



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41766 (13) A

(51) B A61K39/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО МОНОНУКЛЕОЗУ

1

(21) 2001031864
(22) 20 03 2001
(24) 17 09 2001
(46) 17 09 2001, Бюл. № 8, 2001 р
(72) Маврутенков Віктор Володимирович, Маврутенкова Тетяна Вікторівна, Шостакович-Корецька Людмила Романівна
(73) ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
(57) Спосіб комбінованого лікування інфекційного мононуклеозу, що містить комплексну лікарську терапію та її оцінку за клінічними критеріями, який відрізняється тим, що перед проведенням лікарської терапії лабораторно підтверджують можли-

2

вість призначення комбінації протівірусно-імунomodуючих препаратів, визначають гетерофільні антитіла шляхом аглютинації сироватки крові хворого на інфекційний мононуклеоз формалінованими еритроцитами коня, проводять полімеразну ланцюгову реакцію і виявляють наявність ДНК вірусу Епштейна-Барра в крові, знаходять специфічні протівірусні антитіла імуноферментним аналізом і за наявності щонайменше, двох серологічних ознак і ДНК вірусу розпочинають лікарську протівірусно-імунomodуючу терапію, а надалі спостерігають за станом хворого протягом 6 місяців

Винахід відноситься до медицини, а саме до вживання ліків та медикаментів із терапевтичною метою, до елімінації вірусних патогенів, і може бути використаним у педіатрії при лікуванні інфекційних хвороб

Відомий спосіб лікування інфекційного мононуклеозу, що містить медикаментозну терапію бонафтоном, як протигерпетичним препаратом, у кількості 100мг по 3 – 5 разів на добу, протягом 5 – 10 днів [1]

До причин, що перешкоджають отриманню важливого технічного результату належать призначення лише протигерпетичного препарату, якому властиві недостатність пригнічення вірусу Епштейна-Барра, відсутність катamnестичного (тривалого) спостереження за ходом лікування та відстеження елімінації вірусу з крові

На думку заявника, відсутність визначення елімінації вірусу та катamnестичного спостереження виключає можливість отримання відомостей про позитивність очікуваного ефекту лікування

Відомий спосіб лікування інфекційного мононуклеозу, що містить лікарську терапію, шляхом обробки горлових мигдаликів 0,15 – 0,25% розчином біоантиоксидантного комплексу як багатоферментним препаратом, до вмісту якого включені супероксиддисмутаза, каталаза і пероксидаза [2]

Виявлене рішення задачі забезпечує покращення лікувального ефекту, здебільшого, за рахунок призначення багатофункціонального засобу який у деякій мірі сприяє скороченню тривалості запальних виявів у ротоглотці, «умовний» нормалізації патобіохімічних показників крові та зменшенню відсоткового показника подальших ускладнень

Але запропонований спосіб лікування є доцільним лише у гострий період захворювання на локалізовану форму дифтерії, бактерійної ангini, що виникає на тлі інфекційного мононуклеозу, та залишається нейтральним до впливу саме на вірус Епштейна-Барра

Це пояснюється тим, що «центр ваги» лікувальних заходів спрямовується, переважно на поліпшення клініки запальних процесів ротоглотки, та локально концентрується лише на мигдаликах, чим стримує відтворення «системного ефекту» на організм та усунення причини захворювання. Поміж тим, за припущенням заявника, відсутність уявлень про клінічні (аденопатія, лихоманка, зсуви у загальному аналізі крові) та лабораторні ознаки (динаміка гетерофільних і протівірусних антитіл, вірусемії тощо) запобігає у відомому рішенні задачі визначенню конкретного патологічного стану, а від того, ці уявлення вважаються не менш хиб-

