



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71336 (13) A

(51) 7 A61K33/18, A61K31/24,

A61K31/195

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ФЕЛІНОЗУ

1

2

(21) 20031212116

(22) 23.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович

(73) Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб лікування фелінозу, що включає введення антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, амізону, циклоферону та ербісолу,

який **відрізняється** тим, що додатково вводять препарат детоксикуючої дії глутаргін.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін вводять внутрішньовенно у вигляді 4% розчину по 20-30 мл двічі на добу протягом 5-7 діб поспіль до зниження явищ інтоксикації та покращення загального стану хворих, а потім здійснюють введення глутаргіну усередину по 0,5 г протягом 7-10 діб поспіль.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних хвороб.

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю у сучасних умовах фелінозу (хвороби котятих подряпин) серед населення України та інших країн СНД та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування даного захворювання.

Відомий спосіб лікування фелінозу антибактеріальними та протизапальними препаратами, що потенціюють дію антибіотиків та стимулюють імунологічну реактивність хворих, зокрема амізоном (Деклараційний патент України на винахід № 46659 - Спосіб лікування фелінозу. - Опубл. 15.05.2002. Бюл. №5).

Однак до недоліків цього способу відноситься те, що в низці випадків він недостатньо швидко ліквідує симптоми інфекційного токсикозу та місцеві запальні явища, особливо при тяжкому перебізі фелінозу. Тому цей спосіб потребує подальшого удосконалення.

Тому був розроблений спосіб лікування фелінозу, при якому додатково до антибактеріальних препаратів та амізону вводять імуноактивний препарат циклоферон, що володіє також протизапальною дією (Деклараційний патент України 57274 А.- МПК⁷ А61К31/24 - Спосіб лікування хворих на феліноз. - Опубл. 16.06.2003р. Бюл. №6). Але у частини хворих, які лікуються відповідно до даного способу, спостерігається частий розвиток ускладнень фелінозу та частий розвиток тяжкого перебігу хвороби.

Тому цей спосіб був удосконалений шляхом додаткового введення до антибактеріальних пре-

паратів широкого спектру дії, протизапального препарату амізону, імуноактивного препарату циклоферону імуноактивного препарату природного походження ербісолу (Рішення про видачу деклараційного патенту на винахід стосовно заявки №2003043757 МПК⁷ А61К33/18, А61К31/24 Спосіб лікування хворих на феліноз з пріоритетом від 23.04.2003р., прийняте Укрпатентом від 10.06.2003р. (Вих. №21007 від 11.06.2003р.).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих при використанні даного способу все ж таки зберігається тривалий перебіг фелінозу та частий розвиток в подальшому загострень хвороби, що у патогенетичному плані пов'язано з наявністю синдрому "метаболічної інтоксикації" (СМІ), який у біохімічному плані характеризується підвищенням вмісту у сироватці крові так званих "середніх молекул" (СМ), а в клінічному - підвищеною частотою тривалого перебігу захворювання та розвитку гнійно-запальних процесів в уражених лімфатичних вузлах.

Задачею винаходу було підвищення ефективності лікування хворих, скорочення тривалості лікування та зменшення частоти гнійних ускладнень з боку лімфатичних вузлів, які уражені патологічним процесом. Вказана задача досягається шляхом додаткового введення хворим глутаргіну - нового вітчизняного препарату, що володіє детоксикуючою, антиоксидантною, мембраностабілізуючою та гепатопротекторною дією.

Глутаргін - новий препарат українського виробництва, що містить у своєму складі сіль двох амі-

(13) A

(11) 71336

(19) UA

нокислот - глутамінової кислоти та аргініну. Глутаргін володіє аміак нейтралізуючим, антиоксидантним та мембраностабілізуючим ефектами (що реалізується шляхом пов'язування аміаку глутаміновою кислотою з утворенням глутаміну).

