибкових захворювань одночасно з корекцією порушень викликаних прийомом ітраконазолу, особливо тривалим, що виражається в стабілізації біохімічних показників і концентрації ітраконазолу в плазмі крові при тривалому лікуванні ітраконазолом, і усунення, тим самим, важливої патогенетичної ланки при лікуванні грибкових захворювань, що перешкоджає лікуванню, зокрема оніхомікозму, зниженні частоти та гостроти загострень супутніх захворювань.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

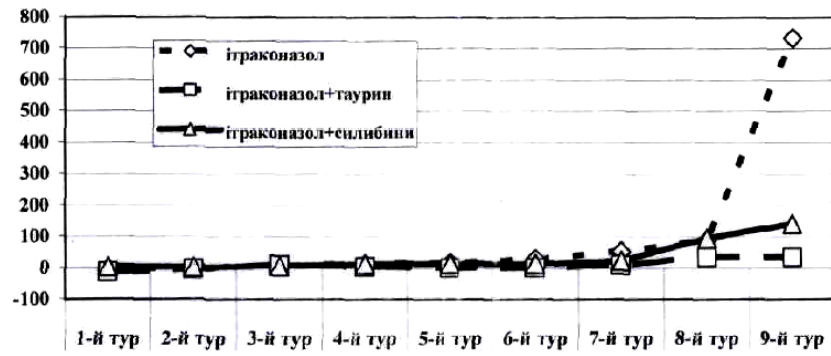
- 5 1. Застосування таурину як засобу стабілізації концентрації ітраконазолу в плазмі крові при лікуванні грибкових захворювань.
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що таурин приймають перорально у разовій дозі 500 ± 25 мг та добовій дозі 1000 ± 50 мг, при кратності прийому таурину - 2 рази на добу, за 20 хвилин до їжі, в комбінації з ітраконазолом у разовій дозі 200 ± 10 мг та добовій дозі 400 ± 20 мг, при кратності прийому ітраконазолу - 2 рази на добу, після їжі.
- 10 3. Застосування за п. 2, яке **відрізняється** тим, що тривалість лікування ітраконазолом в комбінації з таурином становить 7-9 турів пульс-терапії з тривалістю кожного туру 7 днів і з перервами між турами 20-22 дня.



