



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118452** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 01713	(72) Винахідник(и): Тодоріко Лілія Дмитрівна (UA), Сременчук Інґа Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.02.2017	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2017, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ ПАТОГЕНЕТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ

(57) Реферат:

Спосіб патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення етіотропного лікування і, з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії, додаткового до патогенетичної терапії призначення гепатопротектора. Як гепатопротектор призначають тівортін: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно впродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжують ще 10 днів за попередньою схемою.

UA 118452 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до фтизіатрії та пульмонології, і може бути використана для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз легень та в інших галузях клінічної медицини, а саме для загальної практики - сімейної медицини.

Лікування мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) є складним, дороговартісним і менш ефективним, ніж лікування чутливого туберкульозу (ТБ). Однією із важливих проблем фтизіатрії є пошук нових методів лікування, удосконалення існуючих програм хіміотерапії, впровадження нових протитуберкульозних препаратів. Поєднання хіміотерапії з патогенетичною, удосконалення наявних схем етіотропного лікування відкривають нові можливості для підвищення ефективності (результативності) лікування хворих на ТБ. При виборі патогенетичних засобів у хворих на ТБ частіше керуються вибором препаратів, які дозволяють усувати ті чи інші порушення внаслідок патологічних змін, які зумовлені патоморфозом захворювання або змінами, що виникають у динаміці лікування. Сучасним напрямом є використання препаратів, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини, цитопротекції, і можуть виявляти властивості як гепатопротекторів-детоксикантів, так й антигіпоксичні.

Значний відсоток розвитку різноманітних побічних реакцій та висока частка пацієнтів на МРТБ з перерваним лікуванням пов'язуються із довготривалим призначенням протитуберкульозного лікування (тривалість інтенсивної фази хіміотерапії (ІФХТ) з призначенням не менше 5-6 препаратів - 8 місяців). Поширені дисеміновані та деструктивні процеси у легенях сприяють більш важкому клінічному перебігу, супроводжуються вираженими ознаками інтоксикації з розвитком синдрому системної ендогенної запальної реакції з бактеріємією та наявністю у даних пацієнтів глибокого вторинного імунodefіцитного стану.

Аналогом корисної моделі є спосіб лікування цирозу печінки токсичної етіології [Міщук В.Г. Ефективність тівортину аспартату при цирозах печінки токсичної етіології / В.Г. Міщук, Ю.В. Боцюрко, Т.І. Маковецька // Світ медицини та біології. - 2010. - № 2. - С. 125-128], в якому хворим на цироз печінки токсичної етіології додатково до базисної терапії призначають довенно тівортін-аспартат по 100 мл (4 введення на курс лікування).

Недоліком аналогу-способу є парентеральне введення тівортін-аспартату по 100 мл (4 введення на курс лікування), який показаний для орального прийому по 5 мл 3-5 разів на добу.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень [Пат. 95498 Україна МПК А61К 35/00, А61К 38/05, А61Р 11/00. Спосіб оптимізації програми патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень / Тодоріко Л.Д., Єременчук І.В.; Заявник Буковинський державний медичний університет. -заяв. № u01407704 від 09.07.2014, опубл. 25.12.2014, бюл. № 24], в якому призначають етіотропне лікування, і з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії, додатково до патогенетичної терапії призначають гепатоапротектор глутаргін: 20 % розчин по 10 мл розводять на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель за хвилину упродовж 5 днів, з переходом на внутрішньом'язове введення 20 % розчину по 5 мл 2 рази на добу ще 5 днів, з подальшим призначенням таблетованої форми 0,75 г (по 1-2 таблетки) 3 рази на день до 2-х місяців.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом того, що при етіотропному лікуванні з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії додатково до патогенетичної терапії призначають гепатоапротектор донатор монооксиду нітрогену тівортін.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення етіотропного лікування і, з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії, додаткового до патогенетичної терапії призначення гепатопротектора, згідно з корисною моделлю, як гепатопротектор призначають тівортін: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно впродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжують ще 10 днів за попередньою схемою.

