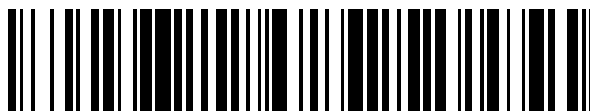


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 064**

51 Int. Cl.:

A61K 9/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 31/7052 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2012 PCT/RU2012/000821**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13055258**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2012 E 12839969 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 2767282**

54 Título: **Uso de glutaril histamina para tratar infecciones de las vías respiratorias**

30 Prioridad:

11.10.2011 RU 2011141288

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.11.2020

73 Titular/es:

LTD. "VALENTA-INTELLEKT" (50.0%)

ul. Ryabinovaya, d. 26 str. 10, kab. 6-26

Moscow 121471, RU y

NEBOLSIN, VLADIMIR EVGENIEVICH (50.0%)

72 Inventor/es:

NEBOLSIN, VLADIMIR EVGENIEVICH y

KOLOBUKHINA, LYUDMILA VASILIEVNA

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 792 064 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de glutaril histamina para tratar infecciones de las vías respiratorias

5 Campo de la técnica

La invención se refiere a medicina, en particular, a glutaril histamina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

10 Antecedentes

Las infecciones bacterianas de las vías respiratorias están ampliamente diseminadas y con frecuencia requieren terapia antibacteriana (Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 (supl.): S1-45).

15 Por otra parte, en los últimos años, el mundo ha sido testigo de un aumento significativo de la resistencia de los patógenos de las vías respiratorias a agentes antibacterianos, tales como antibióticos betalactámicos que se usan ampliamente en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias. Existe la necesidad en la investigación de poder encontrar formas de superar dicha resistencia, en particular, uno de ellos podría ser el desarrollo de nuevos
20 medicamentos que potencien la acción de los agentes antimicrobianos, lo que permite restringir la propagación de patógenos de las vías respiratorias resistentes a los antibióticos y aumentar la eficacia del tratamiento.

Por tanto, existe la necesidad de medicamentos eficaces para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias que, en una realización preferida, potencian la acción de agentes antibacterianos.

25 El grupo de derivados de N-acilo de aminas biógenas, incluyendo el compuesto según la invención (glutaril histamina), se ha desvelado en la patente RU 2141483.

30 Asimismo, el uso de ingavirina (glutaril histamina) en el tratamiento de la gripe provocada por el virus de la gripe pandémica (H1N1) se ha descrito en la técnica anterior (L. V. Kolobukhina *et al.*, "Pandemic flu in Russia: special features of a clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease", Terapevticheskii Arkhiv, 2011, vol. 83, n.º 9, págs. 48-53).

35 Por otra parte, se ha descrito el uso de ingamina (glutaril histamina) para el tratamiento de la neumonía no infecciosa en la etapa de inflamación crónica (L. V. Kovaleva *et al.*, "The effect of a potential drug ingamine on a model of noninfectious pneumonia", Eksperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya, 2004, vol. 67, n.º 4, págs. 30-34).

40 Los autores de la presente invención han encontrado inesperadamente que la glutaril histamina es efectiva en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como sinusitis, amigdalitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), al potenciar la eficacia de los fármacos antibacterianos, acortar la duración y reducir la gravedad de una enfermedad. Asimismo, se ha descubierto que la glutaril histamina potencia la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias tales como amigdalitis y neumonía. Dichos efectos de la glutaril histamina no se conocían y no se han sugerido antes.

45 Por tanto, el objeto de la invención es proporcionar un agente novedoso y efectiva para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.

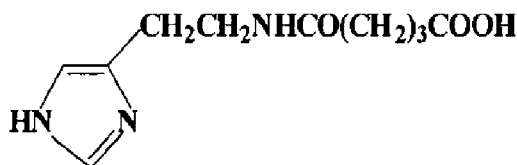
En particular, el objeto de la invención es proporcionar un agente efectiva para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, potenciando dicho agente la acción de los fármacos antibacterianos.

50 Un objeto adicional de la invención es aumentar la eficacia de la terapia antibacteriana de enfermedades de las vías respiratorias provocadas por microorganismos con una sensibilidad reducida a fármacos antibacterianos o por microorganismos resistentes a la terapia antibacteriana.

55 Explicación de la invención

Los objetos anteriores de la invención son abordados por las materias objeto expuestas en las reivindicaciones adjuntas.

60 En general, la invención se refiere a un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias seleccionadas del grupo que consiste en sinusitis, amigdalitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), comprendiendo el medicamento glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad efectiva. La fórmula estructural del compuesto es la siguiente.



Preferentemente, el medicamento potencia la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Dicha terapia antibacteriana puede comprender la administración de al menos un fármaco antibacteriano seleccionado del grupo que incluye cefotaxima, midecamicina, azitromicina, amoxicilina, levofloxacina, oxacilina, vancomicina y ceftriaxona. Además, la terapia antibacteriana está dirigida a microorganismos con una sensibilidad reducida a fármacos antibacterianos o a microorganismos resistentes a terapia antibacteriana. Dichos microorganismos pueden incluir al menos una especie seleccionada de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*.

Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias seleccionadas del grupo que incluye sinusitis, amigdalitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en donde la composición farmacéutica comprende glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad efectiva, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición farmacéutica está destinada a potenciar la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Dicha terapia antibacteriana puede comprender la administración de al menos un fármaco antibacteriano seleccionado del grupo que incluye cefotaxima, midecamicina, azitromicina, amoxicilina, levofloxacina, oxacilina, vancomicina y ceftriaxona. Además, la terapia antibacteriana está dirigida a microorganismos con una sensibilidad reducida a fármacos antibacterianos o a microorganismos resistentes a terapia antibacteriana. Dichos microorganismos pueden incluir al menos una especie seleccionada de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*.

