

УКРАЇНА



ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 73214

**СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ
НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ**

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі **10.09.2012.**

Перший заступник Голови
Державної служби
інтелектуальної власності України

О.В. Янов



(19) UA

(51) МПК (2012.01)
C07D 239/49 (2006.01)
A61K 39/02 (2006.01)
C07H 15/16 (2006.01)
A61P 25/00

(21) Номер заявки: **u 2012 04417**

(22) Дата подання заявки: **09.04.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.09.2012**

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: **10.09.2012, Бюл. № 17**

(72) Винахідники:

**Козько Володимир
 Миколайович, UA,
 Черкасов Олександр
 Петрович, UA,
 Юрко Катерина
 Володимирівна, UA,
 Кузнєцова Анастасія
 Анатоліївна, UA,
 Кожевникова Ірина
 Моїсєївна, UA,
 Краснов Максим Ігорович,
 UA,
 Соломенник Ганна Олегівна,
 UA**

(73) Власник:

**ХАРКІВСЬКИЙ
 НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
 УНІВЕРСИТЕТ,
 пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022,
 UA**

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб лікування токсоплазмозу центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб, що включає призначення комбінації антибіотику, сульфаніламідного та протипаразитарного препаратів, який відрізняється тим, що як антибіотик призначають роваміцин, як сульфаніламідний препарат - ко-тримоксазол, а як протипаразитарний - кліндаміцин за схемою: роваміцин внутрішньо по 3000000 МО тричі на добу, ко-тримоксазол внутрішньо по 960 мг (дві таблетки) двічі на добу, кліндаміцин по 600 мг тричі на добу внутрішньо протягом 1-2 місяців.

АВІА 2500
C07H 1515 (2008.01)
АВІА 2500 (2008.01)
C07D 23249 (2008.01)
МПК (2012.01)

Козак Володимир
Миколайович, UA
Петров Олег
Юрій Катерина
Володимирівна, UA
Кушнір Анастасія
Анатоліївна, UA
Коваленко Ірина
Миколаївна, UA
Кравець Максим Ігорович,
UA
Соловйов Тарас Опанасович,
UA

ХАРКІВСЬКИЙ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022,
UA

Пронумеровано, прошито металевими
люверсами та скріплено печаткою
2 арк.
10.09.2012

Уповноважена особа



(підпис)



УКРАЇНА

(19) UA (11) 73214 (13) U

(51) МПК (2012.01)

C07D 239/49 (2006.01)

A61K 39/02 (2006.01)

C07H 15/16 (2006.01)

A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 04417

(22) Дата подання заявки: 09.04.2012

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: 10.09.2012(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 10.09.2012, Бюл.№ 17

(72) Винахідник(и):

Козько Володимир Миколайович (UA),
Черкасов Олександр Петрович (UA),
Юрко Катерина Володимирівна (UA),
Кузнєцова Анастасія Анатоліївна (UA),
Кожевникова Ірина Моїсєївна (UA),
Краснов Максим Ігорович (UA),
Соломенник Ганна Олегівна (UA)

(73) Власник(и):

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТОКСОПЛАЗМОЗУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

(57) Реферат:

Спосіб лікування токсоплазмозу центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб включає призначення комбінації антибіотику, сульфаніламідного та протипаразитарного препаратів. Як антибіотик призначають роваміцин. Як сульфаніламідний препарат - ко-тримоксазол. Як протипаразитарний - кліндаміцин за схемою: роваміцин внутрішньо по 3000000 МО тричі на добу, ко-тримоксазол внутрішньо по 960 мг (дві таблетки) двічі на добу, кліндаміцин по 600 мг тричі на добу внутрішньо протягом 1-2 місяців.

UA 73214 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може бути використана при лікуванні токсоплазмозу центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб.

Серед усіх опортуністичних захворювань, що виникають на тлі синдрому набутого імунodefіциту, 38 % припадає на частку токсоплазмозної інфекції. Вона обумовлює більш ніж половину випадків уражень центральної нервової системи (ЦНС) та третину вперше виявлених епілептичних нападів у ВІЛ-інфікованих осіб, а у деяких хворих взагалі є першим проявом СНІДУ. Поширеність токсоплазмозу ЦНС серед хворих на СНІД у середньому становить 15 %. У більшості випадків захворювання виникає на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції при кількості лімфоцитів $CD4 < 100$ у мкл. Вважають, що виникнення токсоплазмозу ЦНС обумовлено реактивацією латентної інфекції, яка відбувається у 30 % ВІЛ-інфікованих з тих, що мають в сироватці крові антитіла до *Toxoplasma gondii* (T. gondii).

