



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **81444** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2013 01796	(72) Винахідник(и):	Боярчук Оксана Романівна (UA)
(22) Дата подання заявки:	14.02.2013	(73) Власник(и):	ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО", Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	25.06.2013		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2013, Бюл.№ 12		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ РЕВМАТИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

(57) Реферат:

Спосіб лікування дітей, хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, включає застосування антибактеріальних середників і засобів симптоматичної терапії. Додатково призначають імунотропні препарати з протівірусною активністю, наприклад гропрінозин, усередину у вікових дозах з розрахунку 50 мг на кг маси тіла дитини за 3-4 прийоми на добу тривалістю 3 тижні.

UA 81444 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема ревматології і кардіології, і може бути використана в комплексному лікуванні дітей, хворих на хронічну ревматичну хворобу серця.

Відомий спосіб лікування дітей, хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, що включає застосування антибактеріальних середників та засобів симптоматичної терапії [1]. За відомим способом, призначають ін'єкції дюрантних форм пеніциліну, зокрема біциліну-5 або бензатин бензилпеніциліну у відповідних дозах 1 раз на 2 тижні. При проявах серцевої недостатності застосовують симптоматичне лікування з призначенням діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, серцевих глікозидів.

Недоліком відомого способу є недостатня клінічна ефективність, яка впливає з того, що довготривала антибактеріальна терапія препаратами біциліну не в повній мірі усуває ймовірний розвиток повторної ревматичної лихоманки та формування вад серця. Зазначений недолік пов'язаний з однобічною спрямованістю терапії проти стрептококу, який має вирішальне значення при гострій ревматичній лихоманці, тоді як у виникненні хронічної ревматичної хвороби серця важливу роль відіграють патогенетичні чинники, зокрема імунологічні механізми. Окрім того, тривала антибактеріальна терапія зумовлює токсико-алергічні реакції та імунодепресивну дію, що призводить до виснаження імунної системи. До недоліків слід віднести також недостатню прихильність пацієнта до терапії, враховуючи болючість ін'єкцій та її тривалість. До того ж, великий відсоток алергічних реакцій на препарати пеніциліну обмежує ефективну профілактику повторних стрептококових інфекцій та клінічну ефективність відомого способу.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом комбінованого застосування антибактеріальних середників і засобів симптоматичної терапії з лікарським засобом імунорегуючим середником з протівірусною активністю впливають на патогенетичні ланки формування хронічної ревматичної хвороби серця, усувають побічні впливи тривалої антибактеріальної терапії та досягають підвищення клінічної ефективності лікувального способу.

При вирішенні поставленої задачі до уваги було взято те, що імунорегуючі засоби з протівірусною активністю впливають на патогенетичні механізми формування хронічної ревматичної хвороби серця, зокрема, урівноважують баланс клітинної та гуморальної ланок імунітету, стимулюють хемотаксичну та фагоцитарну активність моноцитів та макрофагів, підвищують продукцію інтерферонів [2]. У пацієнтів з хронічною ревматичною хворобою серця тривала антибактеріальна терапія, поряд з антимікробним впливом на стрептокок, пригнічує власні захисні сили організму, створюючи вторинний імунodefіцит, що обтяжує перебіг основного захворювання [3]. Часте інфікування та реактивація вірусів родини Herpesviridae у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця призводить до неповноцінної імунологічної відповіді, дефектної активації з аутоімунним компонентом та сприяє хронізації процесу [4]. З відомих імунорегуючих препаратів з протівірусною активністю оптимальним щодо поставлених задач є препарати інозину пранобексу, зокрема гропрінозин, який має оральне застосування та добре переноситься хворими.

З огляду на наведені міркування, поставлену задачу вирішують тим, що у відомому способі лікування дітей, хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, що включає застосування антибактеріальних середників і засобів симптоматичної терапії, відповідно до корисної моделі, додатково призначають імунорегуючі препарати з протівірусною активністю, наприклад гропрінозин, усередину у вікових дозах з розрахунку 50 мг на кг маси тіла дитини за 3-4 прийоми на добу тривалістю 3 тижні.