Пропозиція щодо використання глутаргіну в якості препарату, який ліквідує СМІ, базується на вперше встановленій авторами винаходу на експериментальній моделі фелінозу, та потім підтвердженою у клініці закономірності, що глутаргін у хворих реалізує детоксикуючий ефект та сприяє суттєвому зниженню вираженості СМІ, а в клінічному плані - значно знижує частоту тривалого та рецидивуючого перебігу фелінозу.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворому на феліноз призначають введення антибіотиків широкого спектру дії, амізону, циклоферону, ербісолу в середньотерапевтичному дозуванні та додатково глутаргін у вигляді 4% розчину внутрішньовенне інфузійно по 20-30мл двічі на добу протягом 5-7 діб поспіль до суттєвого зниження проявів токсикозу та поліпшення загального стану хворого, а потім глутаргін вводять усередину по 0,5г протягом 7-10 діб поспіль.

При розробці заявленого способу для його клінічного та патогенетичного обґрунтування було обстежено дві групи хворих - основна (40 осіб), яка отримувала лікування згідно з заявленим спосо-

бом, та група зіставлення (42 особи), яка лікувалася відповідно до відомого способу-прототипу. Обидві групи хворих на феліноз були рандомізовані за віком, статтю хворих та тяжкістю клінічного перебігу захворювання. В обох групах переважали хворі із середньо тяжким перебігом фелінозу (32 особи та 29 осіб відповідно). В обох групах порівнювали клінічні та лабораторні показники у динаміці: основній, яка лікувалася відповідно до заявленого способу, та групі зіставлення, що отримувала лікування згідно до відомого способу-прототипу.

Проведені клінічні спостереження та лабораторні обстеження дозволили встановити, що застосування заявленого способу сприяє чітко вираженій позитивній динаміці клінічної симптоматики в обстежених хворих основної групи, в тому числі скороченню тривалості збереження синдрому загального інфекційного токсикозу, в тому числі пропасниці, та ліквідації місцевих запальних проявів з боку шкіри та лімфатичних вузлів. Дані щодо впливу заявленого способу відносно відомого способу-прототипу на клінічні показники у хворих на феліноз наведені в таблиці 1.

З таблиці 1 видно, що використання заявленого способу лікування фелінозу сприяє прискоренню ліквідації клінічної симптоматики та одужанню хворих.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування на клінічні показники у хворих на феліноз, що були під наглядом ($M \pm m$)

Клінічні показники	Способи лікування фелінозу		Р
	заявлений (n=40)	відомий (n=42)	
Тривалість збереження (діб):			
пропасниці	3,5±0,5	7,0±0,7	<0,05
загальної слабкості	5,4±0,6	9,0±0,8	<0,05
нездужання	6,3±0,6	9,3±0,8	<0,05
головного болю	3,4±0,5	6,9±0,7	<0,05
зниження апетиту	6,3±0,7	9,3±0,7	<0,05
ломоти у тілі	5,5±0,6	9,5±0,3	<0,05
дифузних міалгій	5,3±0,6	9,4±0,7	<0,05
збільшення лімфатичних вузлів	12,4±0,8	18,6±0,8	0,05
болісності уражених лімфатичних вузлів при пальпації	7,1±0,8	12,9±0,9	0,05
Частота нагноювання уражених лімфатичних вузлів, %	7,0±3	18,1±5	0,01

Дійсно, під впливом проведеного лікування у хворих основної групи скорочувалася тривалість збереження пропасниці на 3,5±0,1 доби, загальної слабкості - на 3,6±0,1 добу, нездужання - на 3,0±0,1 добу, головного болю - на 3,5±0,2 доби, зниження апетиту - на 3,0±0,1 добу, ломоти у всьому тілі на 4,0±0,2 доби, дифузних міалгій - на 4,1±0,3 доби, збільшення лімфатичних вузлів - на 6,2±0,3 доби, болісності уражених лімфатичних вузлів при пальпації - на 5,8±0,3 доби ($P < 0,05$). Показово, що під впливом заявленого способу лікування суттєво скорочувалася частота нагноєння уражених лімфатичних вузлів - у середньому в 2,45 рази ($P < 0,01$). У цілому термін одужання хворих, які лікувалися згідно до заявленого способу, склав 12,3±0,35 доби, в групі, яка отримувала ліку-

вання згідно з відомим способом, - 19,0±0,5 доби, тобто був на 6,7±0,2 доби тривалішим ($P < 0,01$).

