



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40992 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K31/20,
A61P31/06МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОЗАГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ

(21) 2000127465

(22) 25.12.2000

(24) 15.08.2001

(46) 15.08.2001, Бюл. № 7, 2001 р.

(72) Дзюблик Олександр Ярославович, Гаврисюк Володимир Костянтинович, Недлінська Ніна Миколаївна, Слабченко Вікторія Григорівна, Капітан Георгій Борисович, Мухін Олександр Олександрович, Луцик Мирослав Юрійович, Сімонов Сергій Сергійович

(73) ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НА-
УК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом, що полягає у призначенні антибактеріальних препаратів, який відрізняється тим, що додатково щоденно всередину призначають "Теком" у фармакопейно припустимих дозах до подолання імунологічної недостатності.

Вінахід відноситься до галузі медицини, насамперед до пульмонології, та може бути використаний для лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом.

Згідно з класифікацією пневмоній позагоспітальна пневмонія – це та, яка виникла у хворого поза лікувальним закладом.

Відомий спосіб лікування позагоспітальної пневмонії з тяжким перебігом (див. Асаулюк І.К., Бойчак М.П. Пневмонії. – Київ: Варта, 2000. – С. 357–470), що полягає в найчастіше емпіричному призначенні антибіотиків різних груп (від 1 до 4 і більше одночасно), причому тривалість ефективної антибактеріальної терапії складає 10–14 днів.

Однак, цей спосіб лікування має такі недоліки:

- в більшості випадків антибіотики призначаються безсистемно, що часто призводить до затяжного перебігу захворювання;
- лікування малокomфортне із-за великої кількості ін'єкцій;
- високий ризик виникнення післяін'єкційних ускладнень;
- високий ризик виникнення нозокоміальних інфекцій за рахунок значної тривалості перебування хворого в стаціонарі;
- лікування проводиться на тлі порушеної імунологічної реактивності організму, чому сприяє, як безпосередньо запалення легень, так і застосування антибіотиків.

Відомий також спосіб лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом (див. Феценко Ю.І. Сучасні підходи до лікування

хворих на пневмонію //Український хіміотерапевтичний журнал. – Київ. – 1999. – № 1. – С. 4–8; Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30.12.99 № 311 "Про затвердження інструкцій, щодо надання фтизіопульмонологічної допомоги хворим"), що ґрунтується у диференційованому призначенні антибіотиків в залежності від категорії важкості перебігу позагоспітальної пневмонії, наприклад, застосування ступінчастої терапії амоксицилін/клавуланатом калію.

Проте цей спосіб має такі недоліки:

- впродовж усього курсу лікування утримується імунологічна недостатність організму, яка залежить від важкості перебігу захворювання та посилюється за рахунок впливу антибіотиків, які спричиняють імуносупресивну дію (тетрациклін, макроліди, аміноглікозиди);
- виникнення небажаних явищ: алергічні реакції, розлади шлунково-кишкового тракту і т.п.;
- запропоновані схеми лікування недостатньо враховують патогенетичні особливості перебігу хвороби;
- тривалість ефективної терапії сучасними антибактеріальними препаратами становить від 10 до 14 днів.

Відомо, що пневмонія сама по собі та антибактеріальні препарати пригнічують імунологічний стан організму, обмін речовин, окисно-відновні процеси, погіршують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові (див. Асаулюк І.К., Бойчак М.П. Пневмонії. – Київ: Варта, 2000. – 487 с.), при цьому у хворих з тяжким перебігом пневмонії ці зміни значно виражені вже на початку

захворювання. Зважаючи на це, хворому на фоні антибіотикотерапії вельми показано призначення препарату, який би поліпшував мікроциркуляцію у вогнищі ураження, спричиняв антикоагулянтну, антиатерогенну, дезагрегантну та імунорегулюючу дію, тим самим сприяв би зменшенню інтенсивності запального процесу. Цим вимогам відповідає Теком, що й стало підставою для його додаткового застосування у хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалити спосіб лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом, в якому на тлі проведення антибактеріальної терапії додатково щоденно всередину застосовують препарат Теком до подолання імунологічної недостатності, в результаті цього досягається нормалізація показників імунітету та скорочення терміну антибактеріальної терапії за рахунок більш швидкого розсмоктування пневмонічних вогнищ інфільтрації, скорочення тривалості симптомів інтоксикації, зменшення частоти постпневмонічних залишкових явищ.