Спосіб здійснюють таким чином.

Для лікування дітей, хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, поряд з довготривалим внутрішньом'язовим введенням дюрантних форм пеніциліну (біциліну-5, бензатин бензилпеніциліну) 1 раз у 2-3 тижні одночасно застосовують імунорегуючі препарати з протівірусною активністю, а саме гропрінозин, усередину у вікових дозах з розрахунку 50 мг на кг маси тіла дитини за 3-4 прийоми на добу упродовж 3 тижнів. Висновок про ефективність лікування за запропонованим способом здійснюють за результатами клінічних даних та імунологічними показниками.

Приклад 1.

Хвора Т., 15 років, діагноз: хронічна ревматична хвороба серця: недостатність мітрального клапана, неактивна стадія. СН І ст. (ФК І). При госпіталізації скарги на періодичні болі в кульшових суглобах при зміні погоди, задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість. З анамнезу відомо, що 3 роки тому дівчинка перенесла гостру ревматичну лихоманку: ендокардит, поліартрит. Після виписки з стаціонару отримувала безперервну антибактеріальну терапію ретарпенон у відповідній віковій дозі. При об'єктивному дослідженні вислуховується

грубий систолічний шум на верхівці серця, при доплер-ехокардіографічному дослідженні виявлено недостатність мітрального клапана з помірно тяжкою клапанною регургітацією. Дослідження імунологічних показників показало пригнічення показників клітинної ланки імунітету та дисбаланс гуморальної ланки та цитокинового профілю: CD3+ - 37 %, CD22+ - 15 %, CD16+ - 11 %, CD4+ - 25 %, CD8+ - 11 %, IPI - 2,3; Ig M - 1,26 г/л, Ig A - 1,39 г/л, Ig G-10,1 г/л, Ig E - 312,5 10³ Од/л, ЦІК - 625 ум. од, ФНП-α - 84,6 пг/мл, ІЛ-4-96,32 пг/мл, ІЛ-8-32,4 пг/мл, ІЛ-10-120,8 пг/мл, ІФН-γ - 20,7 пг/мл. При імуноферментному дослідженні було виявлено діагностично значимі концентрації антитіл до цитомегаловірусу: Ig M-47,5 УО/мл, Ig G-105,0 УО/мл та до вірусу Епштейна-Барр: анти-VCA Ig M - 28,3 УО/мл, анти-VCA Ig G-369,5 УО/мл, анти-EBNA Ig G-275,4 УО/мл.

Призначено лікування: ретарпен 1,2 млн внутрішньом'язово 1 раз в 2 тижні, гропрінозин 0,5 4 рази на день протягом 3-х тижнів.

Після проведеного курсу лікування спостерігалася позитивна динаміка як клінічної симптоматики, так і з боку імунологічних показників крові: CD3+ - 56 %, CD22+ - 20 %, CD16+ - 15 %, CD4+ - 36 %, CD8+ - 19 %, IPI - 1,89; Ig M - 1,49 г/л, Ig A - 3,09 г/л, Ig G-9,76 г/л, Ig E - 180,4 10³ Од/л, ЦІК - 249 ум. од. При імуноферментному аналізі: ФНП-α - 36,8 пг/мл, ІЛ-4-68,3 пг/мл, ІЛ-8-29,5 пг/мл, ІЛ-10-83,7 пг/мл, ІФН-γ - 24,3 пг/мл; антитіла до цитомегаловірусу: Ig M - 9,1 УО/мл, Ig G-41,3 УО/мл, антитіла до ЕБВ: анти-VCA Ig M - 5,2 УО/мл, анти-VCA Ig G-75,0 УО/мл, анти-EBNA Ig G-85,4 УО/мл.

Подальше спостереження за дівчинкою протягом двох років засвідчило відсутність загострень захворювання, покращення загального самопочуття дівчинки, зменшення задишки, стабілізацію ехокардіографічних показників.

Приклад 2.

Хвора Л., 15 років, діагноз: хронічна ревматична хвороба серця: недостатність мітрального клапана легкого ступеня, активна стадія, мінімальна активність. СН I ступеня (ФК I).

