



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101199** (13) **U**

(51) МПК (2015.01)

A61K 31/00

A61K 31/49 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 03216	(72) Винахідник(и): Кондратюк Вадим Валентинович (UA), Полукчи Олександр Костянтинович (UA), Бодня Катерина Ігорівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.04.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2015	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, вул. Корчагінців, 58, м. Харків, 61176 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2015, Бюл.№ 16	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРОПІЧНОЇ МАЛЯРІЇ У ОСІБ З НЕМАЛЯРІЙНОЇ ЗОНИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування тропічної малярії у осіб з немалярійної зони здійснюють шляхом застосування медикаментозної терапії. На основі клініко-лабораторного дослідження індивідуально визначають подальшу тактику лікування з застосуванням наступних схем протипаразитарної терапії: в 1 день лікування - артеметер внутрішньом'язово 160 мг один раз на добу; на 2-5-й день - по 80 мг один раз на добу, та доксициклін - по 100 мг 2 рази на добу, друга схема містить хінін дигідрохлорид по 600 мг внутрішньовенно на 400 мл 5 % розчину глюкози тричі на день, протягом 3-х днів. Потім хворі приймають артесунат перорально за наступною схемою: у 1-й день (4-й протипаразитарної терапії) по 200 мг двічі в день, 2-5-й день - по 100 мг двічі в день. Як протирецидивну терапію після обох схем лікування призначають одноразово 3 таблетки сульфадоксину/піриметаміну.

UA 101199 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до паразитології, може бути використана для підвищення ефективності лікування тропічної малярії (ТМ) у осіб з немалярійної зони та запобігання ускладнень за рахунок більш швидкої паразитоцидної дії препарату.

За останні 10 років ситуація у світі з малярії погіршилася. Найбільш тяжкою формою захворювання є ТМ, оскільки хвороба вже з перших днів може набувати небезпечного для життя перебігу і потребувати максимально швидкої діагностики та лікування. Саме ТМ зумовлює 50 % захворюваності на малярію у світі і 98 % усіх летальних наслідків від неї. За даними ВООЗ щороку від неї у світі (переважно Африці та Південно-Східній Азії) гинуть від 1 до 2 млн. людей, навіть у країнах Європи летальність складає 0,49-0,37.

Для визначення тяжкості малярії, а також оцінки ефективності протималярійної терапії необхідна інформація про рівень паразитемії [Локтева И.М. Лабораторная диагностика малярии [текст] / И. М. Локтева // Лабораторная диагностика. - 2003. - № 2. - С. 58-67], причому особливе значення цей показник має при тропічній малярії. На лабораторну діагностику малярії впливають, крім якості підготовки лаборантів, також і устаткування, що застосовується, яке в багатьох лабораторіях є застарілим, не можна забувати і про наявність різноманітних видів плазмодіїв, що знаходяться в різних стадіях еритроцитарної шизогонії.

Лікування малярії полягає в усуненні гострих нападів хвороби, запобіганні рецидивів і гаметоносійства, а також у відновленні порушених функцій організму. З урахуванням високого відсотку летальних результатів при тропічній малярії [Трихліб, В.І. Тяжкі форми малярії, ускладнення та аналіз летальних випадків [текст] / В. І. Трихліб // Інфекційні хвороби. - 2012. - № 3. - С. 48-54.], а також можливого переходу доброякісного перебігу захворювання до злорякісного, необхідно провести превентивне лікування. Трихліб вважає, що всім пацієнтам з лихоманкою тривалістю більше 3-5 днів при виключенні інших можливих діагнозів, але які мають в анамнезі перебування в ендемічно небезпечних регіонах протягом місяця, слід призначати протималярійну терапію (рекомендувати) з обов'язковим повторним дослідженням крові на наявність збудників малярії.

Відомим засобом хіміопротифілактики малярії при перебуванні в країнах світу є хлорохін [World malaria report: 2011, http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2011]. В Україні також застосовують препарат хлорохін, який у більшості випадків і призначається при лікуванні малярії, але є не ефективним щодо збудника тропічної малярії [Трихліб, В.І. Тяжкі форми малярії, ускладнення та аналіз летальних випадків [текст] / В.І. Трихліб // Інфекційні хвороби. - 2012. - № 3. - С. 48-54.], також як і застосування мефлохіну і фансидару в таблетованій формі. Його недоліком є те, що збільшується кількість країн, в яких реєструється велика резистентність збудників малярії до цього препарату.

