



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41629 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00
A61K 38/21

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСОПЛАЗМОВНОЇ ІНФЕКЦІЇ

1

(21) u200901210
(22) 16.02.2009
(24) 25.05.2009
(46) 25.05.2009, Бюл.№ 10, 2009 р.
(72) БОДНЯ КАТЕРИНА ІГОРІВНА, UA, БОБРОВА
ОКСАНА ВЯЧЕСЛАВІВНА, UA
(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, UA

2

(57) Спосіб лікування хронічної токсоплазмозної інфекції шляхом застосування комплексної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають рекомбінантний ІЛ-2 людини - препарат "Ронколейкін", по 0,3мл внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, на курс лікування 10 ін'єкцій.

Корисна модель належить до медицини, а саме, до паразитології і фармакології і може використовуватися при лікуванні хронічної токсоплазмозної інфекції.

Актуальність проблеми токсоплазмозу визнається широким розповсюдженням інвазії серед населення (до 500 мільйонів людей у світі, у Росії - до 50 мільйонів), неоднорідністю популяцій людини за станом імунної системи, яка обумовлює наявність значної кількості пацієнтів з маніфестними формами токсоплазмозу та переважно безсимптомним перебігом токсоплазмозу у вагітних з несприятливими наслідками для плоду. Тісний зв'язок між проявами інфекційного процесу та станом імунної системи людини, обмеженість існуючих методів підтвердження зв'язку наявності в організмі людини токсоплазм та клінічними проявами, недостатня ефективність рекомендованих методів терапії при реактивації токсоплазмозу обумовлюють необхідність уточнення патогенетичних механізмів формування хвороби, розробки науково обумовлених способів діагностики та лікування цієї патології.

При призначенні лікування хворим на токсоплазмоз треба пам'ятати, що засоби етіотропної терапії діють тільки на тахозоїти (вегетативну форму) і не впливають на тканинні цисти збудника (тобто бродізоїти).

На сьогоднішній день найбільш ефективними засобами лікування токсоплазмозу є комбінація піриметаліну (дарапрім, хлорідін, тіндурін) і сульфадіазину (таку ж ефективність має сульфамеразин; менш ефективні сульфазоксазол, сульфадиметидин, сульфадимідин). Синергічна дія цих препаратів полягає у блокуванні метаболічних

шляхів перетворення параамінобензоліної, фолієвої та фолонієвої кислот у тахозоїти, які реплікуються. На сьогодні зручною формою для лікування хворих на токсоплазмоз є комплексний препарат фансидар, який містить комбінацію піриметаліну з сульфадоксином.

Однак сульфаноламідні препарати мають побічні ефекти, такі як: алергічна висипка, підвищення температури, свербіж шкіри, фотосенсибілізація, вузловий периартеріт, синдром Стивена-Джонсона, психоз, депресія, неврити, агранулоцитоз, токсичне ураження печінки, гемоліз при дефіциті Г-6-ІД, гемоглобінапатія, кристалурия, нудота, блювота, головний біль, запаморочення, ацидоз, стомлюваність, тощо.

У разі неможливості використання сульфаноламідних препаратів можна застосовувати комбінацію піриметаліну з кліндаміцином, новими макролідами (азітроніцином, кларитроніцином, рокситроніцином), а також спіраміцином. Спіраміцин (роваміцин) менш ефективний, але й менш токсичний, ніж піриметамін та сульфаноламідні, тому застосовується при лікуванні вагітних. [Грачева Л.И., Гочаров Д.Б., Васильев С.Г. Современные методы диагностики токсоплазмоза. // Актуальные вопросы медицинской паразитологии: Материалы юбил. науч. практ. конф., посвящ. 110-летию дня рождения Е.Н. Павловского: -СПб., 1994. -С. 18].

У зв'язку з розвитком дисфункціональних змін в імунній системі при токсоплазменній інфекції у якості препаратів патогенетичної терапії застосовуються імуномодуючі препарати.

Найбільш близьким до рішення, що заявляється, та обраним за найближчий аналог є спосіб лікування хронічної токсоплазмозної інфекції із

(19) UA (11) 41629 (13) U

застосуванням низькомолекулярного індуктора ендогенного інтерферону - циклоферон, який вводять внутрішньом'язово в дозі 250-400 мг на добу за схемою [Лобзин Ю.В., Казанцев А.П., Васильев В.В. и др. Хронический токсоплазмоз: рациональная терапия. // Росс. мед. вестник. -1997.-2, №3. - С. 67-69].

На курс лікування - 10 ін'єкцій. Цей препарат має цілу низку фармакологічних властивостей (низьку токсичність, відсутність метаболічного розщеплювання у печінці та алергенної мутагенної та ембріотоксичної дії на організм та акумулювання в організмі), які дозволили циклоферону швидко завоювати належне місце в ряду лікарських препаратів.