La invención se refiere además al medicamento o composición farmacéutica para su uso en la potenciación de la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en donde la enfermedad de las vías respiratorias se selecciona preferentemente del grupo que consiste en amigdalitis y neumonía.

La composición o el medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias se puede administrar en la cantidad que proporciona la dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 0,1-100 mg/kg de peso corporal, preferentemente 0,5-50 mg/kg de peso corporal. En una realización preferida, la composición o el medicamento para su uso según la invención se administra por vía oral. La composición o medicamento para su uso según la invención se puede administrar diariamente.

La invención también se refiere a glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias seleccionada del grupo que incluye sinusitis, amigdalitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Preferentemente, se pretende que glutaril histamina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma potencie la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Dicha terapia antibacteriana puede comprender la administración de al menos un fármaco antibacteriano seleccionado del grupo que incluye cefotaxima, midecamicina, azitromicina, amoxicilina, levofloxacina, oxacilina, vancomicina y ceftriaxona. Además, la terapia antibacteriana está dirigida a microorganismos con una sensibilidad reducida a fármacos antibacterianos o a microorganismos resistentes a terapia antibacteriana. Dichos microorganismos pueden incluir al menos una especie seleccionada de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*. En una realización preferida, una dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es 0,1-100 mg/kg de peso corporal. Una dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede ser 0,5-50 mg/kg de peso corporal.

La invención se refiere además a glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la septicemia.

También se puede usar glutaril histamina en forma de sales farmacéuticamente aceptables producidas por reacción, por ejemplo, con hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidróxido de litio, carbonato de calcio por métodos rutinarios ampliamente descritos en la bibliografía.

55 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1. El grado de edema intersticial (puntuaciones) en la administración traqueal de LPS a lo largo del tiempo.

Fig. 2. El grado de infiltración alveolar (en % de la sección pulmonar) en la administración intratraqueal de LPS a lo largo del tiempo.

Fig. 3. El grado de diapédesis de los eritrocitos (en % de la sección pulmonar) en la administración intratraqueal

de LPS a lo largo del tiempo.

Fig. 4. Secciones pulmonares de animales experimentales (dexametasona, 5 mg/kg) 24 horas después de la administración de LPS. Aumento de la diapédesis de los eritrocitos.

5 Fig. 5. Secciones pulmonares de animales experimentales (dexametasona, 5 mg/kg) 72 horas después de la administración de LPS. Reducción de la infiltración peribronquial y el edema intersticial.

Fig. 6. Secciones pulmonares de animales experimentales (glutaril histamina, 27 mg/kg) 24 horas después de la administración de LPS. Reducción de la infiltración peribronquial y el edema intersticial.

Fig. 7. Secciones pulmonares de animales experimentales (glutaril histamina, 27 mg/kg) 72 horas después de la administración de LPS. Reducción de la infiltración peri e intrabronquial y el edema intersticial.

10 Fig. 8. Evaluación de la gravedad de un síntoma clínico (cefalea) en puntuaciones en pacientes que padecen amigdalitis en diversos regímenes de tratamiento.

Fig. 9. Evaluación de la gravedad de un síntoma clínico (astenia) en puntuaciones en pacientes que padecen amigdalitis en diversos regímenes de tratamiento.

15 Fig. 10. Evaluación de la gravedad de un síntoma clínico (dolor de garganta) en puntuaciones en pacientes que padecen amigdalitis en diversos regímenes de tratamiento.

Fig. 11. Evaluación de la gravedad de un síntoma clínico (depósitos purulentos) en puntuaciones en pacientes que padecen amigdalitis en diversos regímenes de tratamiento.

Fig. 12. Evaluación de la gravedad de un síntoma clínico (tos) en puntuaciones en pacientes que padecen amigdalitis en diversos regímenes de tratamiento.

20 Fig. 13. Evaluación de la gravedad de un síntoma clínico (rinitis) en puntuaciones en pacientes que padecen amigdalitis en diversos regímenes de tratamiento.

Ejemplos

25 Ejemplo de referencia 1. Eficacia de la glutaril histamina para el tratamiento de la rinosinusitis

La actividad de la glutaril histamina se estudió en un modelo experimental de rinosinusitis aguda (RSA).

30 Este ejemplo de referencia muestra una actividad farmacológica específica de glutaril histamina en un modelo experimental en ratas de rinosinusitis aguda inducida por administración intranasal de formalina. La administración de 20 µl de formalina al 7,5 % en los conductos nasales de la rata conduce al desarrollo de un cuadro clínico similar a los síntomas de la rinosinusitis aguda en un ser humano.

35 El medicamento probado y los medicamentos de referencia se administraron durante 7 días después de la administración de formalina al 7,5 %. Se usó solución salina normal como placebo. Los animales se sacrificaron el día 8 después de la inducción de rinosinusitis aguda experimental por el método de embolia aérea. Durante la necropsia, se tomaron muestras de los conductos nasales de todos los animales. El material obtenido se colocó en formalina tamponada neutra al 10 % para análisis histológico adicional.

40 Las membranas mucosas y submucosas de ambos conductos nasales (regiones respiratoria y olfatoria) de los animales experimentales se sometieron a un análisis morfológico de la actividad específica de glutaril histamina.