Найбільш близьким та вибраним як найближчий аналог є спосіб лікування, при якому з метою профілактики тропічної малярії [Давидянц В.А., Мурадян К.М. Современные эпидемиологические и энтомологические аспекты малярии в Армении: Монография -Ер.: Авторское издание, 2007 - С. 145] застосовують доксициклін по 100 мг, примахін щоденно. Доксициклін та примахін застосовують 1-3 місяці. Недоліком цього способу є те, що доксициклін та примахін не рекомендують застосовувати тривалий час.

Тому пошук більш ефективних схем лікування постійно триває.

В основу корисної моделі поставлено задачу: за рахунок аналізу клініко-лабораторних показників удосконалити схеми етіотропного лікування тропічної малярії у осіб з немалярійної зони.

Поставлена задача вирішується в способі лікування тропічної малярії у осіб з немалярійної зони, який здійснюють шляхом застосування медикаментозної терапії, згідно з корисною моделлю, на основі клініко-лабораторного дослідження індивідуально визначають подальшу тактику лікування з застосуванням наступних схем протипаразитарної терапії в 1 день лікування - артемизинін внутрішньом'язово 160 мг один раз на добу; на 2-5-й день - по 80 мг один раз на добу, та доксициклін - по 100 мг 2 рази на добу, друга схема містить хінін дигідрохлорид по 600 мг внутрішньовенно на 400 мл 5 % розчину глюкози тричі на день, протягом 3-х днів, потім хворі приймають артемизинін перорально за наступною схемою: у 1-й день (4-й протипаразитарної терапії) по 200 мг двічі в день, 2-5-й день - по 100 мг двічі в день, я протирецидивну терапію після обох схем лікування призначають одноразово 3 таблетки сульфадоксину/піриметаміну.

Застосування корисної моделі дає можливість на основі аналізу сукупності загальноновживаних методів дослідження та обстеження, які не потребують значних матеріальних витрат, індивідуально та диференційовано визначити оптимальну схему лікування ТМ у осіб з немалярійної зони.

Нами під час лікування гострого приступу малярії були застосовані напівсинтетичні похідні артемізиніну: артемизинін (відновлений жиророзчинний метиловий ефір артемізиніну) та

артесунат (водорозчинний гемісукцинат дигідроартемізиніну). Похідні артемізиніну мають швидку дію на безстатеві еритроцитарні форми *Plasmodium falciparum*, у тому числі, на їх полірезистентні штами, а також на гаметоцити збудника, але не діють на тканинні форми паразита та гіпнозоїти. Доведено, що протипаразитарна активність похідних артемізиніну значно перевищує активність інших протипаразитарних препаратів. Після введення в організм похідні артемізиніну швидко гідролізуються з утворенням активного метаболіту - дигідроартемізиніну. Період напіввиведення артеметру від 4 до 12 годин, артесунату - близько 1 години. Препарат добре переноситься.

Завдяки швидкій дії та короткому періоду напіввиведення артемізиніну його необхідно поєднувати з іншими протипаразитарними препаратами. З цією метою нами застосовано напівсинтетичний антибіотик тетрациклінового ряду - доксициклін. Доксициклін діє на внутрішньоклітинних збудників, подавляючи синтез білків паразита на рибосомальному рівні. Препарат дуже широко розповсюджується в тканинах та рідинях організму, період його напіввиведення складає при першому прийомі 16-18 годин, а після повторних доз - 22-23 години. Доксициклін діє повільно та є високоактивним у відношенні тканинних шизонтів *P. falciparum*.