Спільними ознаками корисної моделі та найближчого аналога є призначення етіотропного лікування, і з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії, додатково до патогенетичної терапії призначають гепатопротектор.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є те, що з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії за першою категорією, додатково до патогенетичної терапії призначають донатор монооксиду нітрогену тівортін: 4,2 %

розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно впродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжують ще 10 днів за попередньою схемою.

Здійснення корисної моделі.

Результати нашого дослідження показали, що при розподілі за клінічними формами ТБ найбільшу групу складали пацієнти з дисемінованим ТБ легень - 66,4 %. При МРТБ ураження обох легень зустрічалися у 100 % обстежуваних з резистентністю до HRSZ, у 71,4 % випадках - пацієнти зі стійкістю до 5-ти препаратів (HRSEZ). За клінічними та параклінічними ознаками виражений (маніфестний) інтоксикаційний синдром (ІС) спостерігався у 59,5 %.

Нами встановлено, що при МРТБ виразними є зміни клітинних імунно-специфічних реакцій: достовірно підвищується рівень ІЛ-6 (у 1,7 рази, $p < 0,05$), знижується вміст ІЛ-10 та ІЛ-18 (у 1,2 рази, $p < 0,05$) та зменшується рівень монооксиду нітрогену (на 46 %, $p < 0,05$) у периферійній крові. Доведено, що варіант резистентності мікобактерій (МБТ) має кореляцію з вмістом досліджуваних інтерлейкінів: що більш значущі зрушення цитокінового балансу, то ширший спектр резистентності.

Для корекції виявлених імунно-цитокінових змін, зменшення проявів ендогенної інтоксикації (ЕІ), відновлення цитопротекторних властивостей клітин ендотелію судин, хворим на МРТБ поряд з етіотропним протитуберкульозним лікуванням призначали донатор монооксиду нітрогену - аргініну гідрохлорид - "Тівортін" (ООО Юрія-Фарм), діючою речовиною якого є аргініну гідрохлорид, за наступною методикою: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно упродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжити ще 10 днів за попередньою схемою.

Моніторинг лікування хворих на МРТБ проводився відповідно до Наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. Ефективність проведеного лікування оцінювали за окремими біохімічними показниками крові, характеристикою інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, динамікою вмісту в сироватці крові окремих цитокінів (ЦК) та рівнем монооксиду нітрогену.

Було проведено дослідження, для якого пацієнтів розділили на дві групи: пацієнтам 1-ої групи призначали лікування згідно з запропонованою корисною моделлю, контрольну групу (група 2) склали пацієнти, яких лікували за найближчий аналог.

Було вивчено вплив використання запропонованого способу на інтоксикаційний та бронхолегеневий синдроми, рівень монооксиду нітрогену, баланс системи окремих ЦК, біохімічні показники, а саме рівень білірубину, активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ), результати якого представлені в наступній таблиці.

Таблиця 1

Характеристика інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів у динаміці лікування хворих на МРТБ в інтенсивну фазі хіміотерапії

Групи хворих на МРТБ	Інтоксикаційний синдром		Бронхолегеневий синдром	
	%	Середні терміни зникнення (міс.)	%	Середні терміни зникнення (міс.)
1 (n=22)	81,8	1,2±0,1*	90,9	2,7±0,3*
2 (n=21)	55,6	2,5±0,3	44,4	3,5±0,5

Так, інтоксикаційний та бронхолегеневий синдроми у хворих першої групи були ліквідовані у більш швидші терміни та у більшого відсотка пацієнтів.

Було вивчено вплив використання запропонованого способу на рівень монооксиду нітрогену у хворих на МРТБ у динаміці лікування, результати якого представлені в наступній таблиці.

Таблиця 2

Рівень монооксиду нітрогену у хворих на МРТБ у динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	ПЗО n=20	Обстежені хворі на МРТБ	
		Група 1, n=22	Група 2, n=21
ΣNO мкмоль/л)	45,9±1,1	39,4±4,1 $p < 0,001$	24,7±8,3

Примітка, p - ступінь вірогідності міжгрупової різниці показників між групами.