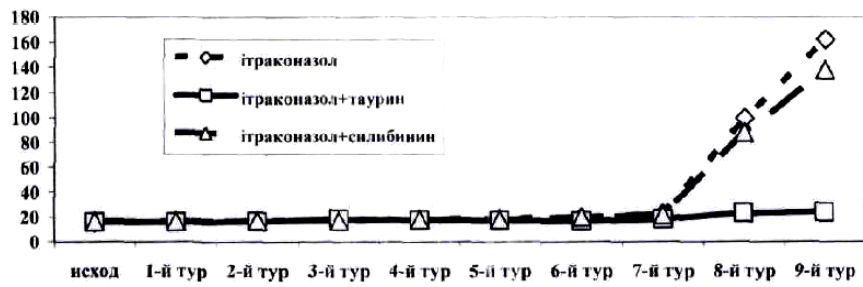
Фіг.1



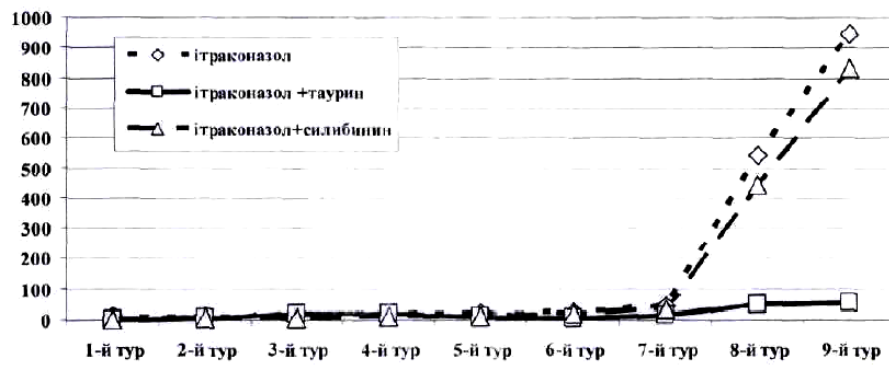
Фіг.2



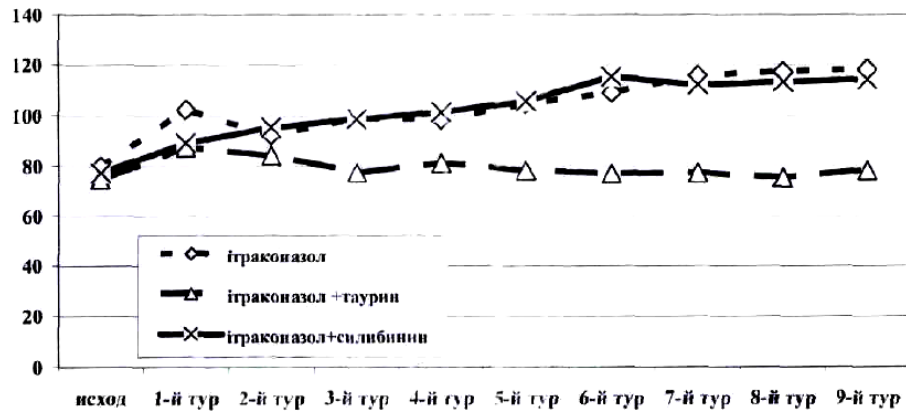
Фіг.3



Фіг.4



Фіг.5



Фіг.6

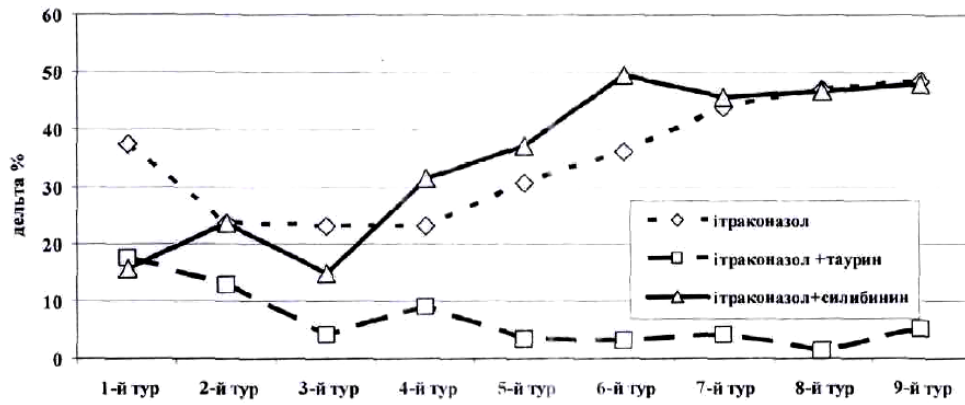


Fig.7



Fig.8

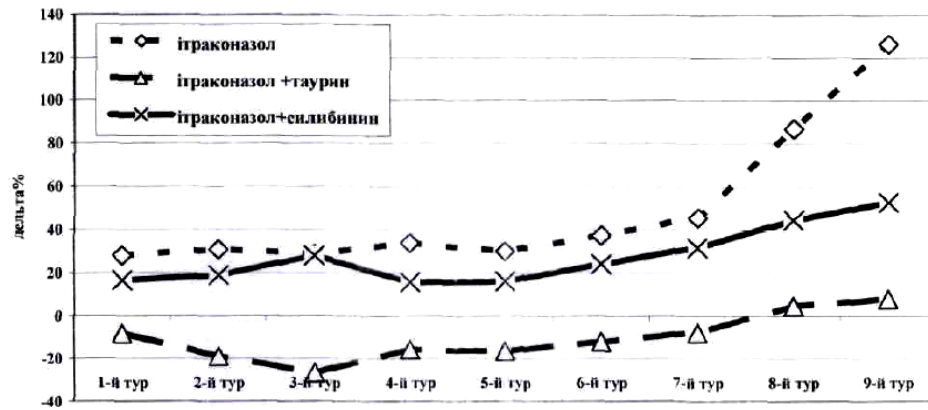


Fig.9



Fig.10

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601