



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **125187**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 38/21 (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2018 00842	(72) Винахідник(и): Андросов Євген Дмитрович (UA), Юрко Катерина Володимирівна (UA), Меркулова Ніна Федорівна (UA), Соломенник Ганна Олегівна (UA), Гаврилов Анатолій Вікторович (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.01.2018	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.04.2018	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.04.2018, Бюл.№ 8	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022 (UA)
	(74) Представник: Голданська Анна Вадимівна

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А у дорослих хворих включає введення антралю та імуноактивного препарату альфарекіну. Альфарекін вводять внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

UA 125187 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів профілактики інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана з високою розповсюдженістю в сучасних умовах захворюваності на вірусний гепатит А (ВГА), який виникає переважно у осіб молодого, найбільш працездатного віку й може перебігати в подальшому з нерідким загостренням патологічного процесу в печінці, що погіршує самопочуття й загальний стан хворих, сприяє тривалому перебігу хвороби, суттєвому збільшенню періоду непрацездатності й збільшує витрати на лікування таких пацієнтів. Клінічний досвід свідчить, що найбільш часто загострення ВГА виникають у осіб, які постійно мешкають в умовах екологічно несприятливих регіонів, що пов'язано з негативним впливом екологічно шкідливих речовин - ксенобіотиків на функціональний стан печінки й показники імунної системи хворих на ВГА. Тому розробка раціональних способів профілактики загострень ВГА корисна для медичної практики, важлива як в медичному, так і в соціальному плані.

Існує спосіб профілактики загострень ВГА у дорослих хворих шляхом призначення в гострому періоді гепатиту гепатозахисного препарату антралю [Фролов В.М. Клиническая эффективность антраля при лечении заболеваний печени / В.М. Фролов, А.С. Григорьева А.С. // Врачебная практика. - 2001. - № 3. - С. 66-70].

Однак, при використанні цього способу у частини хворих, особливо тих, які постійно мешкають в екологічно несприятливих регіонах, загострення патологічного процесу в печінці в ході лікування ВГА ще виникають. При цьому має місце зниження імунної реактивності організму й активація процесів ліпопероксидації, що в патогенетичному плані й обумовлює виникнення загострень патологічного процесу в печінці таких пацієнтів.

Відомий також спосіб профілактики загострень ВГА у дорослих хворих, який включає додаткове введення їм імуноактивного препарату поліоксидонію [Патент України на корисну модель № 34797. МПК А61К 33/06, А61К 36/06. Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А. Опубл. 26.08.2008, бюл. № 16].

Але при використанні даного способу у частини хворих ще зберігаються зміни з боку імунологічних показників, які свідчать про наявність вторинного імунодефіцитного стану. Тому у таких хворих можливий розвиток загострень ВГА.

У зв'язку з цим був запропонований спосіб профілактики загострень ВГА у дорослих хворих, що включає введення як імуноактивного препарату циклоферону [Патент України на корисну модель № 58746. МПК А61К 31/00. Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А у дорослих. Опубл. 26.04.2011, бюл. № 8].

Але і при використанні цього способу ще мають місце загострення ВГА у деяких хворих, внаслідок чого термін їх лікування продовжується.

Тому був запропонований спосіб профілактики загострень ВГА у дорослих хворих, який включає введення імуноактивного препарату нуклеїнату [Патент України на корисну модель № 69682. МПК А61К 38/00, А61К 35/60, А61К 31/195, А61Р 1/00. Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А у дорослих. Опубл. 10.05.2012, бюл. № 9].

Цей спосіб профілактики загострень ВГА у дорослих хворих є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю й результатом, який може бути досягнутий, тому його вибрано як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що у окремих хворих і при його застосуванні все ж таки ще зберігаються деякі зміни з боку імунологічних показників, наявність яких не виключає можливість розвитку загострення ВГА.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення відомого способу профілактики загострень ВГА у дорослих хворих, а саме в зменшенні частоти загострень і скороченні внаслідок цього терміну лікування пацієнтів, а також у прискоренні їх одужання.