45 Después de la fase clínica del experimento, el material procedente de los animales se sometió al tratamiento convencional para preparar secciones histológicas de parafina con un espesor de 3 a 5 µm. Las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina para un estudio microscópico. Se realizaron comparación y análisis histológico de los cambios frente al grupo de ratas intactas.

50 Los principales procesos patológicos inherentes en la rinosinusitis aguda experimental, tales como congestión vascular en la membrana mucosa, hiperplasia y necrosis del epitelio, el número de células caliciformes a una distancia de 1 mm de la membrana mucosa en el tabique nasal, se evaluaron mediante un método semicuantitativo para evaluar el grado de cambios fisiopatológicos en estudios histológicos, histoquímicos y morfológicos.

55 El peso corporal aumentó en el grupo tratado con el medicamento y en los grupos intactos y de control en un promedio de 6,3 %, excepto los animales que recibieron dexametasona como terapia, cuyo peso corporal disminuyó en 34 % debido al deterioro que muy probablemente fue provocado por la acción tóxica del medicamento (véase tabla 1).

Tabla 1

Peso corporal de los animales experimentales antes del estudio y después de completar la administración de los medicamentos, g, M $\pm$ m, n = 10							
Grupo	Intacto	Control	Diclofenaco 11 mg/kg	Dexametasona 5 mg/kg	Glutaril histamina 9 mg/kg	Glutaril histamina 27 mg/kg	Glutaril histamina 45 mg/kg
Peso corporal inicial	200 $\pm$ 5	211 $\pm$ 5	235 $\pm$ 6	238 $\pm$ 5	212 $\pm$ 3	211 $\pm$ 4	222 $\pm$ 4
Peso corporal el día 8- $\bar{I}$	215 $\pm$ 5	221 $\pm$ 4	236 $\pm$ 5	157 $\pm$ 4*	227 $\pm$ 5	227 $\pm$ 5	245 $\pm$ 4
* - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el peso corporal inicial (p < 0,05)							

La actividad farmacológica específica del medicamento glutaril histamina en diversas dosis en comparación con diclofenaco y dexametasona se evaluó mediante análisis histológico e histoquímico del efecto sobre la producción de mucopolisacáridos y células caliciformes.

La rinitis aguda en ratas se manifestó en forma de catarro nasal mucoso y mucopurulento (tabla 2). Los principales procesos que caracterizan el daño en las fosas nasales (hemorragia de la membrana mucosa, hiperproducción de moco ácido, necrosis local del epitelio) fueron evidentes en las ratas del grupo de control. Los conductos nasales de los animales intactos no tenían síntomas macroscópicos y microscópicos de daño.

Tabla 2

Característica macroscópica comparativa de los cambios de la membrana mucosa en las fosas nasales en ratas de diferentes grupos			
Grupo	Sin cambios	Catarro mucoso	Catarro mucopurulento
Intacto	10	0	0
Control	0	2	8
Diclofenaco 11 mg/kg	0	3	7
Dexametasona 5 mg/kg	9	1	0
Glutaril histamina 9 mg/kg	3	4	3
Glutaril histamina 27 mg/kg	8	1	1
Glutaril histamina 45 mg/kg	10	0	0

En el grupo tratado con el medicamento de referencia diclofenaco, tres ratas tenían características macroscópicas de catarro mucoso y cuatro animales tenían un trastorno más grave, en particular catarro mucopurulento de las fosas nasales, que caracterizó el cuadro clínico de rinitis aguda y permitió la conclusión acerca de la ineffectividad de este medicamento.

El segundo medicamento de referencia dexametasona tuvo un efecto terapéutico más pronunciado ya que la membrana mucosa en las fosas nasales no tuvo cambios macroscópicos en nueve de diez animales.

La evaluación de la eficacia de glutaril histamina en diversas dosis ha mostrado que el efecto más pronunciado del medicamento se observa en dosis de 27 y 45 mg/kg. En el primer caso, solo dos de diez animales tuvieron cambios en la membrana mucosa. Los conductos nasales de estos animales comprendían moco y tenían membrana mucosa rugosa y plana. Los conductos nasales de las ratas a las que se administró glutaril histamina en una dosis de 45 mg/kg no presentaron síntomas de trastorno, en particular, la membrana mucosa era de color rosa pálido, brillante y suave.

Por tanto, estos datos demuestran que dexametasona en una dosis de 5 mg/kg y glutaril histamina en dosis de 27 y 45 mg/kg tienen el efecto máximo. Sin embargo, el medicamento de referencia diclofenaco en una dosis de 11 mg/kg tiene un efecto insignificante.

El análisis microscópico del trastorno exudativo desarrollado en ratas con rinitis aguda tenía como objetivo medir el número de células caliciformes que comprendían moco ácido (tabla 3).

Tabla 3

El número de células caliciformes a una distancia de 1 mm de la membrana mucosa del tabique nasal en ratas de diferentes grupos, M ± m, n = 10							
Grupo	Intacto	Control	Diclofenaco 11 mg/kg	Dexametasona 5 mg/kg	Glutaril histamina 9 mg/kg	Glutaril histamina 27 mg/kg	Glutaril histamina 45 mg/kg
El número de células caliciformes a una distancia de 1 mm de la membrana mucosa	14,9 ± 0,5	45,6 ± 1,4*	31,8 ± 1,9**	15,6 ± 0,6**	29,0 ± 2,7**	19,6 ± 2,4**	23,9 ± 1,7**
Nota: * - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo intacto (p < 0,05). ** - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo intacto (p < 0,05).							