Отримані дані свідчать, що використання заявленого способу лікування фелінозу має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки сприяє прискоренню ліквідації загальної інтоксикації та регіонального лімфаденіту, зменшує ймовірність нагноєння уражених лімфатичних вузлів, обумовлює прискорення одужання хворих на феліноз. У зв'язку з прискоренням ліквідації загальнотоксичних та місцевих явищ фелінозу, суттєвим зменшенням кількості гнійних ускладнень з боку лімфатичних вузлів, скорочувалися терміни лікування хворих на феліноз - з 19,0±0,6 діб у групі зіставлення до 12,3±0,4 доби в основній групі, хворі які отримували лікування згідно до заявленого

способу ($P < 0,01$), тобто в середньому на $6,7 \pm 0,2$ доби.

Отже, отримані дані свідчать, що при використанні заявленого способу лікування фелінозу відмічається реалізація задачі винаходу, а саме удосконаленню відомого способу лікування та скорочення його терміну. Підвищення ефективності лікування фелінозу при використанні заявленого способу проявляється у вигляді скорочення терміну лікування хворих та зменшенню кількості гнійних ускладнень з боку уражених лімфатичних вузлів.

При біохімічному обстеженні рівня СМ виявлено (таблиця 2), що в обстежених хворих до початку проведення лікування були однотипові зсуви вивчених показників. Дійсно, рівень СМ був підвищений в основній групі у середньому в 4,3 рази відносно норми ($2,26 \pm 0,09$ г/л; $P < 0,01$), у групі зіставлення - в 4,2 рази ($2,18 \pm 0,08$ г/л; $P < 0,01$).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів на рівень СМ при лікуванні фелінозу ($M \pm m$)

Показник	Норма	Способи лікування фелінозу		Р
		заявлений (n=40)	відомий (n=42)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$2,26 \pm 0,09$ $0,63 \pm 0,02$	$2,18 \pm 0,08$ $1,2 \pm 0,03$	$< 0,01$ $< 0,01$

Примітка: показник Р обчислений між основною групою та групою зіставлення.

Це свідчило про порушення метаболічного гомеостазу та наявність чітко вираженого СМ1 в обстежених хворих на феліноз. Зсуви з боку рівня СМ нами трактувалися в цілому як наявність чітко вираженого синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації.

Після проведеного лікування у хворих основної групи (яка лікувалася згідно заявленого способу) відмічалася чітко виражена позитивна динаміка з боку СМ - рівень СМ суттєво знижувався і дорівнював у середньому $0,63 \pm 0,02$ г/л ($P < 0,01$). У той же час у групі зіставлення (яка лікувалася згідно способу-прототипу) зберігалася вірогідне підвищення даного показника ($1,2 \pm 0,03$ г/л; $P < 0,01$). Отже, можна вважати, що у пацієнтів основної групи відмічається більш швидке зменшення вираження синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації, що підтверджувалося зниженням концентрації СМ у сироватці крові.

Отже, заявлений спосіб лікування фелінозу має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки він обумовлює прискорення нормалізації клінічних показників поряд зі зниженням до норми рівня СМ, що свідчить про ліквідацію СМ1. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає 153 грн. на одного хворого. Глутаргін є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною. Це дозволяє вважати

доцільним використання заявленого способу лікування фелінозу в умовах інфекційних

Приводимо приклади практичного використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий І, 28 років, працівник котячого питомнику, захворів гостро раптово. Скаржиться на головний біль, нездужання, загальну слабкість, зниження апетиту, ломоту в усьому тілі. Виник озноб, потім температура тіла підвищилася до $37,9^{\circ}\text{C}$. На третю добу від початку захворювання виник біль у правій підпашовій ділянці, де відмічено збільшення та болісність лімфатичних вузлів. З анамнезу хвороби було встановлено, що за тиждень до початку захворювання кіт сильно подряпав праве передпліччя хворого.