Поставлена задача вирішується шляхом введення дорослим хворим на ВГА, у яких має місце загроза виникнення загострення патологічного процесу в печінці, як імуноактивного препарату альфарекіну.

Альфарекін виробляється ТОВ "Науково-виробнича компанія "Інтерфармбіотек" (м. Київ), зареєстрований в Україні як лікарський препарат (реєстраційне посвідчення № UA/15135/01/01) і дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ № 406 від 04.05.2016 р. Це лікарська форма інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини, синтезованого клітинами кишкової палички, у вигляді ліофілізату для розчину для ін'єкцій. Як і природний лейкоцитарний інтерферон, він має три основні види біологічної активності: імуномодулюючу, антивірусну й протипухлинну. Механізм дії препарату оснований на тому, що інтерферон, зв'язуючись з відповідними рецепторами клітин організму, індукує комплекс внутрішньоклітинних механізмів,

що призводить до появи ферментів, які запобігають реплікації вірусів, збільшують фагоцитарну активність макрофагів, специфічну цитотоксичність лімфоцитів до клітин-мішеней.

Наша пропозиція щодо використання альфарекіну як імуноактивного препарату для профілактики загострень ВГА у дорослих хворих, у тому числі з тривалим перебігом і повторними загостреннями, базується на отриманих дослідним шляхом даних, які дозволили встановити закономірність, що при поєднаному введенні антралю й альфарекіну виникає сумація й навіть взаємне потенціювання позитивних рис механізмів фармакологічної дії даних препаратів, що обумовлює поперед усього нормалізацію імунного статусу пацієнтів і зниження в них до того надмірно підвищених показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що в патогенетичному плані обумовлює відновлення імунного й метаболічного гомеостазу, а в клінічному плані - сприяє попередженню розвитку загострень ВГА. Раніше альфарекін для профілактики загострень ВГА у дорослих хворих не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюють таким чином. При виявленні ризику виникнення загострення патології печінки у дорослого хворого на ВГА йому вводять антраль по 0,2 г 3 рази на день усередину протягом 10-15 діб поспіль та як імуноактивний препарат - альфарекін внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

У клінічному плані основний ефект заявленого способу - це суттєве зменшення ймовірності розвитку загострення ВГА, а в лабораторному плані - прискорення нормалізації біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки, нормалізація показників ПОЛ, а також імунних тестів, що віддзеркалюють стан клітинної ланки імунітету.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи дорослих хворих на ВГА, з яких основній групі пацієнтів (48 осіб) проводили профілактику за допомогою заявленого способу, а групі зіставлення (43 особи) - за допомогою прототипу. Обидві групи були рандомізовані за статтю, віком, а також тяжкістю клінічного перебігу ВГА. У них проводилося клінічне обстеження з метою виявлення можливих ознак загострень патології печінки, а також додаткове лабораторне (імунологічне й біохімічне) - для встановлення динаміки показників клітинного імунітету й стану ліпопероксидації.

При проведенні диспансерного нагляду встановлено, що протягом 1 року в основній групі виник лише 1 випадок загострення патологічного процесу в печінці (2,08 %). Загострення тривало тільки 2 дні й швидко вщухло при продовженні введення хворому комбінації антралю й альфарекіну. У групі зіставлення типові загострення патологічного процесу в печінці мали місце в 2 хворих на ВГА (4,65 %), тобто в 2,24 разу частіше ($P < 0,01$), і тривалість збереження загострень, незважаючи на проведення лікування, складала 3-4 дні, тобто була в 1,5-2 рази більша, ніж у хворих основної групи.

