



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110300

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 10903

(22) Дата подання заявки: 06.10.2014

(24) Дата, з якої є чинними  
права на винахід: 10.12.2015

(41) Публікація відомостей  
про заявку: 27.04.2015, Бюл.№ 8

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: 10.12.2015, Бюл.№ 23

(72) Винахідник(и):

Мацегора Ніна Анатоліївна (UA),  
Бессєда Ярослав Віталійович (UA)

(73) Власник(и):

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ,  
провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082  
(UA)

(56) Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:

UA 42284 A, 15.10.2001

Бабушкина А.В. Эффективность  
перорального применения L-аргинина у  
пациентов с эндотелиальной дисфункцией  
(Текст) А.В. Бабушкина // Укр.мед.часопис. -  
2010. - № 1 (75). - С. 24-30

Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд  
нефролога (Текст) Д.Д. Иванов // Здоров'я  
України. - 2008. - № 21/1. - С. 18-19

Юрьев К.Л., Силимарин: Эффекты и  
механизмы действия, клиническая  
эффективность и безопасность (Текст) /К.Л.  
Юрьев //Укр. медичний часопис. - 2011. - №  
2 (82). - С. 54-60

Денисов О. С. Вплив донаторів оксиду азоту  
на нтенсивність синтезу по у хворих на  
вперше виявлений деструктивний  
туберкульоз легень під час нтенсивної фази  
лікування. // Український  
хіміотерапевтичний журнал. - № 1-2(23). -  
2010. - С. 40-42.

## (54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ НЕФРОГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ НИРОК У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме - фтизіатрії, і може бути застосований для диференційованого лікування та профілактики первинних функціональних порушень роботи нирок та печінки, що виникають при проведенні етіотропної протитуберкульозної терапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ), а також для профілактики формування хіміорезистентного туберкульозу. Залежно від рівня біохімічних показників крові - мікроальбумінурії (МАУ), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) застосовують нефропротекторні препарати: L-аргініну гідрохлорид, L-аргініну аспартат.

UA 110300 C2



Винахід належить до медицини, а саме - фтизіатрії, і може бути застосований для диференційованого лікування та профілактики первинних функціональних порушень роботи нирок та печінки, що виникають при проведенні етіотропної протитуберкульозної терапії у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ), а також для профілактики формування хіміорезистентного туберкульозу.

Найбільш значущим у попередженні поширення туберкульозної інфекції серед населення є лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, яке потребує суворого дотримання стандартних схем етіотропної протитуберкульозної терапії з використанням 4-5 антибактеріальних препаратів протягом 4-8 міс. (2).

Однією з можливих причин порушення прийнятої схеми лікування може бути виникнення побічних або кумулятивних токсичних ефектів довгостроково призначуваних препаратів. Як відзначається Центром моніторингу Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), випадки виникнення побічних реакцій препаратів для лікування туберкульозу складають при застосуванні ізоніазиду 29,2 %, рифампіцину 26,7 %, етамбутолу 10,2 %, піразинаміду 9,8 %. У Державному фармакологічному центрі МОЗ України побічні дії протитуберкульозних препаратів (ПТП) визначені в 2,5 % усіх зареєстрованих випадків. У тому числі при застосуванні піразинаміду - в 33,1 %, рифампіцину - в 24,9 %, ізоніазиду - в 13,5 %, етамбутолу - в 5,8 % випадків (2).

В середньому частота виникнення побічних реакцій становить 10-30 %, в 4 % з них лікарі вимушені суттєво змінювати схему лікування зі зниженням дози ПТП і/або скороченням їх кількості, що надалі негативно впливає на ефективність лікування туберкульозу й може бути причиною формування хіміорезистентних його форм.

Токсичний вплив ПТП стосується, в першу чергу, органів детоксикації і виведення, тобто гепаторенальної системи. Визначення груп хворих, що мають схильність до захворювань нирок, наявність ранніх (латентних) функціональних порушень сечовидільної системи та своєчасне проведення попереджувальної нефрогепатопротекторної терапії є важливим чинником, який дозволить провести адекватний і ефективний курс етіотропної терапії туберкульозу.

Рання нефрогепатопротекція при ВДТБ легень досі не проводилася.

Проте, існують методи профілактики і лікування первинних функціональних порушень роботи нирок при артеріальній гіпертензії. Наприклад, доведена нефрогепатопротекторна дія комплексного використання інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), сартанів (4). Однак, застосування їх при лікуванні туберкульозу легень, сприятиме збільшенню хіміотерапевтичного навантаження, яке і так досить велике.