La forma y el número de células caliciformes dependen de la condición funcional de la membrana mucosa. En el catarro de la membrana mucosa nasal, aumenta el número de células caliciformes, cambiando de este modo su relación normal con respecto a células ciliadas, que destruye la función del sistema de transporte mucociliar que proporciona el movimiento de los productos secretores mucosos y diferentes microorganismos y partículas extrañas, que sedimentan en su superficie, hacia la nasofaringe, es decir, la eliminación de las mismas.

Los datos proporcionados en la tabla 3 demuestran un proceso patológico pronunciado en los animales del grupo de control, en particular, el epitelio olfativo en las fosas nasales era hiperplásico debido a un aumento de la proporción celular, las glándulas submucosas se agrandaron, el número de células caliciformes que comprenden moco ácido aumentó significativamente ($p < 0,05$) tres veces en comparación con el grupo de animales intactos (tabla 3).

El uso del medicamento de referencia diclofenaco no dio lugar a un efecto significativo. El número de células caliciformes aumentó significativamente, casi dos veces en comparación con el grupo de ratas intactas, sin embargo, también se revelaron diferencias válidas ($p < 0,05$) en comparación con el grupo de control, casi una vez y media (tabla 3). El uso del medicamento de referencia dexametasona en una dosis de 5 mg/kg dio lugar a un efecto pronunciado, en particular, el número de células caliciformes alcanza el número de las mismas células en el grupo intacto (tabla 3). Sin embargo, el número de células caliciformes que comprenden moco ácido superó significativamente ($p < 0,05$) su número en el grupo intacto una vez y media, pero fue significativamente menor en comparación con el número del grupo de control (tabla 3).

En el grupo de animales a los que se administró glutaril histamina en una dosis de 27 mg/kg, el número de células caliciformes que comprenden moco ácido fue insignificantlymente mayor en comparación con el grupo de ratas intactas y fue de $19,6 \pm 2,4$, sin diferencias significativas ($p > 0,05$), pero fue significativamente menor en comparación con el grupo de control ($p < 0,05$) (tabla 3).

Por tanto, el análisis histológico de los meatos nasales de las ratas en el modelo experimental de rinosinusitis aguda ha mostrado un efecto terapéutico pronunciado de la glutaril histamina en dosis de 27 y 45 mg/kg, caracterizado por la regeneración del epitelio y la reducción del número de células caliciformes. Se ha descubierto que la glutaril histamina en una dosis de 45 mg/kg tiene un efecto comparable con el del medicamento de referencia e incluso más beneficioso, y este efecto tiene una acción terapéutica evidente. Al mismo tiempo, a pesar de una acción local expresada, la dexametasona tiene una acción tóxica aparente manifestada en el deterioro animal.

Ejemplo 2. Eficacia de la glutaril histamina para el tratamiento de la amigdalitis

Este ejemplo tiene como objetivo evaluar la actividad de la glutaril histamina en el modelo experimental de amigdalitis. La amigdalitis inducida por LPS es uno de los modelos más adecuados para el estudio de la patogenia, cambios patomorfológicos y acción de medicamentos farmacológicos en el transcurso de esta enfermedad.

Se indujo amigdalitis con anestesia mediante administración de una solución de lipopolisacárido (LPS) de *E. coli* (Sigma) en solución fisiológica normal en una dosis de 20 µg/kg, mediante 10 µl en el ganglio linfático superior derecho (*Inn. Cervicales superficiales*). Después de la administración, los ganglios linfáticos se colocaron bajo los músculos superficiales del cuello y después se suturó la piel. La herida se trató con estreptocida. El animal se colocó en una jaula postoperatoria.

El medicamento probado se administró una vez al día en una dosis dada estrictamente en el momento indicado durante tres días antes de la inducción de la amigdalitis y 10 días después. Se usó solución salina normal como placebo.

Inmediatamente después del sacrificio, los animales se sometieron a necropsia, los ganglios linfáticos afectados e intactos se extrajeron y se pesaron.

Los ganglios linfáticos procedentes de la mitad de los animales de cada grupo se congelaron después de la extracción en una cámara de refrigeración a -25°C durante 72 horas. Después, se liofilizaron los ganglios linfáticos.

En la mitad de los animales de cada grupo (7), los ganglios linfáticos afectados se sometieron a análisis histológico. Después del sacrificio, los ganglios linfáticos intactos y afectados se extrajeron de cada animal. Después del tratamiento histológico convencional con alcoholes ascendentes (70-95 %) e impregnación con cloroformo, el tejido se incluyó en parafina. Se prepararon secciones con un grosor de 4 a 6 µm a partir de los bloques de parafina, se tiñeron con hematoxilina y eosina para revelar procesos patológicos habituales y estudiar los parámetros necesarios usando el microscopio óptico de luz Leica DM LS (aumento 200x y 400x).

Se observaron casos letales en grupos experimentales tratados con los medicamentos de referencia (tabla 4). Durante el experimento, los animales tratados con diclofenaco tuvieron una tasa de mortalidad de 29 %, mientras que los animales tratados con dexametasona tuvieron una tasa de mortalidad de 64 %. La necropsia demostró que la muerte de los animales fue provocada por intoxicación. Los animales estaban demasiado deteriorados.

Tabla 4

Mortalidad en grupos experimentales		
Grupo	El número de animales muertos/número inicial de animales en un grupo	tasa de mortalidad (%)
Intacto	0/14	0
Control	0/14	0
Diclofenaco	4/14	29
Dexametasona	9/14	64
Glutaril histamina 9 mg/kg	0/14	0
Glutaril histamina 27 mg/kg	0/14	0

Se compararon los pesos de los ganglios linfáticos intactos y afectados y los ganglios también se liofilizaron para evaluar el efecto de los medicamentos sobre el grado de inflamación y la adecuación del modelo de amigdalitis.