В імунологічному плані до початку проведення профілактики загострень в обох групах обстежених хворих на ВГА мала місце Т-лімфопенія (зменшення кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$) в 1,35 разу в основній групі й в 1,37 разу в групі зіставлення) і зниження величини показника реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) з фітогемаглютиніном (ФГА) - в 1,64 разу в основній групі й в 1,69 разу в групі зіставлення. Після завершення курсу профілактики загострень патологічного процесу в печінці при ВГА в основній групі загальна кількість Т-клітин підвищилася в 1,34 разу, а значення показника РБТЛ з ФГА - в 1,62 разу, тобто до меж норми (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клітинних показників імунітету у хворих на ВГА при використанні заявленого й відомого способів профілактики загострень патології печінки ($M \pm m$)

Імунні показники	Норма	Групи хворих на ВГА		P_2
		основна (n=48)	зіставлення (n=43)	
$CD3^+$		$51,3 \pm 1,4$	$50,4 \pm 1,3$	>0,05
%	$69,2 \pm 2,0$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,05$	
		$68,7 \pm 1,8$	$60,1 \pm 1,7$	<0,05
		$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	
		$0,82 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,02$	>0,1
Г/л	$1,32 \pm 0,04$	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,01$	
		$1,31 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,02$	<0,05
		$P_1 > 0,05$	$P_1 < 0,05$	

Продовження таблиці 1

Імунні показники	Норма	Групи хворих на ВГА		P ₂
		основна (n=48)	зіставлення (n=43)	
РБТЛ з ФГА,		40,6±1,6	39,4±1,5	>0,05
%	66,5±2,2	P ₁ <0,01	P ₁ <0,01	
		65,9±2,0	54,2±1,8	<0,05
		P ₁ >0,1	P ₁ <0,05	

Примітки: у табл. 1 і 2 в чисельнику - показники до початку проведення, у знаменнику - після завершення профілактичного курсу лікування, P₁ - вірогідність різниці кожного з показників стосовно норми, P₂ - вірогідність розбіжності між показниками в основній групі й групі зіставлення.

З таблиці 1 видно, що в основній групі хворих мала місце повна нормалізація вивчених імунологічних показників, а саме - як відносно, так і абсолютної кількості Т-лімфоцитів і показника РБТЛ з ФГА, що свідчить про відновлення як кількісних, так і функціональних показників, що характеризують стан клінічної ланки імунітету.

У групі зіставлення зберігалися зміни з боку вивчених імунологічних показників, які свідчили про наявність вторинного імунодефіцитного стану. Так, відносна кількість CD3⁺-клітин була в 1,14 разу нижче, ніж в основній групі обстежених. Абсолютна кількість їх була в 1,27 разу нижче за норму й в 1,26 разу нижче, ніж відповідний показник в основній групі. Показник РБТЛ з ФГА був в 1,23 рази нижче норми й в 1,22 разу нижче, ніж в основній групі.

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що саме при застосуванні заявленого способу поряд з суттєвим зниженням частоти загострень ВГА, відмічається також повна нормалізація імунних показників, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, що може вважатися патогенетичною підставою для зменшення частоти загострень ВГА.

Аналогічні дані були отримані й при аналізі вмісту в сироватці крові хворих на ВГА кінцевого продукту ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА), підвищення концентрації якого в крові свідчить про активацію процесів ліпопероксидації. Так, до проведення профілактики загострень ВГА в обох групах - основній та зіставлення концентрація МДА була підвищена стосовно норми в 1,97 разу й в 2,03 разу відповідно (табл. 2).

Після завершення курсу профілактики загострень ВГА у дорослих хворих в основній групі хворих концентрація МДА в сироватці крові зменшилася в 1,85 разу й нормалізувалася.