(13) A

(11) 41766

(19) UA

ними чинниками зниження технічного результату, що заявляється

Найбільш близьким об'єктом того ж призначення до заявленого винаходу, що збігається з ним за максимальною кількістю істотних прикмет і технічною суттєвістю, є спосіб комбінованого лікування інфекційного мононуклеозу, що містить комплексну лікарську терапію та її оцінку за клінічними критеріями, відповідно до якого, комбіновану лікарську терапію здійснюють шляхом ректального введення реалдирону, переважно у кількості 500000МЕ дітям від 3 до 7 років по 2 рази на добу, з інтервалом у 12 годин протягом 7 днів, і по 1000000МЕ – дітям, які старше за 7 років, з одночасним призначенням α -токоферолу (вітаміну «Е») та аскорбінової кислоти (вітаміну «С»), за віковим дозуванням [3]

На підставі вище наведених тверджень можливо припустити, що проведення комплексної терапії у сукупності з поширенням уявлень про клініку захворювання декілька підвищує ефективність лікування шляхом корегування впливу на течію мононуклеозу за рахунок стимуляції фармакологічної функції реалдирону проліферативними, антиоксидантними та клітинно-захисними властивостями його комбінантів [4]

Це пояснюється тим, що комплексні приймання досить часто дозволяють підвищити вплив на етіологію, патогенез, клінічні прояви мононуклеозу, обмежити поширюваність інфекційного процесу, на підставі яких можливо впроваджувати адекватні лікувальні заходи

Але, лікарська терапія у заявленій комбінації медикаментозних засобів характеризується ще низьким імунomodуючим результатом і віковим обмеженням при використанні, а оцінка стану хворого лише по клінічних ознаках із відсутністю лабораторно-катамнестичних спостережень, з ігноруванням показників реплікації вірусу Епштейна-Барра, динаміки гетерофільних і противірусних антитіл у крові хворого — суб'єктивністю, що перешкоджає посиленню очікуваного технічного результату, а від так, знижується можливість усунення розвитку побічних проявів та хронізації хвороби

Отже, технічні властивості прототипу, що обумовлені його ознаками, недостатні для досягнення потрібного технічного результату

В основу способу лікування інфекційного мононуклеозу поставлена задача шляхом комбінованої медикаментозної противірусно-імунomodуючої терапії підвищити ефективність при використанні

Означений технічний результат при використанні винаходу досягається тим, що у відомому способі комбінованого лікування інфекційного мононуклеозу, що містить комплексну лікарську терапію та її оцінку за клінічними критеріями, особливість складається з того, що перед проведенням лікарської терапії лабораторне підтверджують можливість призначення комбінації противірусно-імунomodуючих препаратів, визначають гетерофільні антитіла шляхом аглютинації сироватки крові хворого на інфекційний мононуклеоз формалізованими еритроцитами коня, проводять полімеразну ланцюгову реакцію і виявляють наявність ДНК вірусу Епштейна-Барра в крові, знаходять

специфічні противірусні антитіла імунферментним аналізом і по наявності, щонайменше, двох серологічних ознак і ДНК вірусу розпочинають лікарську противірусно-імунomodуючу терапію, а надалі спостерігають за станом хворого протягом 6 місяців

На підставі аналізу, діагностичних ознак можливо ствердити, що наявність катамнестичних спостережень дозволяє оцінити та обмежити розвиток побічних проявів, отримати впевненість про повноту одужання Виконання клінічної та лабораторної діагностики, ще перед проведенням лікарської терапії, переслідує мету отримати уявлення щодо причини захворювання, підтвердити можливість застосування комбінації двох хімічних препаратів з різними фармакологічними механізмами впливу на збудник інфекції, їх, кількісну дозу, у залежності від віку та ваги

Оцінка дії препаратів урахує загальноклінічні симптоми (самопочуття, наявність лихоманки, тонзилофарингіта, аденопатії) та лабораторні показники (загальний аналіз крові, гетерофільний тест та вірусемія) Продовження спостережень після виписки зі стаціонару протягом 6 місяців дозволяє отримати більш об'єктивну оцінку наслідків комбінованої терапії та наявності можливих ускладнень

