



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85346 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61B 5/0452
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

1

(21) а200804243
(22) 03.04.2008
(24) 12.01.2009
(46) 12.01.2009, Бюл.№ 1, 2009 р.
(72) КРИЖАНОВСЬКИЙ ДМИТРО ГЕОРГІЙОВИЧ,
UA, КОЖУШКО МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ, UA, АВ-
ДОНІНА ОКСАНА ВАЛЕРІЇВНА, UA
(73) КРИЖАНОВСЬКИЙ ДМИТРО ГЕОРГІЙОВИЧ,
UA, КОЖУШКО МИХАЙЛО ЮРІЙОВИЧ, UA, АВ-
ДОНІНА ОКСАНА ВАЛЕРІЇВНА, UA
(56) UA 65936 A, 15.04.2004
UA 13453 U, 17.04.2006
RU 2299438 C1, 20.05.2007
(57) Спосіб диференційованого патогенетичного
лікування хворих на туберкульоз легень, що вклю-
чає додаткове призначення стрес-лімітуючих
препаратів у комплексі протитуберкульозної
терапії на підставі попереднього визначення
психоемоційного статусу хворих шляхом
короткострокового холтеровського
кардіомоніторингу з наступною його оцінкою за

2

шкалою індекса адаптації (IA), що обчислюють по
формулі:

$$IA = \frac{SDNN - SDNN_I}{SDNN} 100\%,$$

де
SDNN, мс - загальне стандартне відхилення нор-
мальних кардіоінтервалів усього запису;
SDNN_I, мс - середнє значення 5-хвилинних
стандартних відхилень нормальних
кардіоінтервалів усього запису,
який відрізняється тим, що хворим із
психоемоційним статусом "вираженої напруги"
призначають стрес-лімітуючі препарати у серед-
ньодобовій дозі та хворим із психоемоційним
статусом "перенапруги" - у максимальній дозі, а
визначення психоемоційного статусу за відповід-
ним діапазоном шкали IA здійснюють у такий спо-
сіб: психоемоційний статус "вираженої напруги"
визначають, якщо значення IA більше або дорів-
нює 25 % і не перевищує 45 %, психоемоційний
статус "перенапруги" - якщо значення IA переви-
щує 45 %.

Винахід відноситься до медицини, а саме до
фтизіатрії, і може бути використаний для дифере-
нційованого патогенетичного лікування хворих на
туберкульоз легень. Патогенетичне лікування
здійснюється за рахунок того, що у комплексі про-
титуберкульозної терапії додатково призначають
стрес-лімітуючі препарати на підставі попередньо-
го визначення психоемоційного статусу хворих
шляхом короткострокового холтеровського моні-
торингу електрокардіограми (ЕКГ) з наступною
його оцінкою за шкалою індекса адаптації (IA). При
цьому здійснюють призначення стрес-лімітуючих
препаратів у дозах, що відповідають психоемоцій-
ним статусам «вираженої напруги» і «перенапру-
ги», а зіставлення психоемоційного статусу і від-
повідного діапазону шкали IA здійснюють у такий
спосіб:

- психоемоційний статус «вираженої напруги»,
якщо значення IA більше або дорівнює 25 % і не
перевершує 45 %;

- психоемоційний статус «перенапруги», якщо
значення IA перевершує 45 %.

Використання даного винаходу дозволяє, уна-
слідок диференційованої оцінки психоемоційного
статусу хворих на туберкульоз легень, провести
патогенетичне лікування стрес-лімітуючими пре-
паратами у терапевтично коректній дозі, що дає
змогу запобігти ускладнень та підвищити вижива-
ність хворих, особливо в умовах гостропрогресую-
чого перебігу захворювання.

За даними Всесвітньої організації охорони
здоров'я (ВООЗ) щорічно на планеті захворюють
на туберкульоз 9 млн. осіб, і помирає від цієї не-
безпечної хвороби близько 2 млн. На зростання
рівня захворюваності та смертності від туберку-
льозу впливають численні соціально-економічні

(13) C2

(11) 85346

(19) UA

фактори: зниження рівня життя населення та наявність значної кількості осіб, які перебувають у місцях позбавлення волі, недостатнє фінансування протитуберкульозних заходів, дефіцит кваліфікованих медичних кадрів та волонтерів, зростання частки хіміорезистентного туберкульозу в структурі контингенту хворих. Значні медико-соціальні та економічні збитки для суспільства внаслідок ураження туберкульозом вимагають визначення стратегічних напрямків боротьби з цією хворобою, які повинні ґрунтуватися на результатах дослідження особливостей поширення туберкульозу та впливу основних чинників. Погіршенню епідемічної ситуації з туберкульозу значно сприяє також епідемія ВІЛ/СНІДу в Україні та психоемоційний стрес. Загальновідомо, що хронічний психоемоційний стрес у хворих на туберкульоз легенів призводить до патогенетичного порушення взаємодії функціональних систем організму та розвитку синдрому дезадаптації. Цей процес відбувається внаслідок порушення дії регуляторного механізму стрес-реалізуючої та стрес-лімітуючої систем. Визначення критеріїв щодо тактики лікування патогенетичних порушень, особливо хворих з важким прогресуючим перебігом туберкульозу легенів, залишається відкритою проблемою як в Україні, так і у світі.