У зв'язку з цим досить актуальною залишається проблема терапії токсоплазмозу ЦНС у ВІЛ-інфікованих осіб.

Відомим є спосіб лікування токсоплазмозу з використанням токсоплазміну. Токсоплазмін являє собою комплекс антигенів зовнішньої поверхні клітинної мембрани T. gondii (штам RH) білкової природи (т.зв. SAG), отриманий методом водно-ефірної екстракції, що має десенсибілізуючі та імунотенні властивості. Препарат застосовують у хворих на токсоплазмоз внутрішньошкірно після підбору дози, яка є індивідуальною для кожного пацієнта. Робочим вважається таке розведення препарату, введення якого викликає помірні локальні (шкіряні) прояви (діаметр гіперемії та інфільтрації до 10 мм). В перший день токсоплазмін у робочому розведенні вводиться по 0,1 мл у три місця долонної поверхні передпліччя, на другий день препарат вводять у інше передпліччя у чотири місця і так впродовж восьми діб, доводячи до 10-ти ін'єкцій. Загальний термін лікування складає 3-4 тижні [Иммуномодуляция токсоплазмином в лечении хронического токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, Н.А. Калинина, В.В. Васильев, К.А. Сысоев // Медицинская иммунология, 2000. - Т.2, № 3. - С. 299-304]. Але ефективність такої терапії дорівнює лише 30-40 %. Перш за все вона залежить від вірно підібраної дози, що є дуже кропітким, тому що реакція на антиген у окремих хворих може значно відрізнятися. Передозування препарату може призвести до виражених вогнищевих реакцій, а також до декомпенсації процесу. Дозу препарату треба постійно корегувати, що не є зручним для повсякденного застосування.

Також існує спосіб лікування токсоплазмозу з використанням специфічного імуноглобуліну людини проти T. gondii (антитоксоплазмозового імуноглобуліну). Він є білковою фракцією сироватки або плазми крові імунізованих донорів, очищеної та концентрованої методом фракціонування спиртоводними осадниками, яка пройшла стадію вірусної інактивації сольвент-детергентним методом, з високим вмістом антитіл до T. gondii. Діючою речовиною препарату є антитіла, активні по відношенню до T. gondii. 1 мл препарату містить не менше 600 МО антитіл до T. gondii, зокрема імуноглобуліни G. Специфічна активність препарату зумовлена віруснейтралізуючою дією антитіл. Крім того, імуноглобулін G спричиняє імуномодулюючий ефект, впливаючи на різні ланки імунної системи людини, та підвищує неспецифічну резистентність організму. Специфічний імуноглобулін призначають внутрішньом'язово по 1,5 мл (1 доза) 1 раз на 3 дні курсом по 14 ін'єкцій. Повний курс лікування специфічним імуноглобуліном складає 42 дні [Писарева С.П., Толкач С.Н., Литвинов С.К. Применение специфического иммуноглобулина для лечения токсоплазмоза // Здоровье женщины.-2004. - № 3 (19). - С. 1-5]. Цей спосіб лікування, за даними авторів, є досить ефективним, не поступається монотерапії антибіотиком, є економічно вигідним. Але його застосування є патогенетично обґрунтованим лише на початкових стадіях хвороби. Крім того, введення специфічного імуноглобуліну у частини хворих може призводити до виникнення алергічних реакцій різного типу, що суттєво обмежує його застосування.

Більш високу ефективність має спосіб лікування токсоплазмозу у ВІЛ-інфікованих, що передбачає застосування препарату фансидар. Це комбінований антипротозойний препарат, який містить у таблетці 25 мг піриметаміну та 500 мг сульфадоксину. Він діє на збудників завдяки взаємному потенціюванню активності обох його компонентів. Ефект досягається шляхом блокування ферментів, що беруть участь у біосинтезі фолієвої кислоти у паразитів. Його призначають по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж 5 днів [Церебральный токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией./ Т.Н. Ермак, М.Д. Аляева, В.И. Шахгильдян, Б.М. Груздев // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2004. - №4 - С. 27-29]. Хоча спосіб є ефективним у більшості хворих (близько 80 %), у половини пацієнтів протягом 6 місяців виникає рецидив захворювання. Крім того, його застосування майже завжди призводить до виникнення низки суттєвих побічних ефектів, а саме: пригнічення кісткового мозку і, як наслідок цього, виникнення

анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії. Також можуть мати місце неврологічні прояви у вигляді дозозалежної атаксії, тремору та епілептичних нападів, що іноді вимагає припинення терапії.