Se observó inflamación significativamente pronunciada de los ganglios linfáticos en el grupo de control: la diferencia de los pesos entre los ganglios linfáticos afectados e intactos fue significativamente mayor, cuatro veces más que en el grupo intacto (tabla 5). Además, los animales del mismo grupo tuvieron una pérdida de peso significativa en los ganglios linfáticos afectados después de la liofilización, lo que indica una exudación precedente aparente y una lesión local inducida de manera adecuada.

Tabla 5

Diferencia de peso entre ganglios linfáticos afectados e intactos, M ± m	
Grupo	Diferencia de peso entre ganglios linfáticos afectados e intactos, mg
И HTakTHa ^а	3,4 ± 0,3 n = 14
Control	15,9 ± 0,8* n = 14
Diclofenaco	16,3 ± 1,4* n = 10
Dexametasona	15,6 ± 1,8* n = 5
Glutaril histamina, 9 mg/kg	13,0 ± 1,3* n = 14
Glutaril histamina, 27 mg/kg	8,8 ± 1,1* ** n = 10
Nota: * - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo intacto (p < 0,05). ** - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo de control (p < 0,05).	

El tratamiento con los medicamentos de referencia (diclofenaco y dexametasona) no mostró ningún efecto.

Se observó una diferencia de peso significativa entre los ganglios linfáticos afectados e intactos de los animales tratados con glutaril histamina en animales a los que se administró glutaril histamina en una dosis de 27 mg/kg (tabla 5). Al mismo tiempo, las diferencias fueron significativas en comparación con el grupo intacto y el grupo control (p < 0,05).

Los ganglios linfáticos del grupo de control tenían el patrón de linfadenitis aguda inespecífica. Su estructura histológica no cambió; en la capa cortical, los folículos se agrandaron (hiperplasia) y se aumentó el número de folículos con centros germinales. El área de los centros germinales en los ganglios linfáticos aumentó significativamente, casi dos veces, en comparación con el grupo intacto.

Tabla 6

El área de los centros germinales de folículos linfoides en ganglios linfáticos cervicales afectados en diferentes grupos de ratas, M ± m	
Grupo	Área de los centros germinales de folículos linfoides en ganglios linfáticos afectados, mm ²
Intacto n = 7	0,047 ± 0,002
Control n = 7	0,088 ± 0,007*
Diclofenaco n = 5	0,074 ± 0,007*
Dexametasona n = 3	0,016 ± 0,004* **
Glutaril histamina, 9 mg/kg n = 7	0,067 ± 0,006*
Glutaril histamina, 27 mg/kg n = 7	0,048 ± 0,003**
Glutaril histamina 45 mg/kg n = 7	0,066 ± 0,007*
* - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo intacto (p < 0,05)	
** - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo de control (p < 0,05)	

En los ganglios linfáticos en los animales a los que se administró diclofenaco, el patrón de linfadenitis fue ligeramente menos grave en comparación con el grupo de control, pero sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 6). Este medicamento no demostró un efecto terapéutico.

El estudio de un efecto de dexametasona sobre la condición de los ganglios linfáticos ha mostrado una disminución estadísticamente significativa definida en ambos parámetros estudiados. Al mismo tiempo, el área de los centros germinales de ganglios linfáticos fue sustancial y significativamente menor que el área en el grupo intacto.

10

Los ganglios linfáticos de estos grupos aún tenían el patrón de linfadenitis aguda inespecífica expresada en hiperplasia de folículos linfoides corticales debido a folículos secundarios. Los folículos primarios sin centros germinales claros eran singulares. El área de los centros germinales aumentó en los ganglios linfáticos afectados. Se ha descubierto que las diferentes dosis del medicamento tienen diferentes efectos sobre la estructura morfológica

15

de los ganglios linfáticos. En general, la acción de glutaril histamina se expresó en una disminución en el área de los centros germinales de los folículos secundarios, dependiendo dicha acción de una dosis. Por tanto, se deduce que glutaril histamina en una dosis de 27 mg/kg tuvo el efecto más evidente. Este caso tuvo una disminución estadísticamente significativa en el área de los centros germinales, pero sin ninguna diferencia con respecto a la del grupo intacto.

20

La función sintética de proteínas del hígado y un efecto sistémico de los medicamentos en el organismo se evaluaron en el análisis de proteínas totales (PT).

Tabla 7

Evaluación de la sangre (PT) de animales experimentales, M ± m	
Grupo	PT, g/l
Intacto	69,0 ± 0,7 n = 11
Control	59,1 ± 0,5* n = 13
Diclofenaco	60,9 ± 1,2* n = 7
Dexametasona	53,0 ± 1,9*** n = 5
Glutaril histamina, 9 mg/kg	67,2 ± 1,1** n = 6

25

(continuación)

Evaluación de la sangre (PT) de animales experimentales, M ± m	
Glutaril histamina 27 mg/kg	65,0 ± 0,6** n = 9
Glutaril histamina 45 mg/kg	65,1 ± 0,8** n = 10
Nota: * - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo intacto (p < 0,05) ** - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo de control (p < 0,05)	

Se observó una reducción del nivel de proteína total en todos los grupos experimentales en comparación con el grupo intacto; las diferencias fueron estadísticamente significativas (p < 0,05). En el grupo de animales a los que se administró el medicamento de referencia diclofenaco, el nivel de PT estuvo cerca del nivel del grupo de control y no tuvo ninguna diferencia estadísticamente significativa (p > 0,05). El grupo de animales a los que se administró el medicamento de referencia dexametasona mostró un efecto catabólico de proteínas pronunciado. Los niveles de PT fueron significativamente menores que en los grupos de animales intactos y de control (p < 0,05). En cuanto al medicamento probado glutaril histamina, los niveles de PT en todos los grupos a los que se administraron diferentes dosis fueron significativamente mayores que el nivel de PT en el grupo de control. Sin embargo, en el grupo "glutaril histamina, 9 mg/kg", el nivel no difería del nivel en el grupo intacto y estaba dentro del intervalo normal.