Скарги на прискорене серцебиття, підвищену тривожність, болі в правому підребер'ї при фізичному навантаженні. З анамнезу хвороби відомо, що дівчинка 3 роки знаходиться на диспансерному обліку з приводу дискінезії жовчних шляхів.

При об'єктивному обстеженні межі серця відповідають віковій нормі, діяльність серця ритмічна, тахікардія, ЧСС - 98 за хвилину, тони звучні, вислуховуються систолічний шум на верхівці, V точці, середньої інтенсивності, не проводиться за межі серця. АТ-120/80 мм рт. ст. живіт болючий при пальпації в правому підребер'ї; печінка на 2,5 см виступає з-під краю правої реберної дуги, край гострий, поверхня еластична; позитивні симптоми Ортнера та Кера.

В загальному аналізі крові спостерігався помірний лейкоцитоз (11,8·10⁹/л). В біохімічному аналізі крові - гіпербілірубінемія (32,7 мкмоль/л), за рахунок непрямого білірубину (23,25 мкмоль/л), підвищення рівня серомукоїду (0,72 од.). В мазку із зіву виділено Str. pyogenes - ріст помірний. На електрокардіограмі - перевантаження лівого та правого шлуночків. При доплер-ЕхоКГ: легкий пролапс мітрального клапана (A2). Ознаки перенесеного (правдоподібно, латентно) ревматичного ураження мітрального клапана (передня стулка незначно потовщена, у діастолу деформована у вигляді хокейної ключки) із легкою недостатністю. Аномальна хорда в порожнині лівого шлуночка.

Дослідження імунологічних показників показало пригнічення показників клітинної ланки імунітету, зокрема, Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів; дисбаланс гуморальної ланки та цитокинового профілю: CD3+ - 55 %, CD22+ - 11 %, CD16+ - 13 %, CD4+ - 37 %, CD8+ - 18 %, IPI - 2,06; Ig M-1,17 г/л, Ig A - 1,74 г/л, Ig G-17,4 г/л, Ig E-318,6 10³ Од/л, ЦІК - 137 ум. од, ФНП-α - 162,1 пг/мл, ІЛ-4-156,1 пг/мл, ІЛ-8-47,5 пг/мл, ІЛ-10-54,8 пг/мл, ІФН-γ - 14,8 пг/мл. При імуноферментному дослідженні було виявлено діагностично значимі концентрації антитіл до цитомегаловірусу: Ig M-9,4 УО/мл, Ig G-29,7 УО/мл та до вірусу Епштейна-Барр: анти-VCA Ig M - 18,4 УО/мл, анти-VCA Ig G-174,6 УО/мл, анти-EBNA Ig G-148,5 УО/мл.

Проведене лікування: ретарпен 2,4 млн в/м 1 раз в 3 тижні, диклофенак натрію 0,05 3 рази на день - 2 тижні, гропрінозин 0,5 4 рази на день - 3 тижні.

Після проведеного курсу лікування покращилось самопочуття дівчинки, приступів серцебиття не відмічалося, нормалізувалася частота серцевих скорочень, відсутні запальні зміни у загальному аналізі крові та в біохімічних показниках.

З боку імунологічних показників спостерігали зростання Т-ланки імунітету, нормалізацію рівня Ig E, зниження показників цитокинового профілю та незначне зростання рівня ІФН-γ: CD3+ - 62 %, CD22+ - 9 %, CD16+ - 16 %, CD4+ - 40 %, CD8+ - 22 %, IPI - 1,82; Ig M-1,16 г/л, Ig A-0,82 г/л, Ig G-17,7 г/л, Ig E - 11,4 10³ Од/л, ЦІК - 75 ум. од, ФНП-α - 29,6 пг/мл, ІЛ-4-92,8 пг/мл, ІЛ-8-37,7 пг/мл, ІЛ-10-47,5 пг/мл, ІФН-γ - 16,2 пг/мл. Спостерігали також зниження концентрації антитіл класів М та G до цитомегаловірусу та вірусу Епштейна-Барр.

