



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112151** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61K 35/30 (2015.01)
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 04681	(72) Винахідник(и): Разнатовська Олена Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 26.04.2016	(73) Власник(и): ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.12.2016	пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.12.2016, Бюл.№ 23	

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ВТОРИННОЇ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ХІМІОРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб корекції вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом призначення на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії патогенетичного засобу. З перших днів стаціонарного режиму хіміотерапії призначають цитопротектор пропіонату дигідрат внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб. При неможливості провести внутрішньовенне введення - по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування - 14 діб.

UA 112151 U

Корисна модель належить до медицини, а саме, фтизіатрії, і може бути використаною у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу легень.

Існують способи корекції ендogenous інтоксикації у хворих на туберкульоз легень шляхом призначення різних патогенетичних засобів з детоксикуючими властивостями, але способів корекції у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень вторинної ендogenous інтоксикації, яка є наслідком метаболічних порушень та накопичення токсинів проміжного обміну не знайдено, що викликало необхідність у розробці нових способів.

Найбільш близьким аналогом за технічною суттю та результатом, що досягається, є спосіб корекції ендogenous інтоксикації та профілактики побічних реакцій протитуберкульозних препаратів I ряду у хворих на туберкульоз легень, викликаний чутливими штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ), яким на тлі призначення стандартної протитуберкульозної хіміотерапії призначали біологічно активну добавку "Пепидол ПЭГ" (Патент РФ № 2347573, МПК А61К 31/732 (2006.01), А61Р 31/06 (2006.01)). Спосіб корекції ендogenous інтоксикації і профілактики нежелательных побочных реакций противотуберкулезным препаратов у больных туберкулезом; опубл. 23.05.2009, Бюл. № 6. – 6 с.)

Спільними суттєвими ознаками аналогу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- призначення протитуберкульозної хіміотерапії;
- призначення патогенетичного засобу.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що: - в перші дні застосування виникає закріп; - у зв'язку з сорбційною здатністю препарату необхідно дотримуватися інтервалу не менше 1 години між пероральними прийомами "Пепидол ПЭГ" та інших лікарських засобів.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу корекції вторинної ендogenous інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом включення до стандартного режиму протитуберкульозної хіміотерапії цитопротектору пропіонату дигідрат, що забезпечить корекцію вторинної ендogenous інтоксикації за рахунок корекції метаболічних процесів, усунення негативних наслідків деструктивних клітинних процесів, підвищення толерантності клітин до пошкоджуючих факторів (гіпоксії, оксидативного стресу і токсинів проміжного обміну). Це буде сприяти скороченню термінів зникнення інтоксикаційного синдрому, припинення бактеріовиділення, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння деструктивного процесу у легенях, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає призначення на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії патогенетичного засобу, згідно з корисною моделлю, з перших днів стаціонарного режиму хіміотерапії призначають цитопротектор пропіонату дигідрат внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб, а при неможливості провести внутрішньовенне введення - по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування - 14 діб.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у наступному.

Ендogenous інтоксикація - це коли токсичні речовини утворюються в самому організмі та своєчасно не виводяться із нього, а накопичуються. Якщо концентрація ендотоксинів перевищує знешкодуючі можливості природних детоксикаційних систем організму, то відбувається розвиток токсемії з наступною генералізацією процесу й формуванням інтоксикаційного синдрому.

Вважається, що основними чинниками ендogenous інтоксикації у хворих на туберкульоз легень є як екзотоксини (речовини, які виділяються у процесі життєдіяльності мікобактерій туберкульозу (МБТ)), так і ендотоксини (речовини, які потрапляють в організм хворого після гибелі МБТ під впливом факторів протиінфекційного захисту). Усунення проявів ендogenous інтоксикації відбувається при своєчасному призначенні протитуберкульозної хіміотерапії згідно категорії та з урахуванням тесту медикаментозної чутливості МБТ до протитуберкульозних препаратів. Під дією протитуберкульозної хіміотерапії відбувається масове руйнування МБТ, що призводить до збільшення утворення ендотоксинів, які потрапляють у кров, що призводить до наростання ендogenous інтоксикації.

Під впливом токсинів МБТ підвищуються денатуровані тканинні білки та біологічно-активні речовини. У хворих на туберкульоз інтоксикаційні ефекти пов'язані з продукцією МБТ різноманітних токсичних субстанцій: токсинів, ферментів та інших факторів патогенності. Останні порушують структуру і функцію тканин організму та змінюють їх функціональну активність, що сприяє накопиченню продуктів порушеного метаболізму, які стають вторинними ендотоксинами. До них відносяться лізосомальні ферменти, продукти неферментного протеолізу та олігопептиди, які входять до складу молекул середньої маси (МСМ). Основним

джерелом утворення МСМ вважаються посилення катаболізму і протеолізу різних компонентів, у тому числі й білки крові. МСМ мають виражену високу біологічну активність, діють як вторинні ендотоксини, викликаючи порушення різних фізіологічних процесів: пригніблюють процеси біосинтезу білка, здатні пригнічувати активність ряду ферментів, роз'єднують процеси окислення і фосфорилування, порушують механізми регуляції синтезу нуклеотидів, змінюють транспорт іонів через мембрани, еритропоез, фагоцитоз, мікроциркуляцію, лімфодинаміку, викликають стан вторинної імунODEпресії, здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітки, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції.