Для лікування хворих з поєднаним перебігом токсоплазмозу ЦНС та ВІЛ-інфекції також застосовують комбіновану терапію, що включає тетрациклін, сульфадіазин та хлоридин.

5 Тетрациклін - це антибіотик, який має бактеріостатичну дію, яка пов'язана з порушенням синтезу білка у бактеріальній клітині. Його хворі отримують за наступною схемою: по 0,3 г (3 таблетки) 4 рази на добу внутрішньо. Сульфадіазин - це препарат, що належить до сульфаніламідів короткої дії. Його признають за схемою: по 0,5-1,0 г 4 рази на добу. Хлоридин - це протимікробний та протипаразитарний лікарський засіб. Його призначають впродовж перших
10 двох днів у дозі 100-200 мг на добу у 2-3 прийоми, потім по 75 мг на добу. Таку тритерапію рекомендують проводити до десятого дня нормальної температури [Попович О.О., Мороз Л.В., Чабанов Ф.А. Токсоплазмоз (аналіз фундаментальних даних) // Новості медицини и фармації, 2011. - № 5 (356) - С. 16-22].

Даний спосіб лікування токсоплазмозу ЦНС у ВІЛ-інфікованих осіб є найбільш близьким до
15 того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Незважаючи на досить високу ефективність, він має певні недоліки. По-перше, слід зазначити, що кожен з препаратів, що застосовують у способі, особливо враховуючи тривалість лікування, має побічні дії та протипоказання. Тому у хворих на тлі терапії можуть виникати:
20 анемія, лейкопенія та інші порушення кровоутворення, алергічні реакції, гепатит, гепатоцелюлярний некроз, токсичний нефроз, порушення функцій ЦНС, ураження слизових оболонок рота та шлунково-кишкового тракту (глосит, стоматит, гастрит, проктит) тощо. А наявність у пацієнта захворювань кровотворних органів та нирок, печінкової недостатності, грибкових захворювань не дає змоги використання цієї терапії взагалі.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності лікування хворих з поєднаним перебігом токсоплазмозу ЦНС та ВІЛ-інфекції.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі лікування токсоплазмозу ЦНС у ВІЛ-інфікованих осіб, що включає призначення комбінації антибіотику, сульфаніламідного та протипаразитарного препаратів, згідно з корисною моделлю,
30 як антибіотик призначають ровамідин, як сульфаніламідний препарат ко-тримоксазол, а як протипаразитарний - кліндаміцин за схемою: ровамідин внутрішньо по 3000000 МО тричі на добу, ко-тримоксазол внутрішньо по 960 мг (дві таблетки) двічі на добу, кліндаміцин по 600 мг тричі на добу внутрішньо протягом 1-2 місяців.

Роваміцин - це антибіотик з групи макролідів, який проникає та накопичується у фагоцитах (нейтрофілах, моноцитах, перитонеальних і альвеолярних макрофагах). Ця властивість забезпечує ефективність ровамідину у лікуванні інфекцій, викликаних внутрішньоклітинними збудниками.

Ко-тримоксазол є протимікробним засобом для системного застосування, до складу якого входить сульфаметоксазол та триметоприм. Після прийому внутрішньо в терапевтичній дозі він швидко і майже повністю всмоктується з верхнього відділу тонкого кишечника і вже через годину виникає постійна його концентрація в крові, тканинах та рідині організму, у тому числі у
40 лікворі, яка зберігається протягом 12 годин, що забезпечує високу його ефективність.

Кліндаміцин - це бактеріостатичний антибіотик з групи лінкозамідів, хімічна формула якого метил 7-хлоро-6,7,8-тридеокси-6-[(2S, 4R)-1-метил-4-пропілпіролідин-2-карбоксамідо-]-1-тіо-а-L-трео-D-галакто-октапіранозид-гідрохлорид. Він пригнічує білковий синтез бактерій на рівні 50 S субодиноці рибосоми. Також він має антипротозойну активність. Він легко проникає в усі клітини організму, зокрема у цереброспінальну рідину.