Таблиця 2

Динаміка МДА в сироватці крові дорослих хворих на ВГА при використанні заявленого й відомого способів профілактики загострень патології печінки (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи хворих на ВГА		P ₂
		основна (n=48)	зіставлення (n=43)	
МДА мкмоль/л	3,2±0,2	6,3±0,4	6,5±0,3	>0,05
		P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	
		3,4±0,2	4,1±0,3	<0,05
		P ₁ >0,05	P ₁ <0,05	

У групі зіставлення ступінь зниження рівня МДА в крові був суттєво меншим (в 1,59 разу) і тому після завершення курсу профілактики загострень ВГА вміст МДА в сироватці крові залишався в 1,28 разу вище норми й в 1,21 разу більше аналогічного показника в основній групі хворих.

Отже, використання заявленого способу профілактики загострень ВГА у дорослих хворих поряд з нормалізацією імунологічних показників сприяє також зниженню концентрації в крові кінцевого продукту ПОЛ - МДА, що свідчить про зменшення проявів ліпопероксидації й в патогенетичному плані дуже корисне, оскільки забезпечує зниження ймовірності виникнення загострень ВГА. Це дозволяє вважати заявлений спосіб таким, що обумовлює вирішення задачі корисної моделі.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.
Приклад 1.

Хвора Ц., 41 рік, санітарка. Захворіла на ВГА в період спалаху цієї інфекційної хвороби. В епідеміологічному плані мала контакти з хворими на гепатит А на роботі. Захворювання перебігало в гострій жовтяничній формі, мало середньотяжкий перебіг, однак у період надходження хворої в інфекційний стаціонар була відмічена тенденція до тривалого перебігу хвороби, що в клініко-біохімічному плані характеризувалося збереженням помірно вираженої жовтяниці, гепатомегалії, підвищеного рівня як загального (31,5 мкмоль/л), так і зв'язаного (15,3 мкмоль/л) білірубину, наявністю гіпертрасфераземії (аланінамінотрансфераза (АлАТ) - 1,94 мкмоль/г•л, аспартатамінотрансфераза (АсАТ) - 1,36 мкмоль/г•л). У хворої були додатково досліджені деякі імунологічні й біохімічні показники. Виявлена наявність у неї Т-лімфопенії (52 % CD3⁺-лімфоцитів, тобто 0,83 Г/л), зниження показника РТБЛ з ФГА (42 %), підвищення вмісту МДА (6,1 мкмоль/л). Виходячи з цих даних, констатована наявність високого ступеня ймовірності розвитку у хворої загострення патологічного процесу в печінці.

Для профілактики загострення ВГА у хворої, їй, виходячи з заявленого способу профілактики, вводили антраль усередину по 0,2 г 3 рази на день протягом 10 діб поспіль та альфарекін внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10 діб поспіль.

Під впливом профілактичного курсу загальний стан хворої покращився, нормалізувалося самопочуття, зникла жовтяниця, печінка скоротилася, її розміри за даними клінічного й сонографічного дослідження відповідали нормі. При повторному лабораторному обстеженні встановлено зменшення концентрації загального білірубину в сироватці крові до 19,2 мкмоль/л і прямої (зв'язаної) фракції білірубину - до 3,4 мкмоль/л, зниження активності АлАТ до 0,52 мкмоль/г•л та АсАТ до 0,43 мкмоль/г•л. Таким чином, у хворої відмічена практично повна нормалізація біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. При додатковому дослідженні імунологічних і біохімічних показників було встановлено підвищення кількості CD3⁺-лімфоцитів до 69 % (1,32 Г/л) і показника РТБЛ з ФГА до 66 %, водночас рівень МДА знизився до 3,1 мкмоль/л. Отже, при використанні заявленого способу у хворої відмічена ліквідація Т-лімфопенії, підвищення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РТБЛ з ФГА й зниження до норми вмісту МДА, що в патогенетичному плані суттєво зменшує ймовірність виникнення загострення ВГА.

За даними диспансерного спостереження протягом 1 календарного року після виписки хворої з інфекційного стаціонару, її стан здоров'я був задовільний, скарги на будь-які несприятливі почуття з боку органів травлення - відсутні, клініко-біохімічних показники, які характеризують функціональний стан печінки, - у межах норми.