Поставлене завдання вирішується тим, що у спосіб лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом, який полягає у призначенні антибактеріальних препаратів, згідно з винаходом, додатково щоденно всередину призначають Теком у фармакопейно припустимих дозах до подолання імунологічної недостатності.

Теком – новий лікарський препарат, що являє собою суміш з високим (не менше 43%) вмістом ефірів омега-3-поліненасичених жирних кислот (омега-3-ПНЖК), дозволений для клінічного застосування (див. Інструкцію по медичному застосуванню препарату "Теком", реєстраційний номер: Р/98/19А/8, яка затверджена заст. міністра охорони здоров'я України; 15.10.98 р.).

Експериментально доведено, що Теком має імуномодулюючу та протизапальну дію, які пов'язані з впливом на метаболізм арахідонової кислоти (АК). Конкуренція між АК і омега-3-ПНЖК на ліпооксигеназному рівні проявляється модифікацією спектру лейкотриєнів (ЛТ): зменшується утворення ЛТ четвертої серії – індукторів запалення, хемотаксису і адгезії лейкоцитів та збільшується синтез ЛТ п'ятої серії, які не спричиняють суттєвої протизапальної дії (див. ОМЕГА-3-ПНЖК. Новый лекарственный препарат Теком /Ю.И. Фещенко, В.К. Гаврисюк, А.И. Ячник и др. – К.: ОАО "ККТНК", 1996. – 124 с.).

В доступній нам літературі даних про застосування омега-3-ПНЖК (Теком) в лікуванні позагоспітальної пневмонії з тяжким перебігом немає.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворим з позагоспітальною пневмонією з тяжким перебігом призначають ступінчасту терапію амоксицилін/клавуланатом калію по 1,2 г тричі на добу внутрішньовенно протягом трьох днів, а потім по 625 мг тричі на добу протягом шести днів або цефамандолом в дозі 4 г на добу внутрішньовенно з інтервалом шість годин та в тій же дозі внутрішньом'язево протягом шести днів і додатково щодня Теком по 1,0 г (2 капсули) 4 рази на день всередину, себто 4,0 г (8 капсул) на добу до подолання імунологічної недостатності.

Всім хворим проводили імунологічне обстеження для визначення стану клітинного (Е–РУК, аЕ–РУК, Тх, Тс, Тх/Тс, РТМЛ с ФГА), гуморального імунітету (Ig A, Ig M, Ig G) та ЦІК до і після лікування.

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1 (за способом – прототипом).

Хворий Л., 19 років, поступив у пульмонологічне відділення Головного військового клінічного госпіталю (історія хвороби № 4871) з приводу позагоспітальної пневмонії нижньої долі правої легенеї з тяжким перебігом. Хронічний холецистит, фаза н/ремисії. Хворому призначали амоксицилін/клавуланат калію по 1,2 г тричі на добу внутрішньовенно на протязі 3 днів, а потім по 625 мг тричі на добу перорально – 10 днів.

Перед призначенням антибіотика хворому проводили імунологічне обстеження: визначали кількість і функціональну активність Т-клітин, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також імуноглобулінів А, М, G, на основі чого визначали ступінь імунологічних порушень, в порівнянні з внутрішньолабораторним контролем (див. табл. 1).

У даного хворого вихідні імунологічні показники були наступні: Е–РУК – 37,6%, аЕ–РУК – 22,5%, Тх – 27,9%, Тс – 16,4%, Тх/Тс – 1,7, РТМЛ с ФГА – 52,1%, Ig A – 1,88 г/л, Ig M – 1,38 г/л, Ig G – 14,43 г/л, ЦІК – 3,17 г/л.

Наведені показники вказують на пригнічення клітинного та гуморального імунітету.

Після проведення антибіотикотерапії через 30 днів імунологічні показники хворого покращились, але ще достовірно відрізнялись від контролю і становили: Е–РУК – 44,56%, аЕ–РУК – 29,1%, Тх – 28,2%, Тс – 15,4%, Тх/Тс – 1,83, РТМЛ с ФГА – 63,3%, Ig A – 1,82 г/л, Ig M – 1,29 г/л, Ig G – 13,4 г/л, ЦІК – 2,27 г/л.

Таким чином, внаслідок лікування було досягнуто:

- покращення показників імунологічного стану пацієнта, але і наприкінці лікування вони достовірно відрізнялись від контролю;
- повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації;
- симптоми інтоксикації тривали 8 днів;
- антибіотикотерапія тривала 13 днів;
- але відмічались порушення функції кишково-шлункового тракту у вигляді нудоти та діареї.

