



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92865 (13) C2
(51) МПК (2009)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 13/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ОСІБ, ІНФІКОВАНИХ CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE, ЗА УМОВ РИЗИКУ ДЕСТАБІЛІЗАЦІЇ СУПУТНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

1

(21) a200910107
(22) 05.10.2009
(24) 10.12.2010
(46) 10.12.2010, Бюл.№ 23, 2010 р.
(72) ВАРУНКІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, ОСТРОВСЬКИЙ МИКОЛА МИКОЛАЙОВИЧ, ВАРУНКІВ НАТАЛІЯ БОГДАНІВНА, САВЕЛІХІНА ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА
(73) ВАРУНКІВ ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ
(56) UA 49572 A, 16.09.2002
UA 72643 C2, 15.03.2005

2

UA 72645 C2, 15.03.2005
(57) Спосіб лікування негоспітальної пневмонії в осіб, інфікованих Chlamydomphila pneumoniae, за умов ризику дестабілізації супутньої ішемічної хвороби серця, що включає застосування загальноприйнятих схем терапії з використанням антибіотиків, бронхолітиків, муколітиків та протизапальних препаратів, який **відрізняється** тим, що поряд із ними додатково призначається лікарський препарат тівортін, який приймають внутрішньо, під час їди, по 5 мл (1 г) 3 рази на добу протягом 15 днів.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до пульмонології, і може бути призначений для лікування негоспітальної пневмонії в осіб, інфікованих Chlamydomphila pneumoniae, за умов ризику дестабілізації супутньої ішемічної хвороби серця.

Не дивлячись на розвиток і досягнення сучасної медичної науки, негоспітальна пневмонія, уражаючи в переважній більшості осіб працездатного віку та характеризуючись високою смертністю й інвалідизацією хворих внаслідок розвитку ускладнень, формує одну із найбільш обтяжливих медико-соціальних проблем [Ю.І. Феценко, О.Я. Дзюблик, 2008].

Хоча в діагностиці, лікуванні та профілактиці пневмоній досягнуто незаперечних успіхів, дана патологія залишається до кінця не приборканою, а проблеми, спричинені нею, - далеко не вирішеними. Дані аспекти пояснюються як сучасними особливостями етіології та патогенезу негоспітальної пневмонії, так і змінами реакції організму самої людини в умовах системних впливів супутньої хронічної патології внутрішніх органів [Г.Н. Дранник, 2006; К.Ф. Чернушенко, 2008]. Ми поділяємо думку Ю.І. Феценка та співавторів (2008), що стрімка еволюція легеневої патології та розвиток фармакологічної індустрії зумовлюють необхідність проведення сучасних високоінформативних досліджень взаємодії сааногенетичних систем захисту макроорганізму в умовах поєднання кількох нозологій, спричинених спільними мікроорганізмами: стрептококи, мікобактерії, хламідії тощо. Як відомо

- запалення порушує процес ендотеліязалежної релаксації, що виробляється ендотелієм і відомий як оксид азоту (NO) (Р.И. Сепайшвилли, 2001). Основним чинником, що пошкоджує систему синтезу NO при запальних захворюваннях, зокрема й негоспітальній пневмонії, є оксидантний стрес. При запаленні органів дихання бактеріальні ендотоксини, в тому числі й хламідійного походження, та деякі цитокіни прозапалення (особливо інтерлейкін-1 та TNF- α) можуть моделювати як процеси синтезу та метаболізму оксиду азоту, так і впливати на чутливість ендотелію до його фізіологічних впливів. Підвищення рівня оксиду азоту при такому патологічному стані, створює умови для синтезу пероксинітриту (ONOO-) і веде до значного збільшення його локальної концентрації в судинній стінці. При високих концентраціях ONOO- дуже токсичний, індукує апоптоз, блокує синтез простагліну і підсилює синтез тромбосану, викликає фрагментацію білків за рахунок нітрації амінокислот і ліпопротеїнів і цим самим ініціює автоімунні реакції до гаптенів, індукує окислення ліпопротеїнів низької щільності.

Виявлення закономірностей даних порушень на молекулярному рівні міжклітинної взаємодії, безсумнівно, дасть змогу на більш ранніх етапах попереджувати і розпізнавати умови ризику розвитку дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при негоспітальній пневмонії в осіб, інфікованих Chlamydomphila pneumoniae, та застосовувати адекватні терапевтичні програми.