Сульфаніламід (структурні аналоги параамінобензойної кислоти) - здатні інгібувати дигідрооптеросинтетазу *P. falciparum*, порушуючи утворення дигідрофолієвої кислоти. Для посилення протималярійного ефекту сульфадіазину його застосовують в комплексі з піриметаміном, який є інгібітором дигідрофолатредуктази, порушуючи утворення дигідрофолієвої кислоти в тетрафолієву. Таким чином, сульфадоксин у поєднанні з піриметаміном блокують два послідовних етапи синтезу фолієвої кислоти плазмодію. Цей комбінований препарат має надтривалу дію з періодом напіввиведення 4-8 діб. Препарат має повільний гематошизонтотоксичний ефект по відношенню до всіх видів плазмодію, включаючи штами *P. falciparum*, резистентні до хлорохіну. Крім цього чутливими до препарату є і тканинні форми *P. falciparum*.

Спосіб виконують наступним чином безпосередньо в стаціонарному або лікувально-профілактичному закладі у дорослих з ТМ при наявності відповідних скарг на підвищення температури тіла, головний біль, біль у попереку тощо виконують клінічне та лабораторне обстеження, гемоскопію товстої краплі та мазку. Виділяють контингент осіб, які потребують першочергового призначення відповідної схеми протипаразитарної терапії (об'єктивного статусу, ступінь паразитемії, ступінь вираженості анемії, ознак ниркової недостатності). Далі на основі аналізу отриманих даних індивідуально визначають подальшу тактику лікування з застосуванням наступних схем протипаразитарної терапії - артеметр та доксициклін або хініну дигідрохлориду з артесунатом.

З урахуванням вищезазначеного хворим призначалися схеми лікування із застосуванням препаратів з різними швидкістю та механізмом дії.

В I (основній групі) хворих (46 пацієнтів) лікування призначалося за наступною схемою: в 1 день лікування - артеметр внутрішньом'язово 160 мг один раз на добу; на 2-5-й день - по 80 мг один раз на добу. Додатково хворі отримували доксициклін - по 100 мг 2 рази на добу.

В II (контрольній) групі (67 пацієнтів) призначали хініну дигідрохлорид по 600 мг внутрішньовенно на 400 мл 5 % розчину глюкози тричі на день, протягом 3-х днів. Потім ці хворі приймали артесунат перорально за наступною схемою: у 1-й день (4-й протипаразитарної терапії) по 200 мг двічі в день, 2-5-й день - по 100 мг двічі в день.

Пацієнти обох груп після закінчення основного курсу лікування одноразово приймали сульфадоксин/піриметамін (3 таблетки) для профілактики ранніх рецидивів захворювання (пізні рецидиви для ТМ не характерні).

Приклад 1. Основна група. Хворий А., 25 років, звернувся до медичного пункту 56 окремого вертолітного загону м. Робертсфілд (Західна Африка) зі скаргами на озноб, загальну слабкість, головний біль, нудоту, біль у попереку. Знаходився на лікуванні та під диспансерним наглядом інфекціоніста з приводу Тропічної малярії середньо тяжкого перебігу (температура тіла 39,6 °С, рівень паразитемії +++++, загально клінічні лабораторні показники крові в межах нормальних величин, в сечі признаки токсичної нефропатії.) Для визначення тактики лікування було застосовано алгоритм корисної моделі, за результатами якого отримали такі показники - швидке зменшення рівня паразитемії по результатам гемоскопії товстої краплі з першої доби лікування та в подальшому до повної сонації крові на 3-4 добу лікування, зменшення ступеня вираженості анемії та признаков токсичної нефропатії, відсутність проявів гепатолієнального синдрому. За результатами обстеження хворого встановлено діагноз: Тропічна малярія, первинна, середньо тяжкого перебігу.

Відповідно до алгоритму була призначена для лікування схема з застосуванням артеметру та доксицикліну. Розпочата протипаразитарна терапія: розчин Артеметру 3,2 мг/кг в першу добу, та на 2-5 добу по 1,6 мг/кг внутрішньом'язове 1 раз на добу. Першу ін'єкцію зроблено через 30 хвилин після звернення - одразу після отримання позитивного результату експрес-тесту, який був пізніше підтверджений результатами паразитологічного дослідження. Додатково

призначено доксициклін - перорально по 100 мг двічі на день.

Призначену терапію хворий отримував сумарно 5 діб. Додатково було призначено 3 табл. сульфадоксину/піриметаміну в якості протирецидивної терапії. У хворого настало одужання, виписаний на 7-му добу стаціонарного лікування у задовільному стані.