Аналіз показника вмісту кінцевих метаболітів NO при застосуванні тівортину в ІФХТ вірогідно відрізнявся від показника контрольної групи та був максимально наближений до норми.

5 Було вивчено вплив використання запропонованого способу на окремі біохімічні показники крові у хворих на МРТБ у динаміці лікування, результати якого представлені в наступній таблиці.

Таблиця 3

Значення окремих біохімічних показників крові у хворих на МРТБ у динаміці лікування ($M \pm m$)

Лабораторні показники	ПЗО, n=20	Обстежені хворі на МРТБ	
		Група 1 n=22	Група 2, n=21
Білірубін (мкмоль/л)	16,7 \pm 1,3	17,3 \pm 2,8 p>0,1	23,12 \pm 3,09 p<0,001
АлАТ (од/л)	38,3 \pm 2,5	43,15 \pm 2,9 p<0,001	46,3 \pm 5,5 p<0,001
АсАТ (од/л)	35,5 \pm 2,43	37,97 \pm 2,3 p<0,01	43,1 \pm 5,1 p<0,01

Примітка: p - ступінь вірогідності між групами.

10 Так, рівень загального білірубину у групі 1 достовірно знизився в порівнянні з групою 2 (25,2 %, p<0,001). Слід зазначити, що рівень білірубину у групі 1 практично наближений до показників ПЗО. Слід зазначити, що рівень АлАТ у групі 1 практично наближався до такого показника у ПЗО, у групі 2 рівень АлАТ залишався підвищеним на 20,9 % відносно ПЗО (p<0,001, в обох випадках). Доведена вірогідна міжгрупова різниця показника АсАТ у динаміці лікування, яка складає 11,9 %. Встановлено, що показник рівня АсАТ в основній групі практично

15 наближений до норми, різниця у групі контролю залишається вірогідною (на 21,4 %, (p<0,01)).

Встановлено, що рівень ІЛ-6 у групі 1 знизився на 55,1 % відносно такого показника до лікування (p<0,01). Рівень ІЛ-6 найбільш наближений до показників ПЗО у основній групі (p<0,001). Доведена відсутня різниця рівня протизапального ІЛ-10 у групі 1 відносно такого показника до лікування. Спостерігається приріст рівня протизапального ІЛ-10 відносно показника ПЗО у групах порівняння (p<0,001). Аналіз вмісту ІЛ-18 показав, що у групі 1 відсутня різниця показників відносно такого до лікування (p>0,1), однак у групі 2 рівень ІЛ-18 зріс на 28,5 % відносно такого показника до лікування (p<0,01). Провівши порівняльний аналіз показників основної групи із контрольною, встановлено, що у групі 1 наявна вірогідна різниця між досліджуваними показниками (14,8 %, p<0,05). Слід зазначити, при застосуванні у схемах патогенетичного лікування в ІФХТ тівортину показник ІЛ-18 у групі 1 вірогідно не відрізнявся від показника ПЗО (в усіх випадках p>0,1). Результати проведеного нами дослідження показали, що баланс окремих про- та протизапальних цитокінів у хворих із МРТБ основної групи вказує на позитивний клінічний ефект застосування тівортину. Зокрема, зниження вмісту прозапального ІЛ-6 та приріст співвідношення рівнів ІЛ-10 та ІЛ-18 свідчить на користь активації імунної відповіді Тх-1 типу, що направлена, у більшій мірі, на обмеження специфічного запального процесу в рамках ураженої легені.

