



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80369** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 13806	(72) Винахідник(и): Тодоріко Лілія Дмитрівна (UA), Герман Антоніна Олександрівна (UA), Бойко Анна Вікторівна (UA), Сливка Віктор Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.05.2013	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2013, Бюл.№ 10	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу легень здійснюють шляхом призначення базисного протитуберкульозного лікування. Використовують імуномодулятор "Глутоксим", що призначається внутрішньом'язово, один раз на добу в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) протягом п'яти днів, а надалі по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій).

UA 80369 U

Корисна модель належить до галузі медицини і може бути використана у фтизіатрії для лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень.

В епідемії туберкульозу, яка оголошена в Україні в середині 90-х років, слід виділити окремо проблему мультирезистентного туберкульозу. Доведено, що мультирезистентні штами мікобактерій визначають новий стан хворих на туберкульоз легень стосовно як перебігу захворювання, так і призначення й ефективності протитуберкульозної терапії. Основним методом лікування даного контингенту хворих залишається тривала (18-24 місяців) багатокомпонентна хіміотерапія, причому вирішальним є інтенсивний етап (не менше 6 місяців) із застосуванням 5-ти і більше протитуберкульозних препаратів, до яких залишилась чутливість мікобактерій. Необхідність удосконалення способів фармакотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень зумовлена тим, що лікарська стійкість мікобактерій туберкульозу стає все більш серйозною проблемою у досягненні ефекту при лікуванні хворих і призводить до неефективності етіотропної терапії, прогресування специфічного процесу й летального кінця. У цих умовах значно зростає роль лікарських препаратів, які сприяють відновленню й підвищенню власних захисних сил організму (специфічної та неспецифічної резистентності), а також покращенню переносимості протитуберкульозних препаратів і зменшенню їх побічних ефектів.

Відомий спосіб лікування вперше діагностованого хіміорезистентного туберкульозу легень із застосуванням стандартного режиму хіміотерапії (Тодоріко Л.Д. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.О. Чорноус [та ін.] // Укр. пульмонолог. журн. - 2012. - № 1. - С. 8-12). Суть методу полягає в тому, що після оцінки режимів хіміотерапії в процесі лікування, при виписці зі стаціонару та на кінець курсу антимікобактеріальної терапії, незважаючи на індивідуальний підбір хіміопрепаратів, найефективнішим виявився стандартний режим хіміотерапії. Основним недоліком цього методу є те, що застосовувалось патогенетичне лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз без корекції імунологічних порушень.

Найбільш близьким за технічною суттю до корисної моделі, що заявляється, є спосіб лікування імунологічних порушень при мультирезистентному туберкульозі легень гомеопатичним препаратом Енерсель (Дубров В. Эффективность препарата Энерсель в лечении пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких с предположительно сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам и у пациентов с подтвержденным мультирезистентным туберкулезом легких / В. Дубров, Т. Дуброва, В. Сухарева, Д. Кристнер, Д. Баямонте, Д. Лорент // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2012. - № 1. - С. 85-89). Суть способу полягає в тому, що для корекції імунологічних порушень застосовували гомеопатичний препарат "Енерсель", в основі позитивного впливу якого лежить виражена антибактеріальна дія завдяки посиленню активності функції імунної системи, особливо NK-клітин, підвищення внутрішньоклітинної енергоємності. Основним недоліком застосування цього препарату є те, що він не впливає на всі ланки Т-клітинного імунітету й не має вираженої специфічної потенційованої активності щодо протитуберкульозних препаратів та відсутній гепатопротекторний ефект, а також різні шляхи введення, що не дає можливості контролювати прийом препарату.

Спосіб, що пропонується, усуває дані недоліки.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування хворих на вперше діагностований хіміорезистентний туберкульоз легень шляхом включення в комплексну програму лікування препарату "Глутоксим" для досягнення терапевтичного ефекту за рахунок регулюючого впливу препарату на патогенетичні механізми розвитку та перебігу даного захворювання, а також профілактики ускладнень з боку гепатобіліарної системи. "Глутоксим" не має прямої антимікробної дії на збудник туберкульозу. Однак, цілим рядом експериментальних досліджень було доведено, що препарат підсилює антимікробний ефект ізоніазиду, рифампіцину, комбінації циклосерину й рифобутину, значно знижує цитотоксичний ефект антимікобактеріальних засобів і стимулює активність фагоцитів, покращує переносимість специфічної терапії. Препарат виявляє диференційований вплив на нормальні (стимуляція проліферації та диференціювання) та трансформовані (індукція апоптозу) клітини. "Глутоксим" попереджує загострення хронічного гепатиту при проведенні хіміотерапії при туберкульозі, а при медикаментозному ураженні печінки дозволяє продовжувати хіміотерапію в повному обсязі, не застосовуючи передчасну відміну антимікобактеріальної терапії.