Таким чином, актуальним є призначення патогенетичної терапії щодо хворих на туберкульоз легенів та розробка диференційованих критеріїв її застосування з урахуванням індивідуального психоемоційного стану хворих.

Є відомим спосіб патогенетичного лікування хворих з гостропрогресуючим туберкульозом легенів, що включає додаткове призначення стрес-лімітуючих препаратів у комплексі протитуберкульозної терапії на підставі визначення стресового критерію - співвідношення лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів крові (Винахід 2 299 438 Росії, МПК G01N 33/48. Спосіб вибору патогенетического лечения больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких / Филипова Т.П., Васильева Л.С., Кочкин А.В. (Россия). - 2006105603/15; Заявл. 22.02.2006; Опубл. 20.05.2007, Бюл. 14).

Недоліком даного способу є те, що призначення стрес-лімітуючих препаратів відбувається за критерієм, що не є диференційованим з погляду на ступінь виразності психоемоційного стану хворого. Це не дає можливість здійснити патогенетичне лікування у терапевтично коректній дозі.

Як прототип обраний відомий спосіб патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень, що включає додаткове призначення стрес-лімітуючих препаратів у комплексі протитуберкульозної терапії на підставі попереднього визначення психоемоційного статусу хворих шляхом короткострокового холтеровського моніторування ЕКГ з наступною його оцінкою за шкалою

$$\frac{SDNN - SDNN_I}{SDNN} =$$

IA = $\frac{SDNN - SDNN_I}{SDNN} \cdot 100\%$, (Заява на видачу патенту на винахід № а 2007 09626, МПК A61B5/0452, A61P 31/06 (2007.1)).

Спосіб патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень (Авдоніна О.В. (Україна). - За-

явл. 27.08.2007. - Прототип). Призначення стрес-лімітуючих препаратів здійснюють, якщо значення IA більше чи дорівнює 25 %.

Даний спосіб має той же недолік.

В основу винаходу поставлена задача розробки способу патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легенів з урахуванням диференційованої оцінки їх психоемоційного статусу. Виконання поставленої задачі досягається тим, що здійснюють призначення стрес-лімітуючих препаратів у дозах, що відповідають психоемоційним статусам «вираженої напруги» і «перенапруги», а зіставлення психоемоційного статусу і відповідного діапазону шкали IA здійснюють у такий спосіб:

- психоемоційний статус «вираженої напруги», якщо значення IA більше або дорівнює 25 % і не перевершує 45 %;

- психоемоційний статус «перенапруги», якщо значення IA перевершує 45 %.

Спосіб здійснюють таким чином.

Визначають психоемоційний статус хворого на туберкульоз легень. Задля цього проводять короткострокове холтеровське моніторування ЕКГ з оцінкою індексу адаптації (Пат. 65936 А України, МПК A61B5/02, A61P23/02. Спосіб визначення премедикаментозного рівня дентофобії / Авдоніна О.В. (Україна). - 2003076221; Заявл. 04.07.03; Опубл. 15.04.04., Бюл. 4). IA відображує співвідношення об'єктивних показників вегетативної регуляції серця - параметрів варіабельності серцевого ритму (BCP) - стандартного відхилення SDNN і середнього значення 5-хвилинних стандартних відхилень SDNN_I нормальних кардіоінтервалів усього запису. Належні розрахунки виконуються автоматично у процесі комп'ютерної обробки запису. Значення SDNN і SDNN_I практично не залежать від часу реєстрації (Рябькина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. - М., 1998. - 200 с). Тому час моніторування ЕКГ вибирається повільно, звичайно 30 хв, - він має бути лише достатнім для забезпечення можливості автоматичного обчислення середнього значення 5-хвилинних стандартних відхилень.

Якщо значення IA відповідає наявності у хворого психоемоційної напруги, то здійснюють призначення стрес-лімітуючих препаратів (гамма-оксимасляної кислоти (ГОМК), гліцину (аміноуксусної кислоти), даларгіну (тирозил-2-аланін-гліцин-фенілаланін-лейцил-аргілін), альфа-токоферолу ацетату). Але режим дозування обирають з урахуванням диференційованої оцінки психоемоційного статусу хворого. Клінічними дослідженнями авторів способа, що заявляється, визначено, що для хворих на туберкульоз легень доцільно виділити два рівні психоемоційного статусу з відповідним дозуванням стрес-лімітуючих препаратів: «вираженої напруги» та «перенапруги». Якщо значення IA більше або дорівнює 25 % і не перевершує 45 %, то психоемоційний статус відповідає рівню «вираженої напруги». При цьому стрес-лімітуючу терапію доречно здійснювати у нормальній середньодобовій дозі. Якщо ж значення IA перевершує 45 %, то психоемоційний статус відповідає рівню «перенапруги». Це є сигналом для істотного збі-

льшення середньодобові дози - аж до максимальної.