І, як наслідок, відбувається поглиблення перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень.

МСМ є основними токсичними субстратами розвитку ІІІ стадії ендегенної інтоксикації (стадія декомпенсації регуляторних систем і аутоагресії) та викликають стан вторинної імунODEпресії.

Тому, наявність ендегенної інтоксикації ми діагностували шляхом визначення у сироватці крові рівня показників молекул середніх мас окисної модифікації білків.

Нами встановлено, що у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень на початку лікування визначається високий рівень вторинної ендегенної інтоксикації у вигляді підвищення у 1,2 рази рівня молекул середніх мас спонтанної окисної модифікації білків у сироватці крові, що може не мати клінічних проявів та потребує своєчасної корекції.

Пропіонат дигідрат це цитопротектор, у якого відсутні специфічні органи-мішені, він нівелює негативні наслідки деструктивних клітинних процесів, оптимізує локальні ділянки тканинного дихання і метаболізму, підвищує толерантність клітин до пошкоджуючих факторів (гіпоксія, оксидативний стрес і токсичне ушкодження). При туберкульозі внаслідок вираженої гіпоксії відбувається порушення енергетичного внутрішньоклітинного обміну, внаслідок чого розвивається каскад метаболічних порушень, серед яких ключову роль відіграють процеси вільнорадикального пероксидного окиснення білків, та накопичення токсинів проміжного обміну, які є причиною розвитку вторинної ендегенної інтоксикації. Антиоксидантний ефект пропіонату дигідрату забезпечується інактивацією вільних радикалів, попередженням їх утворення, активацією антиоксидантних ферментів. Антигіпоксичний ефект проявляється у корекції метаболізму. Також препарат має кардіопротекторний ефект.

Таким чином, сукупність вищезазначених позитивних впливів цитопротектору пропіонату дигідрат на метаболічні процеси, гіпоксію, оксидативний стрес і токсини проміжного обміну у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень дозволить підвищити ефективність лікування, скоротить терміни зникнення інтоксикаційного синдрому, припинення бактеріовиділення, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін та загоєння деструктивного процесу у легенях.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворим на хіміорезистентний туберкульоз легень на тлі протитуберкульозної хіміотерапії призначають патогенетичний засіб - спочатку з перших днів стаціонарного режиму хіміотерапії призначається цитопротектор пропіонату дигідрат внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб, а при неможливості провести внутрішньовенне введення - по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування - 14 діб.

Приклад. Хворий Г, 1988 року народження госпіталізований до відділення мультирезистентного туберкульозу Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру з діагнозом: МРТБ нижньої частки правої легені (інфільтративний). Дестр + МБТ + М + К + Резистентність 1 (HRES) Резистентність 2 (OfxEt) Категорія 4 (неефективність лікування ВДТБ хт 1 ряд). При госпіталізації до стаціонару скаржився на періодичний кашель з виділенням слизово-гнійного харкотиння, підвищення температури тіла до 38,0 °С, загальну слабкість, підвищену пітливість в нічний час, зниження апетиту. Загальний стан розцінений як середньої тяжкості. Призначено лікування з урахуванням даних тесту медикаментозної чутливості за категорією 4: 6 ZKmLfzPtTrzPas. За даними біохімічних досліджень плазми крові проведено діагностику ендегенної інтоксикації шляхом визначення рівня МСМ спонтанної окисної модифікації білків (МСМсп) за методикою В. Halliwell (1999): МСМсп при довжині хвиль реєстрації 272 нм склали 0,23 од. опт. щільн., при довжині хвиль реєстрації 280 нм - 0,22 од. опт. щільн, що вказувало на наявність вторинної ендегенної інтоксикації. Тому, хворому на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії було призначено з перших днів стаціонарного режиму хіміотерапії цитопротектор пропіонату дигідрат внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб, а при неможливості провести внутрішньовенне введення - по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування - 14 діб. Бактеріовиділення припинилось через 2 місяці від початку лікування. Через 4 місяців лікування - порожнина розпаду загоїлась, інфільтративні явища частково розсмокталися. Переносимість протитуберкульозної поліхіміотерапії задовільна на протязі всієї інтенсивної фази лікування. Під впливом комплексного лікування за категорією 4 та своєчасної додаткової діагностики

(визначення рівня МСМсп у сироватці крові) була проведена своєчасна корекція виявлених порушень (корекція ендогенної інтоксикації та зменшення токсичності протитуберкульозних препаратів II ряду): інтоксикаційний синдром зник через 1 місяць лікування.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб корекції вторинної ендогенної інтоксикації у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом призначення на тлі стандартної протитуберкульозної хіміотерапії патогенетичного засобу, який **відрізняється** тим, що з перших днів стаціонарного режиму хіміотерапії призначають цитопротектор пропіонату дигідрат внутрішньовенно по 500 мг (5,0 мл на 200,0 мл 0,9 % NaCl) 1 раз на добу щоденно протягом 14 діб, а при неможливості провести внутрішньовенне введення - по 250 мг (1 капсула) 3 рази на добу, курс лікування - 14 діб.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601