Корегування перебігу інфекційного мононуклеозу засобами противірусно-імунomodуючої терапії, у залежності від обставин, що визначаються додатковим клінічно-лабораторними дослідженнями стану хворого підіймає терапевтичний результат на новий технічний рівень, якому притаманне зменшення чисельності постінфекційних ускладнень

Ефективність лікування характеризується швидкістю нормалізації клінічного стану, що складається з поліпшення самопочуття, нормалізації температури, купірування ангіни та усунення аденопатії При цьому прискорюється нормалізація крові за даними вмісту лейкоформули, в котрій нормалізуються лейкоцити та зникають віроцити, знижується реплікативна активність вірусу Епштейна-Барра, кількість гетерофільних антитіл у сироватці, а також-рівень й частота проявів таких ускладнень, як затяжний субфебрилітет, синдром хронічної втоми, анемія, тромбоцитопенія тощо

Використання способу можливо без обмеження за віком і статтю, що інформує про додаткове поширення його функціональних можливостей

Терапія комбінацією двома препаратами з противірусними та імуностимулюючими фармакологічними властивостями знижує кількість ліжко-днів у середньому на 2 доби, прискорює нормалізацію клінічної картини хвороби, яка відбивається самопочуттям температурою тіла, станом слизової оболонки ротоглотки тощо, підсилює елімінацію вірусу з організму, зменшує ускладнення, при незначній кількості побічних ефектів

Наявність реплікації вірусу Епштейна-Барра, що визначається тільки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та отриманням клінічної картини (слабкість, аденопатія, періодична лихоманка та інше) потребує обов'язкового медикаментозного лікування Головна мета будь-якої противірусної терапії — елімінація вірусу з організму, що

досягається порушенням синтезу вірусної нуклеїнової кислоти або активацією імунної системи організму. Дуже часто подібні препарати, а особливо їх комбінації, призводять до виникнення ускладнень.

Тож, відсутність ДНК вірусу Епштейна-Барра після проведення противірусної терапії свідчить про елімінацію або інгібіцію розмноження вірусу в організмі.

Полімеразна ланцюгова реакція-сучасний метод лабораторної діагностики, що ґрунтується на досягненнях молекулярної біології. Особливість цього діагностичного приймання забезпечує надійність отримання кінцевого результату.

Визначення специфічних противірусних антитіл проти вірусу Епштейна-Барра за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) є обов'язковим попереднім серологічним дослідженням перед проведенням ПЛР. Динаміка специфічних противірусних антитіл ніяк не відбиває ефективність противірусної терапії, але свідчить про фазу інфекційного процесу (гостра чи хронічна), що є дуже важливим у виборі стратегії лікування (необхідності в лікуванні, виборі ліків, їх дозуванні, тривалості терапії тощо).

Гетерофільний тест із формалізованими еритроцитами коня (проба Гоффа-Бауера) дозволяє отримати відомості про наявність гострої фази інфекційного мононуклеозу, яка потребує медикamentозного лікування. Зниження концентрації гетерофільних антитіл інформує про швидкість реконвалесценції (темпи одужання) хворого. Крім того, використання формалізованих еритроцитів коня, наприклад замість еритроцитів барана (реакція Пауля-Буннелля), відомих у діагностиці інфекційного мононуклеозу, підвищує специфічність та чутливість реакції до 97% і є більш ефективним, бо на еритроцитах коня відсутній антиген Форсманна, що зумовлює розвиток псевдопозитивних реакцій, і додатково знижує собівартість аналізу.

Для здійснення противірусно-імуномодуючої терапії визначення саме двох специфічних антитіл до вірусу Епштейна-Барра та ДНК є достатнім для проведення противірусно-імуномодуючої терапії.