Найбільш близьким до заявленого є відомий спосіб корекції функціональних порушень нирок та печінки при гіпертонічній ангіопатії шляхом призначення препарату L-Аргінін у дозі 10 мл (2 г) 2 рази на добу на тлі гіпотензивної терапії (1).

Однак найближчий аналог має ряд недоліків:

- не використовувався L-аргінін при коморбідних станах, що поєднують вперше виявлений туберкульоз легень і ранні функціональні порушення роботи нирок;

- L-аргінін використовувався на тлі гіпотензивних засобів, застосування яких при туберкульозі не має обґрунтувань;

- не враховується можливий токсикоз-алергійний вплив хіміотерапії туберкульозу на функціональний стан гепатобіліарної системи, яка поряд з нефропатією може ускладнювати стан хворих на туберкульоз у процесі специфічного протитуберкульозного лікування.

В основу винаходу поставлена задача вдосконалення способу диференційованого лікування та профілактики первинних гепаторенальних порушень у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень шляхом призначення препаратів L-аргініну та силімарину залежно від рівня мікроальбумінурії та наявності синдрому цитолізу гепатоцитів на тлі етіотропного протитуберкульозного лікування ВДТБЛ, при цьому силімарин, що належить до гепатопротекторної групи, посилює нефропротекторну дію L-аргініну (5), що дозволяє підвищити ефективність лікування ВДТБ легень та профілактики формування хіміорезистентного туберкульозу, попередити токсичну дію протитуберкульозних препаратів, покращити функціональний стан нирок.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, залежно від рівня біохімічних показників крові - мікроальбумінурії (МАУ), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), застосовують нефропротекторні препарати, а саме:

- при нормальному рівні АЛТ, АСТ, білірубіну і низькому рівні МАУ (20-79 мг/л) призначають L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно дозою 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу тричі на тиждень курсом 6÷7 процедур з повторенням курсу через 1 місяць;

- при нормальному рівні АЛТ, АСТ, білірубину, середньому рівні МАУ (більш ніж 80 мг/л) призначають L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно у дозі 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу тричі на тиждень курсом 8÷10 процедур, після чого призначають L-аргініну аспартат у вигляді сиропу по 5 мл перорально 3 рази на добу протягом 28-30 днів, а

- при підвищеному рівні АЛТ, АСТ і білірубину та при МАУ (150-300 мг/л), який зберігається на такому рівні більше місяця, призначають L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу тричі на тиждень курсом 10-12 процедур, потім останній категорії хворих призначають L-аргініну аспартат (сироп) по 10 мл перорально тричі на добу на тлі додаткового приймання препарату силімарин у дозі 45 мг перорально тричі на добу протягом 3 місяців.

Спосіб виконується наступним чином.

Враховуючи важливий взаємозв'язок функцій детоксикації та елімінації з боку гепаторенальної системи, є доцільним проводити ренопротекторну терапію хворим на ВДТБ легень диференційовано, залежно від виявленого рівня функціональних порушень цієї системи, тобто: МАУ, АЛТ, АСТ, білірубину.

Нормальне значення МАУ не перевищує 20-30 мг/л за добу. Вищою межею є значення МАУ 300 мг/л за добу. Далі перевищуваний рівень білків розцінюється як клінічно значна протеїнурія.

При визначенні МАУ, залежно від ступеня підвищення його, диференціювали 3 рівні:

- при 20-79 мг/л - низький рівень підвищеної МАУ (+);

- при 80-149 мг/л - середній рівень підвищеної МАУ (++);

- при 150-300 мг/л - високий рівень підвищеної МАУ (+++), підвищення АСТ, АЛТ, білірубину.

При МАУ (+) 20-79 мг/л - призначається L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 6 процедур, потім курс повторюють через 1 місяць.

При МАУ (++) більш ніж 80 мг/л призначається L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2% розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 6 процедур, після чого призначається L-аргінін аспартат по 5 мл усередину 3 рази на добу протягом 14-21 доби.

При рівні МАУ (+++) більш ніж 80 мг/л, який зберігається протягом місяця або складає на рівні більш ніж 149 мг/л (МАУ +++), та підвищенні біохімічних показників крові (АЛТ, АСТ, білірубину), призначається L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 10-12 процедур, після чого призначається L-аргініну аспартат (сироп) по 5 мл перорально тричі на добу, додатково приймається протягом 3 місяців препарат силімарин у дозі 45 мг перорально тричі на добу.