Por tanto, se obtuvieron cambios patológicos aparentes que caracterizan el desarrollo de amigdalitis en el experimento en ratas Wistar machos mediante administración de LPS (lipopolisacárido de la pared externa de *E. coli*) directamente al tejido de uno de los ganglios linfáticos dobles en una rata. La patología inducida se caracterizó, en primer lugar, por cambios locales en los ganglios linfáticos, en particular, por hiperplasia y un aumento en el número de folículos con centros germinales. El medicamento de referencia diclofenaco en una dosis de 11 mg/kg no tuvo efecto ya que casi ninguno de los parámetros de este grupo tuvo diferencias con los del grupo de control y la tasa de mortalidad en este grupo fue de 29 %. El efecto de la dexametasona en una dosis de 5 mg/kg fue principalmente tóxico e inmunosupresor.

El uso del medicamento probado glutaril histamina en dosis de 9 y 27 mg/kg estuvo acompañado de inflamación más levemente evidente del tejido de los ganglios linfáticos afectados, especialmente en el segundo caso. Además, el grupo de animales a los que se administró glutaril histamina en una dosis de 27 mg/kg demostró una disminución del área de los centros germinales foliculares y los valores del nivel de proteínas totales fueron cercanos a los del grupo intacto.

Ejemplo de referencia 3. Eficacia de la glutaril histamina para el tratamiento de la bronquiolitis y la neumonía

La eficacia terapéutica de la glutaril histamina se estudió en un modelo experimental de bronquitis aguda. La eficacia terapéutica de la glutaril histamina se estudió en un modelo experimental de bronquitis aguda inducida por administración endotraqueal de lipopolisacárido a ratas Wistar de laboratorio a través de una sonda. La sonda tenía una jeringa adjunta cargada con una solución lista de LPS (500 µg/animal disuelto en 200 µl de NaCl al 0,9 % [Nathens BA *et al.*, 1998]). Después de la administración de LPS, se realizaron 5 a 7 movimientos con el émbolo de la jeringa para mejor distribución de LPS en las vías pulmonares. Después de esta manipulación, los animales se supervisaron durante 2 horas para revelar complicaciones después de la administración.

Se usó dexametasona en una dosis de 5 mg/kg como medicamento de referencia.

Se ha descubierto que LPS provocó una respuesta fuerte de diferentes segmentos de las vías respiratorias inferiores, cuyas etapas iniciales correspondieron a bronquiolitis aguda (BA) con una progresión rápida a neumonía aguda de diversa gravedad: desde neumonía microfocal a macrofocal confluyente con formaciones de abscesos. La lesión pulmonar inducida por LPS provocó reacciones tanto sistémicas como locales expresadas por edema intersticial. La administración intestinal diaria de glutaril histamina condujo a mejora de los síntomas histológicos de neumonía.

Histología y morfometría. Se estudiaron las vías respiratorias y aéreas en muestras tomadas del tercio medio (hilio del pulmón) y vértices del pulmón izquierdo. Se realizaron secciones de un grosor de 4 a 6 µm de los bloques de parafina preparados por el método convencional, se tiñeron con hematoxilina y eosina para revelar procesos patológicos básicos y estudiar los parámetros necesarios mediante microscopía óptica. Se tomó material para el análisis de la estructura histológica del pulmón en todos los animales del hilio y el vértice del pulmón para estudiar las vías respiratorias y aéreas.

Los pulmones de los animales intactos no tienen síntomas macro y microscópicos de daños, los bronquios y bronquiolos estaban revestidos con epitelio simple. Se observó infiltración peribronquial, que es una variante de la

norma, alrededor de bronquios grandes. No se encontraron exudados ni detritos celulares específicos para procesos destructivos en el tejido en las luces de bronquios y bronquiolos. Las áreas respiratorias parecían aéreas, la mayor parte de las paredes alveolares no estaban engrosadas. No se detectaron los síntomas de serosa o exudado hemorrágico en las luces alveolares.

5

En los animales de control, los cambios morfológicos en diferentes puntos temporales, a partir de la administración de LPS, se caracterizaron por una tendencia evidente a la progresión dinámica de la lesión y un aumento tanto de la gravedad de la lesión como de su área total. Por tanto, el principal fenómeno patomorfológico el primer día fue la infiltración peribronquial y bronquial de bronquios y bronquiolos medios y pequeños, lo que permitió el diagnóstico de bronquiolitis en estos animales. El primer día, estos animales también presentaron edema intersticial pronunciado con infiltración y engrosamiento de los tabiques interalveolares. En algunos casos hubo infiltración alveolar pronunciada, vasodilatación y congestión vascular, diapedesis de eritrocitos y hemorragia.

Los síntomas de agravamiento del proceso patológico se observaron el segundo día después de la inducción de BA. Por tanto, el grado de infiltración intersticial hallada que condujo a una disminución de la superficie respiratoria fue mayor. Estos procesos apoyan la transición a la etapa de lesión pulmonar.

La fig. 1 muestra el grado de edema intersticial (en puntuaciones) en la administración intratraqueal de LPS a lo largo del tiempo.