Таким чином, попереднє серологічне обстеження (проба Гоффа-Бауера, виявлення специфічних противірусних антитіл проти вірусу Епштейна-Барра в ІФА) та виявлення ДНК вірусу за ПЛР об'єктивно підтверджує у хворого наявність інфекції герпес-вірусу IV типу (Епштейна-Барра) у гострій чи хронічній формі з визначенням необхідності обов'язкового лікування.

Спостереження протягом 6 місяців за станом хворого є найбільш ефективними у визначенні видів і характеру можливих ускладнень. Зменшення тривалості контролю є недоцільним, з-поміж недостатньої інформативності.

Особливість способу, що пропонується, полягає в тому, що кожен із препаратів має пряму противірусну дію за рахунок порушення синтезу вірусної РНК, а також за рахунок активації імунної системи організму. При цьому кожен із препаратів має різні фармакологічні механізми впливу. Один препарат забезпечує зв'язування вірусної інформаційної РНК, що приводить до порушення трансля-

ції і збірки її у рибосомах клітини, стимулює утворення інтерферону, динаміка якого характеризується 2 піками, крім того, прискорює дифференціювання молодих Т-лімфоцитів у зрілі Т-клітини, посилює антилігеноз В-клітинами. Другий стимулює не тільки синтез інтерферону, але й інших біологічно активних речовин (фактор некрозу пухлини, інтерлейкінів та ін.), підвищує експресію вірусних антигенів на мембрані лімфоцитів, а відтак активує розпізнавання та елімінацію збудника. Додатково, другий препарат посилює цитотоксичність Т-кілерів, антилігенозних лімфоцитів і макрофагів [5].

Препарати, що пропонуються, не мають шкідливого впливу на організм, рівно як і їх комбінація.

Тож, сукупність істотних відокремлюючих ознак способу, що заявляється, є суттєвою, бо має причинно-слідчий зв'язок з означеним вище технічним результатом.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення способу комбінованого лікування інфекційного мононуклеозу, полягають у наступному.

Спосіб комбінованого лікування інфекційного мононуклеозу полягає в тому, що перед проведенням лікарської терапії лабораторне підтвердження можливості призначення комбінації противірусно-імуномодуючих препаратів. Для цього проводять полімеразну ланцюгову реакцію з метою виявлення наявності ДНК вірусу Епштейна-Барра в крові, та визначають специфічні противірусні антитіла, виконують тест із формалізованими еритроцитами коня для визначення концентрації гетерофільних антитіл у сироватці крові. При наявності клінічних симптомів, а також виявлення ДНК вірусу та, щонайменше, однієї з двох специфічних серологічних ознак (специфічних антитіл до вірусу Епштейна-Барра або гетерофільних антитіл) розпочинають лікарську противірусно-імуномодуючу терапію. Надалі за станом хворого спостерігають протягом 6 місяців.

Приклад. Аня 3, 9 років потрапила до клініки 18.01.2001 із діагнозом інфекційний мононуклеоз. Скарги на біль у горлі, лихоманку, слабкість, збільшення шийних лімфатичних вузлів, важке дихання. З анамнезу хвороби відомо, що дитина боліє з грудня місяця, коли виникли помірні катаральні явища на фоні задовільного самопочуття і нормальної температури тіла. З 12.01.2001 збільшилися шийні лімфатичні вузли, виникла слабкість, з 16.01.2001 підвищилася температура тіла і розвинулася ангіна.

За даними епіданамнезу дитина контактувала з хворими на ангіну по школі. При надходженні, стан мав середню міру тяжкості за рахунок інтоксикації і місцевих явищ. Дівчинка млява, лице одутле, бліде. Апетит знижений, сон поганий за рахунок скрутного дихання. При огляді шиї визначались збільшені, чутливі передньо- та задньо-шийні лімфовузли, розміром 1,5 – 2,0 см. При огляді ротоглотки-скарги на помірний біль у горлі, мало місце яскравої розлитої гіперемії, мигдалики – гіпертрофовані, в лакунах – гній. При обстеженні органів черевної порожнини – збільшена печінка до 2 см, край гострий, еластичний. Селезінка не збільшена.