У той же час, його вплив на імунопатогенну інфекцію незначний. Тому при застосуванні індукторів ендогенного інтерферону можливий розвиток гіпореактивності, тому на протязі цієї фази повторне введення того ж самого препарату не спричиняє відповідної продукції інтерферону у зв'язку з формуванням толерантного до антигену, тому що вона пригнічена, що робить наступне введення препарату недоцільним. Гіпореактивність переборюється зміною індуктора або використанням переривчастого курсу прийому препарату.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування хронічної токсоплазмозної інфекції, в якому за рахунок зміни застосовуваного лікарського препарату, досягається корекція дисфункції імунореактивності при вторинних імуносупресивних станах, за рахунок чого підвищується ефективність лікування.

Поставлена задача вирішується в способі лікування хронічної токсоплазмозної інфекції шляхом застосування комплексної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають рекомбінантний ІЛ-2 людини-препарат «Ронколейкін» по 0,3мл внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, на курс лікування 10 ін'єкцій.

На ранніх стадіях інфекції (як в експериментах, так і *in vitro*) токсоплазмоз ініціює антигенспецифічну Т-клітинно-незалежну імунну відповідь шляхом активації макрофагів та натуральних кілерів. Ця активація опосередкована системою цитокінів, що проявляється в посиленні продукції ІФН- γ натуральними кілерами з активацією мікробіцидної функції макрофагів. У синтезі значної кількості ІФН- γ значну роль відіграє інтерлейкін-2: призначення пацієнтам з токсоплазмозом цього цитокіну сприяє посиленню продукції ІФН- γ натуральними кілерами, що частково компенсує його дефіцит в результаті нестачі СД4+ [Бейер Т.В. Персистенция как важный биологический признак оппортунистических патогенов протозойной природы. //Материалы Всеросс. науч. конфер. «Клинические перспективы в инфектологии». - СПб., 2001.-С. 20-29].

До числа препаратів цитокінів, які використовуються в клінічній практиці, у тому числі в інфектології, відноситься рекомбінантний ІЛ-2 людини-препарат «Ронколейкін», який здатен корегувати

дисфункції імунореактивності при вторинних імуносупресивних станах. «Ронколейкін» ІЛ-2 сприяє клональній (вибірковій) активації адаптивного імунітету по відношенню до цільового антигену. Тому ІЛ-2, на відміну від індукторів ендогенного інтерферону, гальмує розвиток толерантності до антигенів, в ряді випадків відмінюючи імунну «невідповідність», яка вже сформувалась. ІЛ-2 самостійно (без стимулюючого антигенного впливу) активує Т-лімфоцити НК-клітини. Таким чином, ІЛ-2 є одним з ключових медіаторів імуногенезу, який має як прями, так і опосередковані ефекти на імункомпетентні клітини.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Хворим на хронічний токсоплазмоз поряд з базовою терапією додатково призначають рекомбінантний ІЛ-2 людини-препарат «Ронколейкін» по 0,3мл внутрішньом'язово 1 раз на 3 дні, на курс лікування 10 ін'єкцій.

Приклад. Хвора Л., 39 років.

Скарги при надходженні на головний біль, підвищення температури до 37,5С увечері на протязі 6 місяців, запаморочення, біль у м'язах кінцівок, загальну слабкість. Вважає себе хворою біля 1,5 років. Декілька разів лікувалася в інших стаціонарах, однак, ефекту не отримала.

При обстеженні методом ІФА 1,614МЕ/мл (N до 40МЕ/мл). В імунологічному аналізі кровоскитання показників клітинної ланки імунітету за рахунок субпопуляції Т-лімфоцитів - СД 4+ клітин з хелперною активністю та СД8+ цитотоксичних клітин з кілерно-супресорною активністю. В клінічному аналізі крові незначна лейкопенія - 3,9x10⁹/л, Лімфоцитоз - 38%, ШОЕ - 25мм/годину. При УЗД ознаки хронічного холециститу. Хворій проведена етіотропна терапія фансідаром - 2 курси по 7 днів з інтервалом 7 днів, симптоматична терапія та терапія імуноглобуліном проти T. gondi - по 3,0мл 1 раз на три дні, курсом 10 ін'єкцій внутрішньом'язово.

Після курсу лікування покращився загальний стан хворої, регресував субфебрилітет, зменшилися болі у м'язах та загальна слабкість. Покращилися показники імунограми СД4+ -34%, СД8+ 27%. У гемограмі регресувала лейкопенія - 6,45x10⁹/л, ШОЕ 18мм/год.

Запропонованим способом було проліковано 7 хворих на хронічний токсоплазмоз. Аналіз ефективності проведеної терапії показав, що стабільну ремісію було відзначено у хворих, які отримували Ронколейкін, що було вірогідно вище порівняно з пацієнтами, які отримували лише базисну терапію. На цій терапії спостерігалась активація клітинного імунітету, на що вказувало підвищення вмісту СД3+, СД4+, СД16+, СД25+, продукції ІФН- γ та ІЛ-2.

Таким чином, запропонований спосіб лікування хворих на хронічний токсоплазмоз дозволяє підвищити ефективність лікування та досягти стійкої ремісії.