20

* - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo de control ($p < 0,05$).

72 horas después de la administración de LPS, el patrón histológico se caracterizó incluso por lesiones graves del área respiratoria con la formación de grandes lesiones de neumonía confluyentes tanto alrededor de los bronquios y bronquiolos como a distancia de ellos, cubriendo en algunos casos hasta 50 % de la sección pulmonar total, reduciendo de este modo de manera abrupta el área de la superficie respiratoria.

El historial temporal de los cambios en los pulmones después de la administración de LPS se muestra en las figs. 1, 2 y 3, en donde los cambios se expresan por puntuaciones semicuantitativos (intensidad del edema intersticial expresado por puntuaciones) o por una relación porcentual de la parte lesionada del pulmón.

El edema intersticial es un engrosamiento de los tabiques interalveolares debido a la exudación y la infiltración de eritrocitos que pueden liberarse adicionalmente en el espacio interalveolar. En un aumento del grado de edema intersticial, el área total de la superficie respiratoria disminuye debido a la reducción de los alvéolos, lo que conduce a insuficiencia respiratoria. El edema intersticial fue más pronunciado en el control el segundo día después de la administración de LPS, aunque fue intensivo también en los otros días.

La fig. 2 muestra el grado de infiltración alveolar expresado en % basado en el área total de la sección pulmonar, a lo largo del tiempo.

40

* - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo de control ($p < 0,05$).

Como se puede ver en la figura, el grado de lesión pulmonar después de la administración intratraqueal de LPS fue de aproximadamente 30 % con una reducción insignificante el segundo día, pero con un ligero aumento el tercer día.

45

La fig. 3 muestra el grado de diapedesis de los eritrocitos (en % de una sección a pulmonar) en la administración intratraqueal de LPS a lo largo del tiempo.

* - las diferencias son estadísticamente significativas en comparación con el grupo de control ($p < 0,05$).

50

Como ya se ha señalado anteriormente, también se observó la liberación de eritrocitos en la luz alveolar después de la administración intratraqueal de LPS. La fig. 3 muestra este proceso a lo largo del tiempo, donde se puede ver que la diapedesis disminuye gradualmente y tiene el valor mínimo el tercer día.

2-3 días después de la administración de LPS, el grupo de ratas tratadas con el medicamento de referencia se sintió peor en comparación con el grupo de control. Fue evidente por su inercia, reacción débil a un experimentador, cabello desordenado y aparición de legañas en los ojos. Algunas de ellas, como en el grupo de control, padecieron disnea progresiva grave con resultado letal. La causa de la muerte de dichos animales parecía ser neumonía hemorrágica aguda complicada por choque con los correspondientes cambios morfológicos desvelados anteriormente.

El resto de las ratas tuvieron cambios pulmonares específicos para la lesión pulmonar aguda; sin embargo, fueron mucho menos evidentes que en el grupo de control. Por tanto, el grado de edema intersticial (fig. 1) fue significativamente menor el primer y segundo día, y el tercer día fue menos del doble que en el grupo de control. El área de infiltración alveolar (fig. 2) también fue inicialmente menor y el segundo y tercer día una diferencia con los

65

animales de control fue estadísticamente significativa. Además, el primer día, la diapédesis de los eritrocitos se elevó (figs. 3 y 4), casi igual que en el grupo de control, y disminuyó el segundo día, alcanzando el valor mínimo el tercer día.

- 5 La fig. 4 muestra secciones pulmonares de animales experimentales (dexametasona, 5 mg/kg) 24 horas después de la administración de LPS. La diapédesis de los eritrocitos es elevada.

La fig. 5 muestra secciones pulmonares de animales experimentales (dexametasona, 5 mg/kg) 72 horas después de la administración de LPS. La infiltración peribronquial y el edema intersticial se reducen.

10

Los síntomas hemorrágicos en pulmones detectados en todos los puntos temporales para cada dosis probada de glutaril histamina fueron significativamente más débiles en comparación con el grupo de control y el grupo de dexametasona.

- 15 Se observó una reducción del edema intersticial en una dosis de glutaril histamina de 27 mg/kg el primer y tercer día en comparación con el grupo de control (figs. 6 y 7). También se observó una reducción significativa de la infiltración alveolar a partir del segundo día manteniendo un nivel resultante hasta el tercer día cuando la reducción se volvió estadísticamente significativa en comparación con el grupo de control.

- 20 La fig. 6 muestra secciones pulmonares de animales experimentales (dexametasona, 27 mg/kg) 24 horas después de la administración de LPS. La infiltración peribronquial y el edema intersticial se reducen.

La fig. 7 muestra secciones pulmonares de animales experimentales (dexametasona, 27 mg/kg) 72 horas después de la administración de LPS. La infiltración peri e intrabronquial y el edema intersticial se reducen.

25

Por tanto, el análisis de diversos parámetros estudiados ha mostrado una acción protectora de la glutaril histamina en caso de modelado de bronquiolitis por administración endotraqueal de lipopolisacárido.

- 30 La administración intratraqueal de LPS provocó lesiones masivas en diferentes segmentos de las vías respiratorias inferiores. Las etapas iniciales de las lesiones correspondieron a bronquiolitis aguda con síntomas inherentes: la presencia de exudado con restos celulares dentro de las vías respiratorias e infiltrado de las áreas peribronquial y peribronquial. Además, la lesión progresó rápidamente y se transformó en neumonía aguda de diversa gravedad: desde neumonía microfocal a macrofocal confluyente con formaciones de abscesos. La lesión pulmonar inducida por LPS provocó reacciones tanto sistémicas como locales expresadas en edema intersticial.