Контрольна група. Хворий А., 1987 року народження, звернувся до лазарету медичного пункту 56 окремого вертолітного загону м. Робертсфілд (Західна Африка) року зі скаргами на лихоманку, головний біль, відчуття нудоти, подразнення у ротоглотці, нежить, сухий не продуктивний кашель, біль у попереку, виражену загальну слабкість.

З анамнезу захворювання відомо, що захворів напередодні у вечері, коли підвищилась температура та відмітив подразнення у ротоглотці, загальну слабкість. Не виключає фактор переохолодження (перебував в кімнаті з кондиціонером після роботи на спеці). Хіміопрофілактику проти малярії проводив не регулярно - періодично приймав сульфадоксин/піриметамін.

При об'єктивному дослідженні хворого: температура тіла 39,8 °С, шкірна бліда, слизова ротоглотки гіперемована, чиста, піднебінні мигдалики набряклі. Регіонарні та периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Аускультативно над легеньми на фоні жорсткого дихання відмічались сухі поодинокі хрипи, зникаючі при відкашлюванні, частота дихальних рухів - 18 рух./хв. Тони серця дзвінкі ритмічні. Артеріальний тиск - 130/80 мм.рт.ст. Пульс - 110 уд./хв. Язик вологий чистий, живіт м'який не болісний при пальпації Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького слабкопозитивний з обох сторін.

Хворому проведено лабораторне обстеження: загальний аналіз крові від 14.02.2010 р.: еритроцити - $3,9 \times 10^{12}/л$, вміст гемоглобіну - 135 г/л, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) - 20 мм/год., лейкоцити - $8,4 \times 10^9/л$; загальні аналізи сечі - без патології; мікроскопія мазку крові та товстої краплі на малярію - результат негативний. Експрес-тест на малярію хворому не проводився у зв'язку з його відсутністю.

Хворому встановлено діагноз: Гостре респіраторне захворювання. Хворого госпіталізовано до лазарету медичного пункту та розпочата симптоматична терапія.

На другий день стан хворого залишався середньо тяжким, зберігався виразний інтоксикаційний синдром, температура тіла коливалася на рівні - 39,8 °С-38,2 °С, зберігався катаральний синдром, загальна слабкість, біль у попереку, погіршення сну. Гемодинамічні показники були в межах норми. В лабораторних дослідженнях: загальний аналіз крові: відмічається признаки помірно вираженої анемії - зниження вмісту еритроцитів до $3,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобіну - до 110 г/л, підвищення ШОЕ - 24 мм/год., та лейкоцитів $11,4 \times 10^9/л$; загальні аналізи сечі признаки токсичної нефропатії - протеїнурія. Мікроскопія мазку крові та товстої краплі на малярію від 15.02.10 та 16.02.2010 - результат негативний.

Через три дні став доступний експрес-тест на антиген P.falciparum - (DAC-SpectroMed s.r.l., Молдова, м. Кишинів). Результат тесту - позитивний. Також виконано паразитологічне дослідження - мікроскопія мазку крові та товстої краплі на малярію: виявлені плазмодії тропічної малярії з паразитемією на рівні «++++». Діагностовано: Тропічна малярія, первинна, середньо тяжкий перебіг.

До симптоматичної та дезінтоксикаційної терапії додана протималярійна терапія. Призначений розчин хініну дигідрохлорид по 600 мг на 500 мл 5 % глюкозі внутрішньовенно крапельно 3 рази на добу. Протягом 3 діб стан хворого дещо покращився - зменшилася виразність інтоксикаційного синдрому, але температура тіла зберігалася в межах 38,1 °С-37,4 °С. В аналізах крові зросла анемія (еритроцити - $2,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобін - 110 г/л), зберігали підвищення ШОЕ - 16-20 мм/год., та лейкоцитоз (вміст лейкоцитів - $11,4-15 \times 10^9/л$); в аналізі сечі зберігається протеїнурія. При паразитологічному дослідженні результат позитивний зі збереженням рівня паразитемією на рівні «+++» від 18.02.10 р. та на рівні «++» - від 19.02.10 р.