Клінічні приклади конкретного виконання способу:

1. Хвора К., 29 років, історія хвороби № 1407, госпіталізована до ООТКЛ 10.12.2013 р., діагноз: А15.) ВДТБ (12.2013) обох легень (дисемінований), дестр. - (фаза інфільтрації), МБТ+, М+, К<sub>0</sub>, Резист. - Гіст.), Кат. 1, Ког. 4 (12.2013). Початок лікування.

Ан. мокротиння м/скопії: КСГТ+. Загальний аналіз крові: ШОЕ - 20 мм/годину, НЬ - 125 г/л, Ег - 4,97 Т/л, а - 4,7 Г/л. Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний - 9,0 мкмоль/л, прямий - 3,0 мкмоль/л, непрямий - 6,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,76 мкмоль/(мл/год), АСТ - 0,6 мкмоль/(мл/год), Тимолова проба - 6,0 од. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1008, білок - 0,033 г/л, глюкоза - негат., Ег - негат., а - 2-4 у п/зор. Молекулярно-генетичне прогнозування: позитивна відповідь (у хворого присутні варіанти генів ферментів детоксикації, при яких знижена толерантність нирок до токсичної дії різних факторів).

МАУ 80 мг/л, що відзначено як рівень (+).

На тлі застосування протитуберкульозної хіміотерапії призначений L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу, 3 рази на тиждень, курсом 6 процедур.

Через 1 міс: ан. мокротиння м/скопії: КСП-. Загальний аналіз крові: ШОЕ - 12 мм/годину, НЬ - 140 г/л, Ег - 4,5 Т/л, а - 3,8 г/л. Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний - 8,0 мкмоль/л, прямий - 2,0 мкмоль/л, непрямий - 6,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,4 мкмоль/(мл/год), АСТ - 0,3 мкмоль/(мл/год), Тимолова проба - 2,0 од. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1008, білок - негат., глюкоза - негат., Ег - негат., а - 0-2 у п/зор., МАУ (-) 20 мг/л. t

2. Хвора С, 58 років, госпіталізована у ООТКЛ 26.03.2014 р., історія хвороби № 670, діагноз: А15.0 ВДТБ (01.2014) лівої легені (інфільтративний), дестр.+, (ф. розпаду та обсіменіння), МБТ+, М+, К<sub>0</sub>, Гіст.), Кат. 1, Ког. 1 (01.2014). Початок лікування.

Ан. мокротиння м/скопії: КСП+. Загальний аналіз крові: ШОЕ - 55 мм/година, НЬ - 135 г/л, Ег - 3,07 Т/л, а - 7,4 Г/л. Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний. - 16,5 мкмоль/л, прямий - 5,0 мкмоль/л, непрямий - 11,5 мкмоль/л, АЛТ - 0,8 мкмоль/(мл/год), АСТ - 0,6 мкмоль/(мл/год.), Тимолова проба - 3,25 од. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1016, білок 0,033 г/л, глюкоза - негат., Ег - негат., а - 3-5-7 у п/зор. Молекулярно-генетичне

прогнозування: негативна відповідь (у хворі відсутні варіанти генів ферментів детоксикації, при яких знижена толерантність нирок до токсичної дії різних факторів).

МАУ - 110 мг/л, що відзначено як рівень (++)<sup>5</sup>.

На тлі застосування протитуберкульозної хіміотерапії призначений L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 6 процедур, після чого призначався L-аргінін аспартат по 5 мл перорально тричі на добу на протязі 21 доби;

Через 2 міс. ан. мокротиння м/скопії: КСП(-). Загальний аналіз крові: ШОЕ - 16 мм/годину, Hb - 145 г/л, Ег - 4,8 Т/л, а - 4,6 Г/л. Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний - 10,0 мкмоль/л, прямий - 4,0 мкмоль/л, непрямий - 6,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,55 мкмоль/(мл/год.), АСТ - 0,4 мкмоль/(мл/год), Тимолова проба - 1,68 од. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1011, білок - негат., глюкоза - негат., Ег - негат., а - 2-4 у п/зор. МАУ(-) 20 мг/л.

3. Хворий А., 42 роки, історія хвороби № 1559, госпіталізований до ООТКЛ 12.11.2013 р., діагноз: А19.0, ВДТБ (11.2013) обох легень (дисемінований), дестр.+, (фаза інфільтрації), МБТ+, М+, К<sub>0</sub>, Резист.), Гіст.), Кат. 1, Ког. 4. (11.2013). Початок лікування.