При огляді встановлено: загальний стан хворого середньотяжкий, температура тіла $37,9^{\circ}\text{C}$. Пульс 110 уд/хв., задовільних якостей. АТ 120/70 мм.рт.ст.

У правій підпашовій ділянці відмічається збільшення та значна болісність лімфатичних вузлів, які досягають розміру 3-4 см. Шкіра над лімфовузлами незмінена, пальпація - різко болісна.

Дані лабораторного обстеження: аналіз крові загальний - Ер.- $3,0 \cdot 10^{12}$ /л, Нb-135 г/л, Л.- $12,8 \cdot 10^9$ /л, е.-2, п.-16, с-62, л-15, м-3; ШОЕ-28 мм/год. Аналіз сечі: сліди білка. РЗК з хламідійним діагностиком у динаміці збільшилася з 1:5 до 1:40 (кратність зростання титру - 8).

Клінічний діагноз: феліноз, типова форма, середньотяжкий перебіг.

Дані додаткового лабораторного обстеження: СМ-3,08 г/л. Було призначено лікування згідно до запропонованого способу, яке включало введення антибіотика широкого спектру дії (амніокс-натрію по 0,5 г 4 рази на добу внутрішньом'язово), амізону по 0,25 г 3 рази на добу після вживання їжі протягом 7 днів поспіль, циклоферону у вигляді 12,5% розчину по 2 мл 1 раз на добу п'ять днів поспіль, потім по 2 мл 12,5% розчину циклоферону 1 раз в 2 дні (тобто через день), ще 3 ін'єкції, ербісол по 2 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 15 днів поспіль та додатково 4% розчин глутаргіну внутрішньовенно інфузійно по 20 мл двічі на добу протягом 5 днів поспіль, а потім глутаргін вводять у середину по 0,5 г протягом 7 днів.

Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого суттєво покращився вже протягом перших 2-3 днів лікування, що проявлялося зникненням пропасниці та загальної слабкості, підвищенням апетиту, ліквідації ломоти в усьому тілі та дифузних міалгій. При проведенні лікування розміри підпашових лімфатичних вузлів праворуч суттєво зменшилися, болісність їх зникла. На шосту добу лікування розміри цих лімфатичних вузлів зменшилися до 0,5-0,6 см у діаметрі, болісність зникла. На десяту добу від початку лікування — розміри лімфатичних вузлів нормальні, хворий повністю одужав. Скарг не було, загальний стан - задовільний, температура тіла нормальна.

Повторне проведення лабораторного обстеження дало такі результати: Ер.- $3,98 \cdot 10^{12}$ /л, Нb-140 г/л, Л.- $6,4 \cdot 10^9$ /л, е.-2, п.-4, с-63, л-28, м-3; ШОЕ-5 мм/год. Аналіз сечі - без патології. Додаткове біохімічне обстеження СМ-0,66 г/л.

Отже, у даного хворого на феліноз використання заявленого способу лікування забезпечило прискорення ліквідації симптомів загального токсикозу та регіонарного лімфаденіту, сприяло нормалізації концентрації СМ у сироватці крові. Нагноєння збільшених лімфатичних вузлів не було. Таким чином, відмічено прискорення одужання хворого. Загальна тривалість лікування склала 12 ліжко-днів, після чого хворий у задовільному стані була виписаний з інфекційного стаціонару додому, клінічне одужавши. Ускладнень та рецидивів хвороби не було.

Приклад 2.

Хвора Щ., 30 років, ветеринар, захворіла гостро, раптово, коли температура тіла підвищилася до 39,4°C, виник озноб, потім з'явилася біль у лівій підпахвовій ділянці, збільшилися та стали болісні підпахвовий лімфатичні вузли зліва. З анамнезу відомо, що за тиждень до підвищення температури Щ. подряпала кішка; у неї були подряпані кисть та передпліччя лівої руки. Скаржилася на лихоманку, загальну слабкість, нездужання, ломоту у всьому тілі, головний біль, міалгії, зниження апетиту.