19.02.10 р. стан хворого середньо тяжкий з помірною позитивною динамікою, температура тіла - 38,1 °С-37,4 °С. Тони серця дзвінкі, ритмічні, гемодинаміка з тенденцією до гіпотензії (артеріальний тиск - 90-100/60 мм.рт.ст., пульс 98 уд./хв.). При пальпації живота: печінка виступає з під реберної дужки на 3 см., селезінка не пальпується.

У зв'язку зі збереженням паразитемії при паразитологічному дослідженні крові, інтоксикаційного синдрому зроблено висновок про недостатню ефективність хініну дигідрохлориду та хворому призначено Артезунат в таблетованій формі - 200 мг (4 табл.) на

добу у два прийоми. На фоні призначеної терапії протягом 20-26.02.10 р. стан хворого покращився, температура тіла - 37,4 °С-36,9 °С, в лабораторних дослідженнях крові від вміст еритроцитів підвищився до $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобіну - до 145 г/л, ШОЕ знизилася до 8 мм/год., вміст лейкоцитів - до $9,0 \times 10^9/л$; нормалізувався аналіз сечі.

5 Паразитологічне дослідження не виявило паразитемії 24.02.2010 р.). З 26.02.10 р. хворому додатково призначено 3 табл. сульфадоксину/піриметаміну в якості протирецидивної терапії. Виписаний 28.02.10 р. (15 день стаціонарного лікування) у задовільному стані. При контрольному паразитологічному дослідженні 28.02.10, 07.03.2010 та 14.03.2010 р. - результат негативний.

10 Ці клінічні випадки є цікавим як з точки зору діагностики, так і з точки зору оцінки ефективності лікування.

У першому випадку (пацієнт з основної групи) виконання швидкого діагностичного тесту на антиген *P.falciparum* дозволило протягом перших 30 хвилин після звернення за медичною допомогою почати специфічне протималярійне лікування. У другому випадку позитивний результат паразитологічного дослідження отримано тільки на 3-ю добу захворювання. Одночасно був позитивний й результат експрес-тесту, умови для якого спочатку були відсутні).

15 Лікування із застосуванням АКТ (пацієнт основної групи) дозволило вже на третю добу досягти майже задовільного стану з мінімальною паразитемією, а на 4-ту добу - досягти повної елімінації паразиту. Лікування хініном дигідрохлоридом виявилось недостатньо ефективним, у зв'язку з чим виникла необхідність зміни препарату на артезунат. Загальний результат лікування задовільний, але термін стаціонарного лікування збільшився до 15 днів, що можна пояснити як несвоєчасною діагностикою, так й слабкою ефективністю початкової протипаразитарної терапії.

20 Ці спостереження підкреслюють важливість швидкої етіологічної діагностики та швидкого початку лікування ТМ.

Таким чином, використання запропонованого способу дозволяє підвищити ефективність лікування та попередити розвиток тяжкої, ускладненої ТМ у дорослих, які прибули з не малярійної зони.

30 Запропонований спосіб може бути використаний інфекціоністами поліклінічної ланки та стаціонарів, а також лікарями, які працюють в ендемічних регіонах на ТМ, військовослужбовцями медицини, які виконують миротворчу місію в Африці та лікують українських миротворців з ТМ.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

35 Спосіб лікування тропічної малярії у осіб з не малярійної зони, який здійснюють шляхом застосування медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що на основі клініко-лабораторного дослідження індивідуально визначають подальшу тактику лікування з застосуванням наступних схем протипаразитарної терапії: в 1 день лікування - артемизинін внутрішньом'язово 160 мг один раз на добу; на 2-5-й день - по 80 мг один раз на добу, та доксициклін - по 100 мг 2 рази на добу, друга схема містить хінін дигідрохлорид по 600 мг внутрішньовенно на 400 мл 5 % розчину глюкози тричі на день, протягом 3-х днів, потім хворі приймають артезунат перорально за наступною схемою: у 1-й день (4-й протипаразитарної терапії) по 200 мг двічі в день, 2-5-й день - по 100 мг двічі в день, як протирецидивну терапію після обох схем лікування призначають одноразово 3 таблетки сульфадоксину/піриметаміну.

45

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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

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