Ан. мокротиння м/скопії: КСП+. Загальний аналіз крові: ШОЕ - 63 мм/годину, Hb - 114 г/л, Ег - 3,76 Т/л, а - 18,0 Г/л. Б/хім. ан. крові: б/рубін - загальний - 15,0 мкмоль/л, прямий - 2,0 мкмоль/л, непрямий - 13,0 мкмоль/л, АЛТ - 1,98 мкмоль/(мл/год), АСТ - 1,17 мкмоль/(мл/год), Тимолова проба - 26,37 од. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1014, білок 0,033 г/л, глюкоза - негат., Ег - негат., а - 3-5-7 у п/зор.

Молекулярно-генетичне прогнозування: позитивна відповідь (у хворого присутні варіанти генів ферментів детоксикації, при яких знижена толерантність нирок до токсичної дії різних факторів).

МАУ - 160 мг/л, що відзначено як рівень (+++).

На тлі застосування протитуберкульозної хіміотерапії призначений L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу 3 рази на тиждень курсом 6 процедур, після чого призначався L-аргінін аспартат по 5 мл перорально тричі на добу та сілімарин у дозі 45 мг перорально тричі на добу на протязі 3 місяців.

Через 2 міс. ан. мокротиння м/скопії: КСП+. Загальний аналіз крові: ШОЕ - 14 мм/годину, Hb - 135 г/л, Ег - 4,0 Т/л, а - 5,2 Г/л. Б/хім. ан. крові: білірубін - загальний - 10,0 мкмоль/л, прямий - 4,0 мкмоль/л, непрямий - 6,0 мкмоль/л, АЛТ - 0,6 мкмоль/(мл/год.), АСТ - 0,5 мкмоль/(мл/год.), Тимолова проба - 4 од. Загальний аналіз сечі: колір - солом'яно-жовтий, отн. щільність - 1010, білок - негат., глюкоза - негат., Ег - негат., а - 0-2 у п/зор. МАУ(-) 20 мг/л.

Таким чином, запропонований спосіб у порівнянні з прототипом, за рахунок поєднання заявлених механізмів впливу на перебіг первинних ниркових та печінкових порушень у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, а саме - комплексної нефрогепатопротекторної терапії під контролем рівня МАУ та наявності синдрому цитолізу дозволяє поліпшити функціональний стан нирок, печінки, попередити токсичну дію протитуберкульозних препаратів, сприяти підвищенню ефективності лікування ВДТБ легень та профілактиці формування хіміорезистентного туберкульозу.

Джерела інформації:

1. Бабушкина А.В. Эффективность перорального применения L-аргинина у пациентов с эндотелиальной дисфункцией (Текст) А.В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. - 2010. - № 1 (75). - С. 24-30.

2. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза (Текст)/ О.И. Феценко (и др.) //Укр. мед. часопис. - 2008. - № 3. - С. 117-125.

3. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога (Текст) Д.Д. Иванов // Здоров'я України. - 2008. - № 21/1. - С. 18-19.

4. Микроальбуминурия как фактор прогноза сердечно-сосудистых осложнений и маркер эффективности терапии у пациентов с артериальной гипертонией (Текст)/ Л.А. Хаишева, Л.И. Кательническая// Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008. - № 1. - С. 51-55.

5. Юрьев К.Л., Силимарин: Эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность (Текст)/К.Л. Юрьев // Укр. медичний часопис. - 2011. - № 2 (82). - С. 54-60.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб диференційованої нефрогепатопротекторної терапії та профілактики захворювань нирок при лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, який **відрізняється** тим, що, залежно від рівня біохімічних показників крові - мікроальбумінурії (МАУ), аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), застосовують нефропротекторні препарати, а саме:

- при нормальному рівні АЛТ, АСТ, білірубіну і низькому рівні МАУ (20-79 мг/л) призначають L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно дозою 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу тричі на тиждень курсом 6-7 процедур з повторенням курсу через 1 місяць;
- 5 - при нормальному рівні АЛТ, АСТ, білірубіну середнім рівнем МАУ (більш ніж 80 мг/л) призначають L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно у дозі 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу тричі на тиждень курсом 8-10 процедур, після чого призначають L-аргініну аспартат у вигляді сиропу по 5 мл перорально 3 рази на добу протягом 28-30 діб, а
- 10 - при підвищеному рівні АЛТ, АСТ і білірубіну та при МАУ (150-300 мг/л), який зберігається на такому рівні більше місяця, призначають L-аргініну гідрохлорид внутрішньовенно 100 мл 4,2 % розчину 1 раз на добу тричі на тиждень курсом 10-12 процедур, потім останній категорії хворих призначають L-аргініну аспартат (сироп) по 10 мл перорально тричі на добу на тлі додаткового приймання препарату силімарин у дозі 45 мг перорально тричі на добу протягом 3 місяців.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

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