(19) UA (11) 92865 (13) C2

У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми медикаментозного впливу на процеси, при яких пошкоджується система синтезу оксиду азоту та чутливість ендотелію до його фізіологічних впливів, що призводить до дестабілізації перебігу ішемічної хвороби серця при негоспітальній пневмонії в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*.

Відомо ряд сучасних способів як діагностики, так і лікування негоспітальних пневмоній [Патент України №72645 С2, А61В10/00, G01N33/48 затв. 15.03.2005 р., Бюл. №3; Патент України №72643 С2, А61В10/00, G01N33/48, затв. 15.03.2005р., Бюл. №3, Патент України №49572А, А61К31/00, затв. 16.09.2002 р.], які спрямовані в першу чергу на відновлення ендобронхіальних факторів неспецифічної резистентності слизових оболонок бронхіального дерева та не передбачають впливу на процеси метаболізму оксиду азоту при негоспітальній пневмонії в умовах хронічної гіпоксії, спричиненої ІХС.

Однак усі відомі способи лікування негоспітальної пневмонії, не задовольняють ні потреби практичної охорони здоров'я, ні хворих, оскільки вони не передбачають цілеспрямованого впливу на процеси синтезу оксиду азоту при негоспітальній пневмонії на тлі ішемічної хвороби серця та хламідійному інфікуванні, що різко змінюється в умовах прогресуючого порушення мікроциркуляції, активації перекисного окислення ліпідів та явищ як загальної, так і локальної гіпоксії.

Близьким до винаходу, що заявляється, є спосіб лікування затяжного перебігу негоспітальної пневмонії [Патент України № 49572А, А61К31/00, затв. 16.09.2002 р.], що ґрунтується на використанні препаратів ліпін та ербісол у якості активаторів ендобронхіальних репаративних факторів захисту, імунної резистентності та сурфактанта легень, інгібіторів процесів перекисного окислення ліпідів. Проте, даний спосіб не передбачає ні впливу призначеного лікування на процеси синтезу оксиду азоту при негоспітальній пневмонії, ні наявності супутньої ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*.

Метою винаходу є покращення результатів процесу лікування негоспітальних пневмоній в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*, при ішемічній хворобі серця за умов загрози дестабілізації її перебігу.

В основу винаходу - спосіб лікування негоспітальної пневмонії в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*, за умов ризику дестабілізації супутньої ішемічної хвороби серця - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого способу комплексного лікування негоспітальної пневмонії в умовах загрози дестабілізації перебігу супутньої ішемічної хвороби серця в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*, шляхом використання лікарського препарату тівортін, то сприятиме відновленню нормального синтезу NO та, як наслідок, зменшенню локальних гіпоксичних проявів як в міокарді, так і в макроорганізмі в цілому.

Поставлена задача у запропонованому винаході вирішується тим, що комплекс лікування негоспітальної пневмонії, згідно винаходу доповнюється

ся додатковим використанням лікарського препарату тівортін, який приймають внутрішньо, під час їди, по 5мл (1г) 3 рази на добу протягом 15 днів.

Препарат представляє собою сполуку аргініну та аспарагінової кислоти. L-аргініну аспарат є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Аспарагінова кислота як донатор азоту для реакцій переамінування відіграє важливу роль в білковому обміні і має виражену антигіпоксичну дію.

Тривале утворення оксиду азоту забезпечує базально-дилатаційний вплив на серцево-судинну систему, інгібує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, запобігає агрегації тромбоцитів і зменшує ріст гладких м'язів судин. Доведено, що спочатку інфекція чи запалення можуть призвести до вазодилатації внаслідок підвищеної продукції оксиду азоту чи простаноїдів із індукованих ізоформ оксидоазотсинтази чіз днклооксигенази, яка утворюється в ендотеліальних клітинах у відповідь на дію цитокінів. Проте, різке і тривале збільшення рівнів продуктів запалення здатне навпаки порушити ендотеліальну релаксацію судин, посередництвом бактеріальної чи хламідійної стимуляції синтезу TNF α (M.A. Mendall, 1995), що супроводжується ефектом так званого ендотеліального «оглушення» (stunning) та інтактністю судинної стінки до навіть надвисоких компенсаторних рівнів оксиду азоту (P. Vallance, 1997). Найбільш вірогідною ланкою такого «оглушення» є порушення біодоступності NO за рахунок дефіциту субстрата NO - L-аргініну, порушення експресії eNOS, прискореного метаболізму NO, що буде виражатись збільшенням вмісту кінцевих метаболітів оксиду азоту (нітратів (NO₃)/нітритів (NO₂)) в крові та бронхоальвеолярному вмісті.