30 Запропонований спосіб дозволяє знизити прояви інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, вірогідно підвищити вміст монооксиду нітрогену в периферійній крові, сприяє нормалізації біохімічних показників крові та швидкому зникненню клінічних симптомів, що характерні для гострого токсичного ураження печінки (асоційованого з вживанням протитуберкульозних препаратів першого ряду); прискорює темпи нормалізації вмісту окремих про- (ІЛ-6, ІЛ-18) та протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у плазмі крові хворих на МРТБ легень, що свідчить на користь активації імунної відповіді Тх-1 типу, що направлена на обмеження специфічного запального процесу в рамках ураженої легені. Запропонована корисна модель дозволяє підвищити ефективність лікування за загальноприйнятими критеріями оцінки на кінець інтенсивної фази - на 12,3 % (у 1,4 разу, (p<0,01)) порівняно групою контролю, часткова регресія розмірів порожнин розпаду настає у 82,6 % випадків, припинення бактеріовиділення - у 72,7 % осіб (середній час конверсії мокротиння знижується на 21,7 % проти контролю і становить 3,6 \pm 0,9 міс.).

45 Спосіб здійснюється таким чином.

Після встановлення діагнозу мультирезистентного туберкульозу легень (Наказ № 620 від 04.09.14 р.) призначають етіотропне лікування, і з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії, з метою зменшення проявів інтоксикаційного та бронхолегеневого синдромів, нормалізації балансу системи окремих про- і протизапальних цитокінів (ЦК), покращення попередження розвитку токсичного ураження печінки до патогенетичної терапії МРТБ легень додатково призначають донатор монооксиду нітрогену тівортін: 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно впродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжують ще 10 днів за попередньою схемою.

Приклад використання способу.

Хворий 29 років. Клінічний діагноз: МРТБ (08.08.2016) легень (дисемінований), Дестр+, МБТ+ М+ МГ+ Риф- К+, Резист 1+ (H, R, S, Z) II (0), Гіст0, Кат 4 (ВДТБ), Ког 3 (2016).

Супутні захворювання: гострий токсичний (медикаментозний) гепатит, жовтянична форма, цитолітичний синдром, гепато-целюлярна недостатність I, гепатомегалія; портальна гіпертензія 0, середній ступінь тяжкості.

При госпіталізації в стаціонар пацієнт скаржився на постійний кашель, підвищення температури тіла до 38,7 °С, нічну пітливість, схуднення протягом місяця на 12 кг, загальну слабкість, відсутність апетиту. Через місяць після призначеної схеми інтенсивної хіміотерапії за I категорії з'явилися скарги на нудоту, тяжкість у правому підребер'ї, гіркий присмак у роті, жовтушність шкіри. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан середньо тяжкий, відмічається жовтяниця шкірних покривів, субектеричність склер. При перкусії легень - ясний легеневиий тон із ділянкою притуплення над верхівкою справа; аускультативно - дихання везикулярне, жорстке, над верхівками обох легень на тлі послабленого везикулярного дихання вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи. Границі серцевої тупості в межах вікової норми, аускультативно - ритм правильний, тони серця ритмічні, звучні, незначний акцент II тону над легеневою артерією. Живіт при пальпації м'який, болючий у правому підребер'ї, позитивні симптоми Грекова-Ортнера та Пекарського. Розміри печінки по Курлову 16×14×12 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Периферичні набряки відсутні. Діурез в нормі. Стілець оформлений, інтенсивно забарвлений, метеоризм.

Додаткові методи дослідження: загальний аналіз крові: E- $3,4 \times 10^{12}$ /л; Hb - 118 г/л; К.п. - 0,9; Л - $14,1 \times 10^9$ /л; e - 4 %, м - 4 %, п - 23 %, с - 60 %, л - 15 %; ШОЕ - 46 мм/год.; рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену у периферійній крові - 24,76 мкмоль/л; рівень у плазмі крові ІЛ-6 - 21,3 пг/мл, ІЛ-10 - 3,4 пг/мл, ІЛ-18 - 229,3 пг/мл; загальний аналіз сечі: колір - темно-жовтий, реакція - лужна, пит. вага - 1012, лейкоцити - 8-10 в п/з, виявлений білірубін та уробілін; цукор крові - 3,7 ммоль/л; біохімічні показники: загальний білірубін - 40,2 мкмоль/л; АлАТ - 2,2 мкмоль/(мл ч) та АсАТ - 1,92 мкмоль/(мл ч); тимолова проба - 5,3 од.; креатинін - 123 мкмоль/л; антитіла до ВІЛ - не виявлено; аналіз мокротиння на МБТ: мікроскопічно - МБТ (++) ; культурально на середовищі Левенштейна-Йенсена - 100 колоній, ВАСТЕС - 1-19 колоній. ТМЧ: встановлено резистентність до H, R, S, Z.