Поставлена задача вирішується тим, що до програми стандартного етіотропного лікування мультирезистентного вперше діагностованого туберкульозу легень за 4 категорією протитуберкульозними препаратами (8ZKm(Am) Q Et (Pt) Cs (Tz, PAS) / або 8EZKm(Am) Et PAS Q) згідно з корисною моделлю додається препарат "Глутоксим", який вводять один раз на добу

в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) щодня п'ять днів, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій).

Таким чином, створений спосіб лікування хворих на вперше діагностований мультирезистентний туберкульоз легень забезпечує: регуляцію специфічного імунітету, потенціювання дії протитуберкульозних препаратів, профілактику токсико-алергійних та гепатотоксичних ускладнень протитуберкульозної терапії, підвищення ефективності лікування за показниками прискорення припинення бактеріовиділення та зменшення зони інфільтрації за рентгенологічними методами дослідження, покращення відновлення якості життя пацієнтів (за результатами нашого опитувальника).

Спільними ознаками між прототипом та корисною моделлю є використання на тлі стандартної базисної терапії препарату "Енерсель", що має імуномодулюючу дію.

Відмінність полягає у різних структурах препаратів та патогенетичному механізмі дії. "Глутоксим" є структурним аналогом окисленого глутатіону, має високу біодоступність, модулюючу дію на внутрішньоклітинні процеси тілового обміну, сприяє ініціації системи цитокінів, підвищує ефективність макрофагально-фагоцитарної реакції сприяє індукції механізмів екзоцитозу мікобактерій з внутрішньоклітинного паразитування в макрофагах, так званого "фармакологічного сховища", підвищує опірність клітин до різноманітних токсичних факторів, окрім того має гепатопротекторну дію, що є вкрай необхідним для хворих на туберкульоз. "Енерсель" є гомеопатичним препаратом, не має специфічної фармакологічної дії, активізує внутрішньоклітинні енергетичні процеси в клітинах, підвищує функцію природних лімфоцитів-кілерів, не доведеною є його гепатопротекторна дія.

Критерії ефективності препарату	Глутоксим	Енерсель
Якість життя	+	+
Інтоксикаційний синдром	+	+
Бронхолегеневий синдром	+	-
Показники імунограми	+	-
Припинення бактеріовиділення	+	+
Гепатопротекторна дія	+	-
Рентгенологічна динаміка (рентгенографія легень)	+	+

Таким чином, ефективність комплексної фармакотерапії реалізується за рахунок одночасного призначення на тлі стандартного протитуберкульозного лікування вперше діагностованого мультирезистентного туберкульозу легень імуномодулюючого препарату "Глутоксим".

Визначення термінів:

Вперше діагностований туберкульоз легень - визначають у хворого, якщо він ніколи не лікувався від туберкульозу або приймав протитуберкульозні препарати менше 1 місяця.

Мультирезистентний туберкульоз легень - це випадок зі стійкістю МБТ, як мінімум, до двох основних протитуберкульозних препаратів: ізоніазиду й рифампіцину.

Протитуберкульозна хіміотерапія - це комбіноване застосування протитуберкульозних препаратів (не менше 3), до яких МБТ чутливі і які приймають упродовж тривалого часу (не менше 6 міс.); при цьому добову дозу кожного препарату, за окремими випадками, слід вводити в один прийом. Комбінацію препаратів, які приймають протягом одного дня називають добовою дозою хіміотерапії.

Спосіб лікування вперше діагностованого мультирезистентного туберкульозу легень здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу вперше діагностованого туберкульозу легень встановлюють наявність ризику розвитку мультирезистентності, а за тестом медикаментозної чутливості діагностують його варіант, досліджують ступінь імунологічних порушень шляхом проведення імуноферментного дослідження.

З метою усунення імунологічних порушень пацієнтам, хворим на вперше діагностований доведений мультирезистентний туберкульоз, призначають у комплексі протитуберкульозної хіміотерапії препарат "Глутоксим", який вводять один раз на добу в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) щодня протягом п'яти днів, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій).

