



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **112810**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/70 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 07685	(72) Винахідник(и): Козько Володимир Миколайович (UA), Бондар Олександр Євгенійович (UA), Пеньков Дмитро Борисович (UA), Соломенник Ганна Олегівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.07.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
	(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ НЕЙТРОПЕНІЇ ЯК НАСЛІДКУ ЕТІОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

(57) Реферат:

Спосіб корекції нейтропенії як наслідку етіотропної терапії хронічного гепатиту С включає призначення стимулятора лейкопоезу. Призначають метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу під час або після їжі з щотижневим моніторингом абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові, курсом до досягнення значення цього показника $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

UA 112810 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб та гематології, і може бути використана при лікуванні хворих на хронічний гепатит С.

Важливим досягненням сучасної світової медицини є розробка та впровадження у практичну охорону здоров'я різних засобів та схем етіотропної терапії хронічного гепатиту С (ХГС), зокрема поєднання пегільованих інтерферонів із рибавірином. Проте застосування цих препаратів, поряд із численними перевагами, супроводжується певною низкою побічних ефектів, одним з яких є пригнічення кровоутворення, зокрема виникнення нейтропенії. Це вимагає тимчасового або постійного зменшення дози інтерферону, або навіть припинення лікування, що вкрай несприятливо впливає на ефективність та кінцевий результат терапії. Крім того, розвиток в осіб, хворих на ХГС, тяжкої та вкрай тяжкої інтерферон-асоційованої нейтропенії може призводити до зниження неспецифічної резистентності організму, формуванню тяжких бактеріальних ускладнень, загострення супутніх хронічних захворювань. У зв'язку з цим досить актуальною є проблема корекції нейтропенії, що виникла та прогресує у хворих на ХГС на тлі лікування пегільованими інтерферонами.

Існує спосіб корекції нейтропенії як наслідку терапії, що передбачає застосування мієлопіду - препарату пептидної природи, який отримують із культури клітин кісткового мозку ссавців (свиней або телят). Він стимулює продукцію антитіл, діяльність кісткового мозку, природні фактори імунітету: міграцію та кооперацію Т- та В-лімфоцитів, функціональну активність імунотропних клітин. Препарат призначають підшкірно у дозі 3-6 мг (вміст флакону розчиняють у 1 мл фізіологічного розчину) через добу протягом 10 діб [Мирошник О.А. Возможности иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении онкологических больных //Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. Сб. научн. тр. - Омск, ОМА, 2002. - С. 21-32]. Проте ін'єкції препарату є надзвичайно болючими, спосіб введення - незручним, ефективність - низькою. Крім того, під час застосування мієлопіду можливим є виникнення запаморочень, загальної слабкості, нудоти, гарячки.

Відомим є спосіб корекції нейтропенії як побічного ефекту хіміотерапії, що передбачає застосування препарату натрію нуклеоспермату, який є сумішшю дериватів дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот, які отримують із сперми осетрових риб з вмістом нуклеїнових кислот у перерахунку на Na-ДНК від 90 до 105 %. Препарат вводять у дозі 75 мг (5 мл 1,5 % розчину) підшкірно повільно протягом однієї хвилини, підігрівачи його перед введенням до 37 °С, 1 раз на добу протягом 8-10 діб [Патент №2110995 А61К31/70, Способ коррекции побочных эффектов химиолучевой терапии]. Попри деякі переваги способу (відновлює лейкоцитарний склад периферичної крові при гострій та хронічній нейтропенії, стимулює кровоутворення у кістковому мозку, знижує ризик та частоту інфекційних ускладнень), він має певні недоліки, а саме: спосіб введення препарату передбачає перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні, контроль гемограми на 1-й, 3-й, 5-й та 7-й день введення, мієлограми - на 7-й день від початку терапії. До того ж, вартість препарату певною мірою обмежує його застосування, а ефективність у середньому складає лише 57,5 %.