При огляді: загальний стан хворої тяжкий, температура тіла 39,4°C. Пульс 125 уд/хв., задовільних якостей. АТ 110/70 мм.рт.ст. У підпахвовій ділянці зліва відмічається значне збільшення та різка болісність лімфатичних вузлів (діаметр конгломерату лімфовузлів складає до 4-4,5 см).

Дані лабораторного обстеження: аналіз крові загальний - Ер.- $3,1 \cdot 10^{12}/л$, Hb-135 г/л, Л.- $13,5 \cdot 10^9/л$, е.-1, п.-15, с-60, л-20, м-4; ШОЕ-34 мм/год. Аналіз сечі: сліди білка. РЗК з хламідійним діагностиком у динаміці збільшилася з 1:5 до 1:40 (кратність зростання титру - 8).

Дані додаткового лабораторного обстеження: СМ-3,1 г/л.

Клінічний діагноз: феліноз, типова форма, тяжкий перебіг.

Хворій було призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме ампіокс-натрія внутрішньом'язово по 1,0 г 3 рази на добу, амізон по 0,25 г 4 рази на день після їжі протягом 10 діб поспіль, циклоферон по 1 мл 12,5% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу п'ять діб поспіль, потім по 2 мл через день ще 5 ін'єкцій циклоферону ербісол по 2 мл 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 20 діб поспіль та додатково 4% розчин глутаргіну внутрішньовенне інфузійно по 30 мл двічі на добу протягом 7 діб поспіль, а потім глутаргін вводили усередину по 0,5 г протягом 10 діб.

Клінічний нагляд показав, що під впливом лікування відмічалася позитивна динаміка, а саме

прискорювалася ліквідація симптомів загального токсикозу та місцевих проявів лімфаденіту. Дійсно, на четверту добу від початку лікування у хворої вже зникли головний біль та пропасниця, на п'яту добу - ліквідувалися загальна слабкість, нездужання, ломота у всьому тілі, нормалізувався апетит. Болісність підпахвових лімфатичних вузлів зменшувалася до початку третьої-четвертої доби лікування, відмічалася їх поступово зменшення у розмірах: до початку другого тижня лікування діаметр лімфовузлів складав 1-1,8 см, болісність у правій підпахвовій ділянці була вже незначна. На дев'яту добу від початку лікування загальний стан хворої задовільний, температура тіла нормальна, скарг практично немає. На десяту добу болісність підпахвових лімфатичних вузлів повністю зникла, розміри лімфовузлів нормалізувалися на 15-ту добу від початку лікування, нагноєння не було.

Повторне проведення лабораторного обстеження хворої Щ. дало такі результати Ер.- $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb-140 г/л, Л.- $6,1 \cdot 10^9/л$, е.-2, п.-3, с-59, л-31, м-5; ШОЕ-9 мм/год. Аналіз сечі - без патології. Додаткове лабораторне обстеження СМ-0,76 г/л.

Загальна тривалість лікування хворої була 20 ліжко-днів, ускладнень або рецидивів хвороби не було.

Отже, з даного клінічного прикладу видно, що використання заявленого способу лікування фелінозу забезпечило прискорення одужання хворої оскільки більш швидко ліквідувалися прояви загального інфекційного токсикозу та регіонарного лімфаденіту, відмічалася нормалізація рівня СМ. Нагноєння збільшених підпахвових лімфатичних вузлів не було, рецидиви хвороби були відсутні.

Таким чином, використання заявленого способу лікування фелінозу обумовлює вирішення задачі винаходу - підвищення ефективності лікування хворих, скорочення тривалості лікування та зменшення частоти гнійних ускладнень з боку лімфатичних вузлів, які уражені патологічним процесом.

Спосіб простий у використанні, не потребує дефіцитних та коштовних ліків. Використання заявленого способу сприяє у біохімічному плані нормалізації рівня СМ, тобто ліквідацію СМІ, що в клінічному плані сприяє скороченню терміну лікування та зменшенню кількості гнійно-запальних ускладнень, умовний економічний ефект на одного хворого складає біля 153 гривень. Тому заявлений спосіб корисний та може бути рекомендований до поширеного застосування в умовах інфекційних відділень та лікарень при лікуванні хворих на феліноз.