При аналізі результатів психологічного тестування виявилось, що у хворих на туберкульоз легень з ІА більш ніж 25% (з статусом «вираженої психоемоційної напруги» та «перенапруги») до призначення патогенетичної терапії стрес-лімітуючими препаратами мали місто різноманітні психоемоційні розлади - акцентуація особистості, емотивного, тривожного, дистимного типів, які зустрічались в 1,5-2 рази частіше, ніж у хворих з ІА < 25% (статус «фізіологічної норми щодо психоемоційної напруги»). Варто відзначити, що у пацієнтів групи 2 і 3 в 50-60% спостережень мали місце порушення психічного статусу тривожного, депресивного та іпохондричного характеру. Отримані дані щодо психічного статусу у хворих на туберкульоз легень з ІА більш ніж 25% свідчать про напруженість, дратівливість та невпевненість у собі цих груп хворих.

Коефіцієнт симпатовагального балансу (LF/HF) у хворих на туберкульоз легень з вираженою психоемоційною напругою (ІА 25 - 45%) склав 4,1 та перенапругою (ІА більше 45%) - 5,2 (при нормі 1,5); відмічено також переважання домену дуже низької частоти у цих груп хворих. В результаті призначення диференційованої патогенетичної терапії стрес-лімітуючими препаратами в терапевтично коректних дозах у хворих на туберкульоз легень дисбаланс ланок регуляції серцевого ритму поступово відновлювався: спостерігалось достовірне зменшення потужності VLF компонентів спектру при зменшенні приросту співвідношення LF/HF компонентів; мало місце збільшення загальної потужності спектру, яке відбувалося в основному за рахунок росту парасимпатичної компоненти та пригнічення симпатичної. Відмічено зниження коефіцієнту симпатовагального балансу в 3,3 рази, що призвело до перерозподілу активності частин спектру та відновлення симпатопарасимпатичного балансу. Таким чином, ефективність відновлення та підвищення адаптаційного потенціалу у хворих на туберкульоз легень з «вираженою психоемоційною напругою» та «перенапругою» значно зростала за умов оптимізації терапії.

Спосіб, що заявляється, пояснюється прикладом, що ілюструє його конкретне застосування та можливість здійснення.

Приклад. Хворий М., 33 років, перебував на стаціонарному лікуванні в Дніпропетровському обласному клінічному лікувально-

профілактичному об'єднанні «Фтизіатрія» з діагнозом: ВДТБ (фіброзно-кавернозний туберкульоз обох легень), дестр. +, МБТ +, М +, К +, рез. 0, кат. 1, ког. 4 (2007). Стан хворого при надходженні в стаціонар було вкрай важким, індекс адаптації дорівнював 47 %, коефіцієнт симпатовагального балансу дорівнював 5,7. Хворому, на тлі комплексу протитуберкульозних препаратів, дезинтоксикаційних засобів, вітамінів групи В і С, як патогенетична терапія у максимальних дозах призначено: ГОМК у вигляді препарату оксибутират натрію 20 % - 10,0 перорально, гліцин у таблетках по 0,1 - 4 рази на день, сублінгвально, даларгин в ампулах по 2,0 та альфа-токоферол ацетат у капсулах по 0,04 (2 капсули) - 3 рази на день, перорально. Після проведення курсу патогенетичної терапії відзначено виражене стабільне поліпшення загального стану хворого, нормалізація індексу адаптації та коефіцієнту симпатовагального балансу, зменшення симптомів туберкульозної інтоксикації: нормалізація температури тіла, підвищення апетиту, збільшення маси тіла, зменшення загальної слабості й стомлюваності. По закінченню курсу стаціонарної терапії хворий був виписаний у задовільному стані.

В обстежуваних хворих, які знаходились в стані психоемоційної напруги за даними ІА, вже на протязі першого місяця проведеного стаціонарного лікування, що включало патогенетичну терапію стрес-лімітуючими препаратами в залежності від стану «вираженої психоемоційної напруги» або «перенапруги» відповідно у середньодобових та максимальних дозах, відзначено виражене стабільне поліпшення загального стану, зменшення симптомів туберкульозної інтоксикації. По закінченню курсу стаціонарної терапії хворі були виписані у задовільному стані. У даних групах хворих летальних ісходів не спостерігалось. У контрольній групі з 30 хворих з уперше виявленим важким прогресуючим плинном туберкульозу, що мали аналогічні значення ІА й не одержували патогенетичну терапію стрес-лімітуючими препаратами, показник летальності склав 51,9 %.

Таким чином, запропонований диференційований критерій відбору хворих для включення патогенетичної терапії стрес-лімітуючими препаратами у комплексне протитуберкульозне лікування - варіаційний індекс адаптації - дозволив майже в 3 рази (з 33,67 % до 100 %) підвищити виживаність хворих з гостропрогресуючим плинном туберкульозу легень.