Катамнестичне спостереження за дівчинкою протягом трьох років показало відсутність загострень захворювання, покращення загального стану, позитивну динаміку з боку ехокардіографічних показників.

Приклад 3. Запропонованим способом проведено лікування хронічної ревматичної хвороби серця у 34 пацієнтів віком від 13 до 17 років. У всіх хворих був досягнутий позитивний лікувальний ефект, на що вказують дані, наведені в таблиці. Групу порівняння склали 28 дітей відповідного віку, лікування яких проведено за відомим способом-прототипом.

Після курсу проведеної терапії спостерігалася позитивна динаміка з боку клінічних показників в обох групах. Суб'єктивні симптоми інтоксикаційного синдрому у вигляді загальної слабості, швидкої втоми спостерігалися у (35,5±6,1) % пацієнтів з ХРХС. У першій групі після проведеного курсу терапії дані симптоми утримувались у 6 ((21,4±7,9) %) дітей, $p>0,05$, тоді як у другій групі - у 3 ((8,8±4,9) %) пацієнтів, $p<0,05$.

Динаміку найбільш значимих показників загального аналізу крові, показників активності запального процесу, клітинної та гуморальної ланок імунітету представлено в таблиці. До лікування вірогідної різниці між показниками обох груп не було.

Отримані дані вказують на позитивний вплив гропринозину на досліджувані показники. Так, у пацієнтів дослідної групи достовірно знижувалась кількість лейкоцитів ($p<0,05$), рівень серомукоїду ($p<0,05$) та церулоплазміну ($p<0,01$) після курсу лікування, що вказує на позитивний вплив гропринозину на активність запального процесу.

У групі порівняння спостерігалася незначна активація клітинної ланки імунітету, яка проявлялася у вірогідному підвищенні рівнів CD3+ та CD22+ ($p<0,05$). Тоді як у дослідній групі спостерігалася достовірне підвищення не лише вказаних показників ($p<0,001$ та $p<0,05$ відповідно), а й зростання CD16+ ($p<0,01$), CD4+ ($p<0,001$), CD8+ ($p<0,01$) та зниження імунорегуляторного індексу ($p<0,05$). Показник CD16+ (NK-клітини) після курсу лікування був вірогідно вищим ($p<0,01$) у дослідній групі, що вказує на активацію захисних протівірусних реакцій. Вплив традиційного лікування на показники гуморальної ланки імунітету проявлялися у зниженні рівня Ig G ($p<0,05$) та ЦІК ($p<0,05$), тоді як у дослідній групі відмічено не тільки вірогідне зниження Ig G ($p<0,05$) та ЦІК ($p<0,01$), а й суттєве зниження Ig E ($p<0,001$), що має важливе значення в запобіганні розвитку аутоімунних та алергічних реакцій. Використання гропринозину мало позитивний вплив і на рівень кріоглобулінів, що проявлялося у достовірному зниженні показника ($p<0,001$) після курсу лікування. У групі порівняння спостерігалася достовірне зниження ФНП- α ($p<0,01$) та рівня ІЛ-10 ($p<0,01$), тоді як у дослідній групі спостерігалася не лише вірогідне зниження вказаних показників ($p<0,001$ та $p<0,05$ відповідно), а й зниження ІЛ-4 ($p<0,01$) та підвищення рівня ІФН- γ ($p<0,05$). Показники ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-8 у дослідній групі були достовірно нижчими ($p<0,05$), ніж аналогічні показники у групі порівняння, тоді як рівень ІФН- γ був вірогідно вищим ($p<0,05$) після курсу терапії з використанням гропринозину, що свідчить про активацію протівірусної дії. Під дією гропринозину відбувається активація NK-клітин, що спостерігалася у наших хворих (підвищення рівня CD16+), цитотоксичних Т-лімфоцитів та макрофагів, які беруть участь у руйнуванні вірусів та вірусінфікованих клітин.

Побічні ефекти при використанні препарату нами не виявлялись.