Є дані про використання для корекції нейтропенії у хворих на ХГС, що отримують пегільовані інтерферони, стимуляторів лейкопоезу - препаратів рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF). Препарати G-CSF призначають за умови зниження абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) у периферичній крові $\leq 0,75410$ % внутрішньовенно або підшкірно у дозі 300 мг або 5 мкг/кг/добу 2-3 рази на тиждень протягом 1-3 тижнів [Буеверов А.О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатит С // Рос. журн. гастр., гепатол., колопрокт. - 2009. - № 3. - С. 76-81].

Даний спосіб корекції нейтропенії у хворих на ХГС є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за найближчий аналог.

Незважаючи на досить високу ефективність, спосіб має певні недоліки. Вживання препаратів G-CSF супроводжується виникненням у пацієнтів артралгій, міалгій, екзантеми, головного болю. Досвіду тривалого спостереження та оцінки безпеки їхнього застосування у хворих на ХГС немає. У рекомендаціях EASL є дані про відсутність проспективних досліджень, які б дозволили стверджувати той факт, що застосування стимуляторів лейкопоезу - препаратів G-CSF в осіб, хворих на ХГС, суттєво знижує ризик інфекційних ускладнень та підвищує частоту стійкої вірусологічної відповіді. Крім того, ці препарати дорого коштують, бо виробляються за допомогою рекомбінантних технологій, а їхнє призначення потребує додаткового визначення рівня ендogenous G-CSF, що не є плановим загальнодоступним дослідженням та підвищує вартість лікування.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності корекції нейтропенії як наслідку етіотропної терапії хронічного гепатиту С.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі корекції нейтропенії як наслідку етіотропної терапії хронічного гепатиту С, що включає
5 призначення стимулятора лейкопоезу, згідно з корисною моделлю, призначають метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу під час або після їжі з щотижневим монітуванням АКН у периферичній крові, курсом до досягнення значення цього показника $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$.

Технічний ефект корисної моделі, що заявляється, а саме підвищення ефективності корекції нейтропенії як наслідку етіотропної терапії хронічного гепатиту С, обумовлений синергізмом
10 заходів та засобів, які заявляються. Препарат вводять перорально, він добре переноситься та майже не викликає побічних явищ, ефективний у лікуванні, що складає 77 %, економічний та доступний.

Метилурацил - це похідне піримідину, що має анаболічну та антикатаболічну активність, стимулює клітинні та гуморальні фактори захисту. Характерною особливістю сполуки є
15 стимуляція еритро- та, особливо, лейкопоезу, у зв'язку з чим цей препарат відносять до стимуляторів лейкопоезу.

Спосіб виконують наступним чином: Хворому на ХГС, у якого на тлі інтерферонотерапії виникла нейтропенія з АКН у периферичній крові $\leq 1,0 \cdot 10^9/\text{л}$, призначають метилурацил
20 внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу під час або після їжі з наступним щотижневим монітуванням АКН у периферичній крові до досягнення значення цього показника $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Загальна тривалість застосування метилурацилу становить 4-8 тижнів.

Спосіб ілюструють наступні приклади його застосування:

Приклад № 1.

Хворий Н., 1990 р. н., перебував на лікуванні в обласному спеціалізованому гепатологічному
25 центрі обласної клінічної інфекційної лікарні з діагнозом: хронічний гепатит С (РНК HCV+, генотип 1b), мінімального ступеня активності (A1), стадія фіброзу F1 за шкалою METAVIR.

АКН в периферичній крові склала $3,45 \cdot 10^9/\text{л}$. Пацієнту призначено етіотропну протівірусну терапію: пегільований інтерферон підшкірно у дозі 100 мкг 1 раз на тиждень у поєднанні з
30 рибавірином у дозі 1000 мг на добу щодобово внутрішньо. Через 1 тиждень АКН у периферичній крові знизилась до $0,96 \cdot 10^9/\text{л}$. Хворому призначено метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу під час або після їжі. Через 4 тижні під час чергового обстеження АКН у периферичній крові склала $1,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Терапію метилурацилом продовжено. Через 8 тижнів від початку призначення терапії АКН у периферичній крові підвищилася до $2,1 \cdot 10^9/\text{л}$. Лікування метилурацилом припинено.