Приклад 2. Хворий А., 19 років, поступив у пульмонологічне відділення Головного військового клінічного госпіталю (історія хвороби № 4975) з приводу позагоспітальної пневмонії в нижній долі лівої легенеї з тяжким перебігом, ускладненої неспецифічним ексудативним плевритом. Хворому призначали амоксицилін/клавуланат калію по 1,2 г тричі на добу внутрішньовенно протягом 4 днів, а потім по 625 мг тричі на добу перорально – 5 днів. Одночасно з призначенням антибіотика застосовували Теком по 1 г (2 капсули) 4 рази на добу всередину, себто 4,0 г (8 капсул) на добу до подолання імунологічної недостатності.

Перед призначенням антибіотика і Текому хворому проводили імунологічне обстеження: визначали кількість і функціональну активність Т-клітин, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК),

а також імуноглобулінів А, М, G, на основі чого визначали ступінь імунологічних порушень, в порівнянні з внутрішньолабораторним контролем (див. табл. 1).

У даного хворого вихідні імунологічні показники були наступні: Е-РУК – 41,2%, аЕ-РУК – 22,3%, Тх – 27,9%, Тс – 16,2%, Тх/Тс – 1,71, РТМЛ с ФГА – 48,7%, Іg А – 2,23 г/л, Іg М – 1,44 г/л, Іg G – 18,25 г/л, ЦІК – 3,11 г/л.

Наведені показники вказують на наявність імунологічних порушень, які є ознаками запального процесу інфекційної природи.

Після проведеного лікування антибактеріальними препаратами із додатковим застосуванням Текому (один курс – 30 діб) імунологічні показники хворого достовірно покращились і становили: Е-РУК – 53,7%, аЕ-РУК – 31,9%, Тх – 34,1%, Тс – 15,5%, Тх/Тс – 2,2, РТМЛ с ФГА – 83,3%, Іg А – 1,47 г/л, Іg М – 1,32 г/л, Іg G – 12,1 г/л, ЦІК – 2,01 г/л.

Таким чином, внаслідок лікування було досягнуто:

- достовірне покращення (нормалізація) імунологічного стану пацієнта;
- повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації та плевральної рідини;
- симптоми інтоксикації тривали 6 днів;
- антибіотикотерапія тривала 9 днів, переносилась добре, небажаних явищ не відмічалось.

Приклад 3. Хворий К., 19 років, поступив у пульмонологічне відділення Головного військового клінічного госпіталю (історія хвороби № 5078) з приводу позагоспітальної пневмонії нижньої долі лівої легені з тяжким перебігом. Розповсюджений псоріаз, фаза нестійкої ремісії. Хворому призначали амоксицилін/клавуланат калію по 1,2 г тричі на добу внутрішньовенно протягом 2 діб, а потім по 625 мг тричі на добу перорально – 8 діб. Одночасно з призначенням антибіотику застосовували Теком по 1 г (2 капсули) 4 рази на добу всередину, себто 4,0 г (8 капсул) на добу до подолання імунологічної недостатності.

Перед призначенням антибіотику і Текому хворому проводили імунологічне обстеження, на основі чого визначали ступінь імунологічних порушень.

У даного хворого вихідні імунологічні показники були наступні: Е-РУК – 38,7%, аЕ-РУК – 21,9%, Тх – 28,1%, Тс – 16,7%, Тх/Тс – 1,68, РТМЛ с ФГА – 47,1%, Іg А – 1,98 г/л, Іg М – 1,47 г/л, Іg G – 15,32 г/л, ЦІК – 3,25 г/л.

Наведені показники вказують на пригнічення клітинного та гуморального імунітету.

Після проведеного лікування із додатковим застосуванням Текому (один курс – 30 діб) імуно-

логічні показники хворого нормалізувались і становили: Е-РУК – 54,42%, аЕ-РУК – 32,1%, Тх – 32,5%, Тс – 16,0%, Тх/Тс – 2,03, РТМЛ с ФГА – 81,7%, Іg А – 1,47 г/л, Іg М – 1,29 г/л, Іg G – 13,2 г/л, ЦІК – 1,97 г/л.