Отож, внаслідок такого комплексного підходу, створено новий спосіб лікування негоспітальних пневмоній в осіб, інфікованих *Chlamydomphila pneumoniae*, за умов ризику дестабілізації супутньої ішемічної хвороби серця, який забезпечує організм субстратом для нормального синтезування NO, що відіграє вирішальну роль у процесах підтримання фізіологічних рівнів оксиду азоту в крові та запобігає гіпоксії як міокарду, так і організму в цілому.

Запропонований спосіб здійснювали таким чином. З урахуванням матеріалів наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. хворому призначали відповідне лікування негоспітальної пневмонії: антибіотики, муколітики, бронхолітики, протизапальні середники, поряд із якими призначалася терапія препаратом тівортін, який приймали внутрішньо, під час їди, по 5мл (1г) 3 рази на добу протягом 15 днів.

Приклад 1. Хворий С. 61 рік, діагноз: Пневмонія негоспітальна з локалізацією у нижніх долях обох легень, гострий перебіг, тяжка токсична форма - стадія розпалу. ЛН I-II ст Хламідіоз.

ІХС. Стабільна стенокардія напруги, ФК II, НК 1.

При поступленні в крові - ШОЕ-31мм/год, лейкоцитоз із нейтрофільним зсувом вліво; вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів (NO₃)/нітритів (NO₂)) в сироватці периферійної крові склав 6,17мкмоль/л, а в бронхоальвеолярній

рідині склав 8,0нмоль/мл. Рентгенологічно - збільшення коренів обох легень, інфільтративне ущільнення нижніх долей обох легень; спірографічно - легенева недостатність I-II ст. змішаного типу; методом імуноферментного аналізу та за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в пацієнта було верифіковано *Chlamydomydia pneumoniae*.

ЕКГ: ритм синусовий правильний, ЧСС - 93 за 1 хвилину. Вольтаж збережений. Електрична вісь серця відхилена вліво. Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

Проводилася комплексна терапія із включенням антибактеріальних етіотропних середників, протизапальних, бронхолітичних, муколітичних, антистенокардитичних, загальноукріплюючих груп препаратів.

На 5 добу від початку хвороби відмічається негативна динаміка: наростання симптомів ішемії міокарду, наявні часті болі за грудиною. У крові ШОЕ - 36мм/год, зберігається лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом вліво.

Спостерігається різке наростання вмісту продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів (NO_3)/нітритів (NO_2)) в сироватці периферійної крові до 22,07мкмоль/л, а в бронхоальвеолярній рідині до 27,98нмоль/мл.

Спірографічно - легенева недостатність II ст. змішаного типу.

При ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС - 87 за 1 хвилину. Електрична вісь серця відхилена вліво. Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса. Депресія сегмента ST на 1-2мм в I, II, AVL, V1-V3 (ознаки ішемії передньобочкових відділів міокарду).

Поряд із загальноприйнятою комплексною терапією негоспітальної пневмонії та ІХС нами призначався препарат тівортін, який приймали внутрішньо, під час їди, по 5мл (1г) 3 рази на добу протягом 15 днів.

На 21 добу від початку хвороби відмічається позитивна динаміка: зникнення симптомів інтоксикації, стабільність температурної кривої, відсутність задишки та кашлю із відходженням мокроти. У крові ШОЕ - 13мм/год, лейкоцити 6,2 на 107л; вміст продуктів метаболізму оксиду азоту (нітратів (NO_3)/нітритів (NO_2)) в сироватці периферійної крові становив 10,07мкмоль/л, а в бронхоальвеолярній рідині до 11,83нмоль/мл. Рентгенологічно наявне розсмоктування інфільтративних змін у нижній долі правої легені; спірографічно - відновлення функції зовнішнього дихання (легенева недостатність - 0).

ЕКГ: ритм синусовий правильний, ЧСС - 81 за 1 хвилину. Вольтаж збережений. Електрична вісь серця відхилена вліво. Помірна гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.