Технічний ефект способу, що заявляється, полягає у зручності введення препаратів (перорально), зменшенні кількості побічних ефектів, зокрема фолінодефіцитної анемії, високій
50 ефективності лікування, яка сягає 75 %.

Спосіб виконують таким чином: хворому на токсоплазмоз ЦНС на тлі ВІЛ-інфекції призначають внутрішньо ровамідин по 3000000 МО тричі на добу, ко-тримоксазол по 960 мг (дві таблетки) двічі на добу, кліндаміцин по 600 мг тричі на добу протягом 1-2 місяців. На тлі лікування та після нього хворому проводять клінічні, біохімічні, вірусологічні та інструментальні
55 (комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію (МРТ)) дослідження з метою оцінки його ефективності.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного застосування.

Приклад 1. Хвора Ч., 1975 р.н., була прийнята до відділення нейроінфекцій зі скаргами на помірну загальну слабкість, головний біль без чіткої локалізації, оніміння, слабкість і тремор в
60 нижніх кінцівках, тремор верхніх кінцівок, розлад мови, зниження пам'яті, запаморочення,

хиткість при ходьбі, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: стан середнього ступеня тяжкості. У свідомості, орієнтована, млява, адинамічна. Шкірні покрови блідо-рожеві, чисті. Видима слизова оболонка ротоглотки блідо-рожева, відзначалися помірні явища орофарингіального кандидозу. При пальпації збільшені підщелепні та підпахові лімфатичні вузли в діаметрі до 0,5 см, безболісні, з оточуючими тканинами не спаяні. Серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації безболісний у всіх відділах, печінка - біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Менінгеальних знаків немає. З боку неврологічної симптоматики звертало на себе увагу наявність геміпарезу нижніх кінцівок, однак чутливість була збережена, тремор верхніх кінцівок, скандована мова, нестійкість в позі Ромберга. Випорожнення і сечовипускання без особливостей. Лабораторні та інструментальні дані - аналіз крові: еритроцити - $3,8 \times 10^{12}/л$, Hb.-124 г/л, КР 0,8, лейкоцити - $3,0 \times 10^9/л$, еозинофіли 1 %, п/яд.-15 %, сегм.-58 %, лімфоцити - 23 %, моноцити - 3 %, ШОЕ - 4 мм/час. Зернистість нейтрофілів ++. Тимолова проба 6,0 ОД, АлАТ 3,4 ммоль/л, білірубін загальний - 17 мкмоль/л, прямий - 6 мкмоль/л, непрямий - 11 мкмоль/л. Методом ІФА виявлені IgG до *Toxoplasma gondii*. Імунологічні показники: CD4-7 % (56 кл/мкл), CD8-65 % (520 кл/мкл), К (CD4/CD8) - 0,1. МРТ головного мозку: на серії томограм головного мозку визначаються множинні вогнища ураження різних розмірів, локалізовані в конвексимальних відділах обох лобових ділянок, в конвексимальних відділах тім'яної ділянки та в проекції підкіркових ядер праворуч. Осередок найбільших розмірів (до 25мм у діаметрі) локалізований в конвексимальних відділах лівої лобової ділянки, неоднорідної структури, з сформованою капсулою, оточений вираженим перифокальним набряком, що поширюється по білій речовині на мозолисте тіло, характеризується мас-ефектом у вигляді компресії лівого бокового шлуночка та зміщенням серединних структур вправо до 6 мм. Визначається також вогнище ураження в правій лобовій ділянці до 20 мм у діаметрі, з несформованою капсулою, з вираженим перифокальним набряком, без мас-ефекту. У підкіркових ядрах зліва - вогнище до 10 мм у діаметрі. МРТ-ознаки багатоосередкового енцефаліту, найімовірніше, інфекційного ґенезу (токсоплазмоз).

Діагноз ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія. Багатоосередковий енцефаліт токсоплазмозної етіології. Орофарингіальний кандидоз. Етіотропна терапія проводилась ровамідцином, кліндаміцином та ко-тримоксазолом за вищезазначеною схемою. Через 1 місяць від початку терапії хворий була проведена контрольна МРТ головного мозку, на якій відзначалася позитивна динаміка, що стосується, в першу чергу, змін розташованих у лобових ділянках з обох сторін, а саме інкапсуляцію раніше наявних вогнищ, тобто у хворої досягнуто ремісії.