При лабораторному обстеженні по загальному аналізу крові визначені: лейкоцитоз 10,9Г/л, лімфоцитоз 21%, віроцитоз 48%, гетерофільний тест (++++), в сироватці крові виявлені антитіла класу G до раннього антигену вірусу Епштейна-Барра ІФА та ДНК вірусу за допомогою ПЛР.

Були призначені протівірусний хімічний препарат у дозі 6мг/кг маси тіла 1 раз на день внутрішньо-м'язово та хімічний імуномодулюючий засіб всередину, із розрахунку 50мг/кг на добу, розділені на 4 приймання. Курс комбінованої терапії становив 7 днів. Комбінована хіміотерапія від прийому препаратів призвела до скорочення терміну перебування в стаціонарі на 4 ліжко-дні, поліпшення самопочуття, нормалізації температури тіла й зникнення болів у горлі на 3 добу. Значне поліпшення показників крові було відстежено на 10-й день хвороби, що констатувалося зменшенням лейкоцитозу, нормалізацією лейкоформули та зменшенням віроцитозу. Побічних ефектів із боку комбінованої терапії не виникло. Тривалість перебування в лікарні зменшена на 2 ліжко-дні.

Отже, заявлений спосіб комбінованої терапії інфекційного мононуклеозу, що збігається до корегування впливу на течію мононуклеозу шляхом протівірусно-імуномодулюючої терапії дозволяє отримати специфічний терапевтичний алгоритм при мінімізації побічних ефектів, націлений на отримання важливого синергетичного результату при використанні, як серед дітей, так і дорослих, що ніколи не досягався від роз'ємного використання наведених ознак.

Як інформують вищенаведені твердження, заходи заявника, що запропоновані у винаході, значно перевершують досягнення найкращих об'єктів аналогічного призначення, завдяки корегуванню впливу на течію мононуклеозу протівірусно-імуномодулюючою терапією, яке надало можли-

вість підвищити ефективність лікування зі зменшенням чисельності ускладнень у віддаленому періоді. Заходи заявника зведені до визначення наявності вірусного фактору й адекватного впливу на нього відомими фармакологічними засобами. Заявлене рішення задачі може знайти широке використання у педіатрії та загальній терапії, а можливість його здійснення підтверджена конкретним клінічним прикладом.

Отже, запропонований «Спосіб комбінованої лікування інфекційного мононуклеозу» відповідає умовам винаходу «промислово придатність», «новизна» і «винахідницький рівень», що дозволяє кваліфікувати заявлене рішення задачі винаходом України.

Література

1. Заяв. 92004781 России, МПК6: А61К39/12. Способ лечения инфекционного мононуклеоза / В.А. Крапивин, Г.М. Давидович, А.П. Кудин, Р.Х. Чилингиров, Р.Р. Давыдов, В.В. Исаев, Н.Н. Юровский (Россия); — № 92004781/14; заявл. 29.04.98; опубл. 10.02.00.
2. Пат. 2139727 России, МПК6: А61К38/54. Способ лечения инфекционных заболеваний, протекающих с синдромом ангины / В.В. Иванова, О.В. Тихомирова, Л.В. Говорова, М.С. Борц, Е.Г. Николаева, А.И. Орлов (Россия); — № 96114674/14; заяв. 10.07.96; опубл. 20.10.99.
3. Заяв. 98108179 России, МПК7: А61К38/21. Способ лечения инфекционного мононуклеоза у детей / Л.В. Феклисова, Л.А. Галкина, М.В. Филатова, В.И. Марченко (Россия); — № 98108179/14; заявл. 29.04.98; опубл. 10.02.00.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. — Ч.2 — 10-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1986, ч.2. — С. 37 — 38.
5. Ершов Ф. И. Антивирусные препараты. — М.: Медицина, 1998. — 192 с.