Таким чином, запропонований спосіб забезпечує ефективніший, ніж за способом-прототипом, клінічний та патогенетичний результат лікування хворих на хронічну ревматичну хворобу серця і може бути рекомендований до застосування в широкій лікувальній практиці.

Таблиця

Динаміка клінічних, біохімічних та імунологічних показників крові у дітей з ХРХС ($M\pm m$)

Показники	Група порівняння (n=28)		Дослідна група (n=34)	
	до	після	до	після
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	6,39±0,38	6,62±0,47	7,60±0,69	5,55±0,29*
ШОЕ, мм/год.	5,12±0,57	6,33±1,23	8,58±3,58	6,00±0,34
Серомукоїд, од.	0,22±0,02	0,20±0,01	0,29±0,05	0,18±0,01*
Церулоплазмін, мг/л	376,50±21,31	353,67±9,37	393,30±25,47	302,08±14,70*
CD3+, %	50,03±1,18	53,45±1,12*	49,64±1,32	56,79±0,98*
CD22+, %	14,42±0,67	16,94±0,77*	14,30±0,96	17,14±0,60*
CD16+, %	13,48±0,40	13,24±0,31	13,29±0,32	14,50±0,18*
CD4+, %	33,78±0,87	34,65±0,63	33,29±1,04	37,79±0,54*
CD8+, %	16,02±0,67	16,18±0,50	15,59±0,83	18,36±0,56*

Продовження таблиці

Показники	Група порівняння (n=28)		Дослідна група (n=34)	
	до	після	до	після
CD4+/CD8+	2,17±0,06	2,14±0,05	2,24±0,07	2,05±0,05*
Ig A, г/л	2,09±0,11	1,93±0,05	2,01±0,08	1,83±0,11
Ig M, г/л	1,30±0,17	1,46±0,07	1,38±0,06	1,33±0,05
Ig G, г/л	14,95±0,71	12,77±0,54*	14,25±0,83	12,44±0,46*
IgE, 10 ³ Од/л	311,00±66,76	168,13±27,09	281,11±35,66	111,20±11,67*
ЦІК, ум. од.	195,3±22,1	136,4±10,1*	189,4±27,4	103,2±13,2*
КГ, ум. од.	154,88±25,65	98,31±17,40	159,64±17,07	28,92±6,36*
ФНП-α, пг/мл	127,27±10,62	74,83±8,27**	124,07±17,93	42,77±5,30*
ІЛ-4, пг/мл	103,71±7,77	88,53±7,45	106,31±8,38	68,47±5,80*
ІЛ-8, пг/мл	44,52±4,51	40,21±1,09	38,55±1,79	35,03±1,87
ІЛ-10, пг/мл	110,83±29,85	45,45±5,03*	81,80±12,16	53,76±2,85*
ІФН-γ, пг/мл	7,93±0,84	7,33±0,58	8,05±1,19	12,06±1,59*

Примітка: * - показник достовірний.

Джерела інформації:

1. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей: Наказ МОЗ України № 362 від 19.07.2005 р.
2. Чоп'як В.В. Ефективність гропрінозину у хворих на часто рецидивуючі гострі респіраторні вірусні інфекції на тлі імунodefіцитних порушень / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна // Новости медицины и фармации.-2011. - № 4 (354). - С. 12-15.
3. Ильяш М.Г. Ревматизм: актуальные проблемы диагностики и лечения / М.Г. Ильяш, Е.Н. Сергиенко // Український ревматологічний журнал.-2001. - № 3-4 (5-6). - С. 39-41.
4. Боярчук О.Р. Інфікованість вірусами родини Herpesviridae хворих на ревматичну хворобу серця / О.Р. Боярчук // Інфекційні хвороби.-2011. - № 1. - С. 39-43.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

15

Спосіб лікування дітей, хворих на хронічну ревматичну хворобу серця, що включає застосування антибактеріальних середників і засобів симптоматичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають імунотропні препарати з протівірусною активністю, наприклад гропрінозин, усередину у вікових дозах з розрахунку 50 мг на кг маси тіла дитини за 3-4 прийоми на добу тривалістю 3 тижні.

20

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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