Приклад 2.

Хворий К., 37 років, електрик. Захворів на гострий ВГА в період спалаху цієї хвороби. Мав контакт з хворими в лікарні. Хвороба перебігала в жовтяничній формі, середнього ступеня тяжкості. При лікуванні хворого в умовах інфекційного стаціонару була встановлена наявність тенденції до тривалого її перебігу, а також підвищення концентрації зв'язаного білірубину до 17,1 мкмоль/л, АлАТ (до 2,15 мкмоль/г•л) та АсАТ (до 1,69 мкмоль/г•л), наявність Т-лімфопенії (50 % CD3⁺-лімфоцитів, тобто 0,80 Г/л), зниження показника РТБЛ з ФГА (38 %), підвищення вмісту в сироватці крові МДА (6,5 мкмоль/л), незважаючи на глюкозо-вітамінну терапію, що проводилася. При сонографічному дослідженні встановлена наявність гепатомегалії, що тривало зберігалася. Виходячи з цих даних, був поставлений високий ступінь можливості розвитку загострення ВГА.

Тому хворому було призначено проведення профілактики загострення ВГА, виходячи з заявленого способу, а саме введення антраля всередину по 0,2 г 3 рази на день протягом 15 діб поспіль та альфарекіну внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 14 діб поспіль.

Під впливом профілактики загострення ВГА відмічена чітко виражена позитивна динаміка клініко-біохімічних показників, а саме нормалізувалися самопочуття й загальний стан хворого, скоротилися розміри печінки, повністю зникло жовтяничне забарвлення шкіри й склер. Після завершення курсу введення антраля й альфарекіну відмічена повна нормалізація біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Так, рівень загального білірубину у хворого складав 19,5 мкмоль/л і зв'язаного - 3,6 мкмоль/л, активність АлАТ - 0,58 мкмоль/г•л, АсАТ - 0,45 мкмоль/г•л. Поряд з цим відмічена чітко виражена позитивна динаміка імунологічних показників. Так, концентрація CD3⁺-лімфоцитів підвищилася до 68 % (1,31 Г/л), а показник РТБЛ з ФГА - до 65 %. Вміст МДА знизився до 3,4 мкмоль/л, тобто до норми.

Отже, можна констатувати, що на момент завершення профілактичного курсу введення антраля й альфарекіну за даними клінічного й лабораторного обстеження у хворого ліквідувалася загроза розвитку загострення ВГА. Відмічено повне одужання хворого з

нормалізацією як клінічного статусу, так і біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

5 За даними диспансерного нагляду протягом 1 календарного року після виписки хворого з інфекційного стаціонару, стан його здоров'я залишався задовільним, будь-яких скарг на стан органів травлення не було, дані клінічного й лабораторного обстеження знаходилися в межах норми.

10 Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики загострень ВГА у дорослих хворих і наявність суттєвих переваг відносно прототипу. Спосіб корисний, не потребує коштовних або дефіцитних ліків. Як антраль, так і альфарекін є в достатній кількості в аптечній мережі України й доступні за ціною. Ніяких побічних ефектів від введення цих препаратів при здійсненні заявленого способу профілактики загострень ВГА встановлено не було, препарати добре переносяться хворими й не викликають небажаних реакцій, у тому числі алергічних. Тому заявлений спосіб ефективний, корисний, патогенетично обґрунтований та може бути рекомендований для широкого використання в умовах інфекційних стаціонарів при лікуванні дорослих хворих на ВГА з метою попередження виникнення загострень даної хвороби.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 20 1. Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А у дорослих хворих, що включає введення антралю та імуноактивного препарату, який **відрізняється** тим, що як імуноактивний препарат вводять альфарекін.
- 25 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що альфарекін вводять внутрішньом'язово по 1 млн МО 2 рази на день протягом 10-14 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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