Суть способу пояснюється наступним прикладом. Хвора В. 26 років. Клінічний діагноз: МРТБ (15.02.12) лівої легені (дисемінований) Дестр+, МБТ+М+К+, Резист I (H, R,S), Резист II-, Гіст0, Кат 4 ВДТБ (19.12.11) Ког 1 (2012). При госпіталізації в стаціонар скаржилась на кашель, нічну пітливість, значне схуднення, загальну слабкість, швидко втомлюваність, незначну задишку.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан умовно задовільний. При перкусії легень - ясний легеневий тон, укорочення перкуторного тону у надлопатковій ділянці зліва; аускультативно - над всією поверхнею легень везикулярне дихання, над верхівкою зліва зона різнокаліберних негучних вологих хрипів. Границі серцевої тупості в межах вікової норми, аускультативно - ритм серцевої діяльності правильний, тони серця ритмічні, звучні. Живіт при пальпації м'який, звичайних розмірів, не болючий. Печінка не збільшена. Набряки відсутні. За даними додаткових методів дослідження: загальний аналіз крові: E - $4,2 \times 10^{12}/л$; Hb - 128 г/л; К.п. - 0,9; Л - $8,7 \times 10^9$ %; е - 2 %, п - 6 %, с - 63 %, л - 25 %, м - 6 %; ШОЕ - 19 мм/год., цукор крові - 5,0 ммоль/л; ан. мокротиння на МБТ: мікроскопічно - МБТ не виявлено; культурально: на середовищі Фінна 10 колоній, на середовищі Левенштейна-Йенсена - 10 колоній; клітин з ознаками злоякісності не виявлено. Тест медикаментозної чутливості: встановлено резистентність до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину, етамбутолу, етіонаміду, офлоксацину. Імунологічне дослідження крові: Т лімфоцити E-POK - 31 %; A-E-POK - 19 %; Ts - 11 %; Th - 20 %; Th/Ts - 1,8; EAC-POK - 25 %; IgA - 4,0 г/л; IgM - 1,0 г/л; IgG - 20 г/л; фагоцитарна активність - 70 %; фагоцитарне число - 5,5; НСТ-тест - 9; НСТ стимульований пірогеналом - 30; ЦІК - 80 од.; титр нормальних антитіл - 1:4; титр комплементу - 0,06; реакція Манту - папула 18 мм. Результати та висновки інструментальних методів дослідження. ЕКГ: ритм синусовий, правильний. ЧСС 88/хв. Гіпертрофія лівого шлуночка, помірні зміни міокарда по задньо-нижній стінці. Рентгенографія ОГК: зліва у верхній частці негомogenous поширена інфільтрація легеневої паренхіми, частково фрагментована. Корені не розширені. Синуси вільні. Справа без особливостей.

Була призначена стандартна програма протитуберкульозної хіміотерапії за 4 категорією, після отримання результатів тесту медикаментозної чутливості проведено корекцію хіміотерапії та призначено наступну схему лікування ZEKmEtPASQ (Наказ № 108 від 14.02.2012 року). На тлі протитуберкульозної хіміотерапії призначали препарат "Глутоксим" внутрішньом'язово, один раз на добу в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) щодня п'ять днів підряд, потім по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 раз). У динаміці проведеного диференційованого лікування із застосуванням поряд з програмою протитуберкульозної терапії "Глутоксиму" стан хворої покращився: зник кашель, зменшилась пітливість, зросла толерантність до фізичного навантаження, покращилася бальна оцінка показників якості життя (від 5 до 8 балів за розробленою нами шкалою), пацієнтка почала набирати вагу, покращилися показники загального аналізу крові: E - $4,9 \times 10^{12}/л$; Hb - 128 г/л; К.п. - 0,8; Л - $5,1 \times 10^9$ %; е - 1 %, п - 5 %, с - 53 %, л - 35 %, м - 6 %; ШОЕ - 12 мм/год. Та біохімічні показники, зокрема, практично у нормі були АсАТ (0,36) та АлАТ (0,45); спостерігалася позитивна динаміка імунологічного дослідження: Т-лімфоцити E-POK - 35 %; A-E-POK - 25 %; Ts - 16 %; Th - 30 %; Th/Ts - 1,5; EAC-POK - 28 %; IgA - 4,0 г/л; IgM - 1,2 г/л; IgG - 20 г/л; фагоцитарна активність - 77 %; фагоцитарне число - 6,0; НСТ-тест - 10; НСТ стимульований пірогеналом - 30; ЦІК - 90 од.; титр нормальних антитіл - 1:8; титр комплементу - 0,04 (нормалізація показників не відбулася); виражена позитивна рентгенологічна динаміка характеризувалася: зліва у верхній частці дрібні інтенсивні вогнища на тлі перибронхіальних змін, що свідчить про розрішення основного процесу. Корені не розширені. Синуси вільні. Справа без особливостей.

Таким чином, застосування нашого способу лікування дозволяє регулювати імунологічні порушення, зменшити ризик розвитку токсико-алергійних ускладнень та гепатотоксичних уражень при застосуванні програми протитуберкульозної хіміотерапії із використанням препаратів II ряду, оскільки препарат "Глутоксим" має виражену імуномодулюючу дію, що дозволяє підвищити ефективність лікування за основними критеріями вилікування туберкульозу та покращити якість життя пацієнтів. У порівнянні з прототипом, спосіб, що заявляється, призводить до підвищення ефективності лікування через покращання специфічних імунологічних показників та гепатопротекторну дію.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення базисного протитуберкульозного лікування, який **відрізняється** тим, що використовують імуномодулятор "Глутоксим", що призначається внутрішньом'язово, один раз на добу в дозі 1 мл 3 % розчину (30 мг) протягом п'яти днів, а надалі по 1 ін'єкції через день ще 10 раз (всього 15 ін'єкцій).

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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