Приклад 2. Хворий М. 1973 р.н., був прийнятий до відділення нейроінфекцій зі скаргами на виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до $39,6^{\circ}C$, головний біль без чіткої локалізації, запаморочення, хиткість при ходьбі, порушення мови, відчуття оніміння правої верхньої і правої нижньої кінцівок, періодично нудоту, зниження пам'яті. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: стан середнього ступеня тяжкості. У свідомості, орієнтований, млявий, адинамічний. Шкірні покрови бліді, чисті. У ротоглотці відзначалися помірні явища орофарингіального кандидозу. При пальпації збільшені потиличні, шийні, пахові, пахвинні лімфатичні вузли розміром до 1,0 см, безболісні, з оточуючими тканинами не спаяні. Серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації безболісний у всіх відділах, печінка виступає із-під краю реберної дуги на 3 см, селезінка не пальпується. Ригідність м'язів потилиці 3 см. Симптом Керніга позитивний з обох боків. Відзначається зглаженість носогубної складки зліва, девіація язика вліво, горизонтальний ністагм. Випорожнення і сечовипускання без особливостей. Лабораторні та інструментальні дані - аналіз крові: еритроцити - $3,6 \times 10^{12}/л$, Hb.-112 г/л, КР 0,8, лейкоцити - $5,2 \times 10^9/л$, еозинофіли 2 %, п/яд.-1 %, сегм.-62 %, лімфоцити - 24 %, моноцити - 11 %, ШОЕ - 45 мм/час. Тимолова проба 9,5 ОД, АлАТ 0,80 ммоль/л, білірубін загальний - 14 мкмоль/л, прямий - 3 мкмоль/л, непрямий - 11 мкмоль/л. Методом ІФА виявлені IgG до *Toxoplasma gondii*. Імунологічні показники: CD4-5 % (55 кл/мкл), CD8-64 % (704 кл/мкл), К (CD4/CD8) - 0,07. МРТ головного мозку: на серії томограм головного мозку визначаються множинні вогнища ураження різних розмірів, локалізовані в конвексимальних відділах обох лобових ділянок, в конвексимальних відділах тім'яної ділянки. Осередок найбільших розмірів (4,92 на 4,5 см у діаметрі) локалізований у конвексимальних відділах лівої лобової ділянки, неоднорідної структури, з сформованою капсулою, оточений вираженим перифокальним набряком, що поширюється по білій речовині на мозолисте тіло, характеризується мас-ефектом у вигляді компресії лівого бокового шлуночка та зміщенням серединних структур вправо до 6 мм. Визначається також вогнище ураження в правій лобовій ділянці до 1,92 см у діаметрі, з несформованою капсулою, з вираженим перифокальним набряком, без мас-ефекту. МРТ-ознаки багатоосередкового енцефаліту, найімовірніше, інфекційного ґенезу (токсоплазмоз).

Діагноз ВІЛ-інфекція IV клінічна стадія. Багатоосередковий енцефаліт токсоплазменої етіології. Орофарингіальний кандидоз. Гіпохромна анемія. Етіотропна терапія проводилась ровамідцином, кліндаміцином та ко-тримоксазолом за схемою, що заявляється. Через 1,5 місяця від початку терапії хворому була проведена контрольна МРТ головного мозку. При динамічному контролі відзначалася позитивна динаміка, що стосується, в першу чергу, змін розташованих у лобових ділянках з обох сторін, а саме інкапсуляцію раніше наявних вогнищ, тобто у хворого досягнуто ремісії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб лікування токсоплазмозу центральної нервової системи у ВІЛ-інфікованих осіб, що включає призначення комбінації антибіотику, сульфаніламідного та протипаразитарного препаратів, який **відрізняється** тим, що як антибіотик призначають ровамідцин, як сульфаніламідний препарат - ко-тримоксазол, а як протипаразитарний - кліндаміцин за схемою:

15

ровамідцин внутрішньо по 3000000 МО тричі на добу, ко-тримоксазол внутрішньо по 960 мг (дві таблетки) двічі на добу, кліндаміцин по 600 мг тричі на добу внутрішньо протягом 1-2 місяців.

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