Таким чином, внаслідок лікування було досягнуто:

- достовірне покращення (нормалізація) імунологічного стану пацієнта;
- повне розсмоктування пневмонічної інфільтрації;
- симптоми інтоксикації тривали 5 днів;
- антибіотикотерапія тривала 10 днів, переносилась добре, небажаних явищ не відмічалось.

Ефективність лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом вивчена у 21 пацієнта, які розподілені на 2 групи.

До першої групи включено 11 (52,4%) хворих, яким проводилась ступенева терапія амоксицилін/клавуланатом калію, що й у прототипі, в поєднанні з Текомом, себто ці хворі лікувались за заявленим способом.

До другої групи віднесено 10 (47,6%) хворих, яким проводилась лише ступенева терапія амоксицилін/клавуланатом калію, так як зазначено у прототипі.

Віково-статевий склад хворих, розповсюдженість запального процесу та ступінь важкості перебігу пневмонії, антибіотик і схеми його застосування в обох групах були ідентичними.

В таблиці 1 представлені дані динаміки імунологічних показників в процесі лікування хворих I групи (за заявленим способом) і II групи (за прототипом). Як видно з таблиці 1, лікування хворих I групи має суттєві статистично вірогідні переваги у порівнянні із прототипом. Так, імунологічна недостатність організму нормалізувалась у 81,8% хворих, у решти (18,2%) – спостерігалось покращення показників імунного стану організму після курсу лікування Текомом.

Завдяки цьому, в середньому на 3 дні скоротився термін антибіотикотерапії, на 30,9% зменшилась частота постпневмонічних залишкових явищ (див. табл. 2), небажаних явищ не виявлено.

На відміну від прототипу, спосіб, що заявляється, дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом за рахунок скорочення терміну антибіотикотерапії та подолання імунологічної недостатності організму.

Заявлений спосіб може бути рекомендований для широкого впровадження в клінічну практику.

Таблиця 1

Динаміка показників імунного статусу у хворих на позагоспітальну пневмонію з важким перебігом під впливом лікування, ($M \pm m$)%

Показники	Контроль	I група (n=11)		II група (n=10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
	1	2	3	4	5
Е–РУК, %	59,3±3,9	39,4±3,3*	54,8±2,1#	36,4±2,5+	45,6±2,3x**@
аЕ–РУК, %	37,6±3,18	24,7±0,7*	33,8±2,5#	22,8±0,47+	28,1±1,1x**@
Тх, %	35,9±2,8	29,4±1,2*	33,9±1,6#	28,3±1,7+	29,3±1,5x**
Тс, %	15,1±1,1	16,8±0,7*	15,7±0,5	16,2±1,1+	15,4±1,3
Тх/Тс	2,37±0,2	1,7±0,13*	2,1±0,09#	1,80±0,1+	1,90±0,13x**
РТМЛ с ФГА, %	89,2±3,4	44,3±1,2*	81,4±2,1#	46,7±1,4+	69,2±2,7x**@
Ig A, г/л	1,43±0,09	2,12±0,12*	1,49±0,10#	1,81±0,13+	1,78±0,10x**
Ig M, г/л	1,26±0,08	1,39±0,09*	1,34±0,05#	1,42±0,11+	1,31±0,20x
Ig G, г/л	10,83±0,77	16,25±0,93*	11,36±0,97#	14,71±0,89+	13,7±0,70x**
ЦІК, г/л	1,88±0,12	2,78±0,14*	1,97±0,13#	3,02±0,13+	2,38±0,15x@

Примітки: достовірні відмінності показників в порівняльних групах, $p < 0,05$,

* – в групах 1–2 х – в групах 1–5
 # – “–” 3–2 ** – “–” 3–5
 + – “–” 1–4 @ – “–” 4–5.

Таблиця 2

Ефективність лікування хворих на позагоспітальну пневмонію з тяжким перебігом

Показники ефективності	Заявлений спосіб (I гр.) n=11	Прототип (II гр.) n=10	p
	абс.(%)	абс.(%)	
1. Імунологічні показники реактивності організму через 1 місяць лікування			
– нормалізація	9(81,8%)	2(20,0%)	<0,05
– покращення	2(18,2%)	8(80,0%)	<0,05
2. Частота постпневмонічних залишкових явищ	1(9,1%)	4(40,0%)	<0,05
3. Тривалість антибактеріальної терапії	8,7±1,1	11,2±1,7	>0,05
4. Тривалість симптомів інтоксикації	5,1±0,7	7,2±0,9	<0,05

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