Приклад № 2.

Хвора С., 1984 р. н., перебувала на лікуванні в обласному спеціалізованому гепатологічному
35 центрі обласної клінічної інфекційної лікарні з діагнозом: хронічний гепатит С (РНК HCV+, генотип 1b), помірного ступеня активності, стадія фіброзу F0 за шкалою METAVIR. АКН в периферичній крові склала $3 \cdot 10^9/\text{л}$. Хворій призначено протівірусну терапію: пегільований інтерферон підшкірно у дозі 180 мкг 1 раз на тиждень у поєднанні з рибавірином у дозі 1000 мг
40 щодобово внутрішньо. Через 12 тижнів АКН у периферичній крові знизилася до $0,79 \cdot 10^9/\text{л}$, у зв'язку з чим хворій призначено метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу. Через 4 тижні АКН у периферичній крові склала $1,15 \cdot 10^9/\text{л}$. Терапію метилурацилом продовжено. Через 8 тижнів від початку призначення метилурацилу АКН у периферичній крові підвищилася до
45 $1,73 \cdot 10^9/\text{л}$. Препарат відмінено.

Приклад № 3.

Хвора Ю., 1986 р. н., перебувала на лікуванні в обласному спеціалізованому гепатологічному
50 центрі обласної клінічної інфекційної лікарні з діагнозом: хронічний гепатит С (РНК HCV+, генотип 1b), ступінь активності A0, стадія фіброзу F0 за шкалою METAVIR. АКН у периферичній крові склала $2,6 \cdot 10^9/\text{л}$. Хворій призначено етіотропну протівірусну терапію: пегільований інтерферон підшкірно у дозі 100 мкг 1 раз на тиждень у поєднанні з рибавірином у дозі 1000 мг щодобово внутрішньо. Через 1 тиждень АКН у периферичній крові склала $0,46 \cdot 10^9/\text{л}$. Хворій призначено метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу. Через 1 тиждень від початку застосування метилурацилу АКН у периферичній крові склала $0,66 \cdot 10^9/\text{л}$,
55 через 2 тижні $-1,15 \cdot 10^9/\text{л}$. Терапію продовжено ще на 4 тижні, після чого АКН у периферичній крові склала $1,55 \cdot 10^9/\text{л}$. Метилурацил відмінено.

Приклад № 4.

Хворий М., 1982 р. н., перебував на лікуванні в обласному спеціалізованому гепатологічному
60 центрі обласної клінічної інфекційної лікарні з діагнозом: хронічний гепатит С (РНК HCV+, генотип 3a), ступінь активності A2, стадія фіброзу F2 за шкалою METAVIR. АКН в

периферичній крові склала $2,95410^9/\text{л}$. Пацієнту призначено етіотропну противірусну терапію: пегільований інтерферон підшкірно у дозі 180 мкг 1 раз на тиждень у поєднанні з рибавірином у дозі 1000 мг на добу щодобово внутрішньо. Через 1 тиждень АКН у периферичній крові знизилась до $0,91410^9/\text{л}$. Хворому призначено метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу під час або після їжі. Через 1 тиждень під час обстеження АКН у периферичній крові склала 1,15410 %. Терапію метилурацилом продовжено. Через 4 тижні від початку призначення терапії АКН у периферичній крові підвищилася до $1,58410^9/\text{л}$. Лікування метилурацилом припинено. Побічних явищ під час застосування метилурацилу не відзначено.

10

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції нейтропенії як наслідку етіотропної терапії хронічного гепатиту С, що включає призначення стимулятора лейкопоезу, який **відрізняється** тим, що призначають метилурацил внутрішньо по 0,5 г 4 рази на добу під час або після їжі з щотижневим моніторингом абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові, курсом до досягнення значення цього показника $\geq 1,5410^9/\text{л}$.

15

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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