Результати інструментальних методів дослідження. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС 80/хв. ЕВС невідхилені. Рентгенографія ОГК: в легенях симетрично з обох сторін у верхніх і середніх відділах множинні вогнищеві тіні на тлі фіброзно-зміненого легеневого малюнку, корені легень ущільнені. У верхніх відділах відмічаються множинні просвітлення легеневої тканини. Синуси вільні.

Відповідно до отриманого тесту медикаментозної чутливості (через 1 місяць інтенсивної фази ВДТБ за першою категорією) хворому на МРТБ легень була призначена протитуберкульозна терапія за 4-ю категорією - 8ZCmMfxEtCs, (наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р.) з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії за першою категорією, додатково до патогенетичної терапії призначали донатор монооксиду нітрогену - аргініну гідрохлорид - "Тівортін" (ООО Юрія-Фарм), 4,2 % розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно упродовж 10 днів; перерва 10 днів, продовжили ще 10 днів за попередньою схемою; вітамінотерапія, дієта № 11.

У динаміці проведеного лікування стан хворого покращився: нормалізувалася температура тіла, періодичний кашель із виділенням незначної кількості харкотиння, відсутня пітливість, зникли нудота та гіркий присмак у роті вже на п'яту добу, пацієнт набрав вагу (+5 кг), через тиждень від початку лікування покращився апетит, зникла жовтяниця, покращилися показники загального аналізу крові: E - $3,4 \times 10^{12}$ /л; Hb - 125 г/л; к.п. - 0,8; Л - $9,8 \times 10^9$ /л; e - 4 %, м - 4 %, п - 9 %, с - 48 %, л - 32 %; ШОЕ - 19 мм/год.; рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену у периферійній крові - 41,5 мкмоль/л; рівень у плазмі крові ІЛ-6 - 15,2 пг/мл, ІЛ-10 - 4,1 пг/мл, ІЛ-18 - 312,5 пг/мл; показники загального аналізу сечі: колір - світо-жовтий, реакція - сл. кисла, пит. вага - 1010, лейкоцити - 1-2 в п/з, білірубін - відсутній; біохімічні показники: загальний білірубін -

18,5 мкмоль/л; АлАТ - 0,65 мкмоль/(мл ч) та АсАТ - 0,53 мкмоль/(мл ч); аналіз мокротиння на МБТ: мікроскопічно -МБТ (-); спостерігалася позитивна рентгенологічна динаміка: на всьому протязі обох легень відзначається зменшення кількості вогнищево-інфільтративних та деструктивних змін. Синуси вільні.

- 5 Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє підвищити ефективність патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень, забезпечує кращу переносимість протитуберкульозних препаратів, нормалізацію окремих біохімічних показників крові, відповідальних за функціональну активність печінки та відсутність клінічних симптомів, характерних для гострого токсичного ураження печінки, асоційованого з вживанням
- 10 протитуберкульозних препаратів першого ряду, що дозволяє в свою чергу підвищити ефективність етіотропної хіміотерапії та зменшити відсоток відмов від протитуберкульозного лікування.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 15 Спосіб патогенетичного лікування мультирезистентного туберкульозу легень шляхом призначення етіотропного лікування і, з урахуванням формування токсичного гепатиту у відповідь на прийом хіміотерапії, додаткового до патогенетичної терапії призначення гепатопротектора, який **відрізняється** тим, що як гепатопротектор призначають тівортін: 4,2 %
- 20 розчин для інфузій по 100 мл щоденно внутрішньовенно впродовж 10 днів, перерва 10 днів, продовжують ще 10 днів за попередньою схемою.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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