35

En comparación con la dexametasona, la glutaril histamina tuvo ventajas evidentes, tales como efectos secundarios menos pronunciados inherentes a hormonas glucocorticoides. La administración intestinal diaria de glutaril histamina en una dosis de 27 mg/kg mejoró los síntomas histológicos de edema intersticial y fenómenos hemorrágicos en el tejido pulmonar.

40

Ejemplo 4. Eficacia de la glutaril histamina para el tratamiento de la amigdalitis

La eficacia de la glutaril histamina para el tratamiento de la amigdalitis lacunar se estudió en un ensayo abierto, aleatorio y comparativo.

45

El ensayo incluyó a 60 pacientes que estaban bajo supervisión médica. Cuando ingresaron en el hospital, los pacientes se asignaron al azar a dos grupos mediante una técnica de muestreo aleatorio. Los pacientes del primer grupo (30 sujetos) recibieron glutaril histamina en una cantidad de 90 mg (1 píldora) al día durante 5 días (dosis de 450 mg) y terapia convencional que comprendía medicamentos antibacterianos (1 g de penicilina I.M. 4 veces al día o 1 g de cefasolina I.M. 3 veces al día durante 7 días) y agentes nosotrópicos. Los pacientes del segundo grupo (30 sujetos) recibieron solo terapia convencional.

50

El análisis de laboratorio incluyó: análisis de sangre general, determinación de proteína C reactiva y análisis microbiológico de frotis de amígdalas. Los datos de laboratorio se analizaron el día 6 del tratamiento.

55

La eficacia clínica de la glutaril histamina se evaluó según los siguientes criterios: tiempo de normalización de la temperatura; tiempo de desaparición de los síntomas de intoxicación, cambios inflamatorios dependientes del tiempo en la orofaringe, cambios dependientes del tiempo de los parámetros de laboratorio (análisis de sangre general y proteína C reactiva), aparición de complicaciones (paraamigdalitis, absceso paraamigdalino); cambio dependiente del tiempo de los síntomas evaluados por un paciente y un médico según una escala de 4 puntuaciones (cefalea, astenia, dolor de garganta, depósitos purulentos en la garganta, tos y rinitis): 0 - sin síntomas, 1 - intensidad leve de los síntomas, 2 - intensidad moderada de los síntomas, y 4 - intensidad grave de los síntomas.

60

Los puntos temporales de control para la evaluación de la eficacia del medicamento fueron los días de tratamiento 3, 6 y 8. Los criterios de retirada del tratamiento fueron normalización de la temperatura corporal y la falta de depósitos

65

purulentos en las amígdalas, leucocitosis y desplazamiento de neutrófilos.

Tratamiento estadístico de los resultados obtenidos. Los valores de las variables cuantitativas se expresaron como $M \pm ET$, en donde M es un valor medio y ET es un error típico de la media. La validez se confirmó mediante diversas modificaciones de la prueba de chi-cuadrado (prueba χ^2); las diferencias entre los parámetros se consideraron estadísticamente significativas (válidas) en el caso de $p < 0,05$. Los datos experimentales se trataron estadísticamente usando el software Stat Soft Statistics 6.0.

Resultados y análisis

El estudio incluyó a 60 hombres de 18 a 56 años ($24,6 \pm 1,0$ años) de edad cuyo tratamiento comenzó a más tardar 48 ($34,9 \pm 1,2$ h) horas después del inicio de los síntomas. Todos los pacientes tenían una gravedad moderada de la enfermedad.

Se detectaron hipertrofia amigdalina de hasta 1-2 grados, hinchazón de las amígdalas y depósitos purulentos en lagunas. Todos los pacientes tenían linfadenitis regional.

La microflora estuvo representada por estreptococo β -hemolítico que no es del grupo A, estreptococo alfa-hemolítico, *Bacilo de Friedlander*, *Neisseria* y combinaciones de los mismos.

El análisis de datos demográficos, la duración de la enfermedad antes del tratamiento, la etiología de las enfermedades respiratorias y la tasa de prevalencia de síntomas clínicos han demostrado la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados de pacientes que recibieron un tratamiento complejo que comprende terapia convencional y glutaril histamina (grupo I) y pacientes que recibieron solo terapia convencional (grupo II).

En el primer grupo de pacientes, recibieron glutaril histamina en el transcurso del tratamiento complejo, la temperatura corporal se normalizó en 24 horas en 69,2 %, mientras que en 33,3 % en el segundo grupo recibieron terapia convencional. En 24-36 horas desde el comienzo del tratamiento, la temperatura se normalizó en 90,0 % y 53,3 %, respectivamente (véase tabla 8). En los puntos temporales de control (24 y 48 h del tratamiento), los valores medios de la temperatura corporal máxima diaria tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados ($p < 0,05$; figs. 8-13).

Tabla 8

Tiempo de normalización de la temperatura corporal en pacientes que padecían amigdalitis en diferentes regímenes de tratamiento (n = 60)					
Tiempo de normalización de la temperatura	Tratamiento				p*
	Terapia convencional + glutaril histamina (grupo I; n = 30)		Terapia convencional (grupo II; n = 30)		
	número	%	número	%	
Día 1-1,5	27	90,0	16	53,3	0,002
Día 2	1	3,3	9	30,0	
Día 3	2	6,7	4	13,3	
Día 4	0	0	1	3,3	
* - la validez de la tendencia de la normalización de la temperatura posterior en el grupo de terapia convencional en comparación con el grupo tratado con terapia que contiene glutaril histamina se evaluó según la prueba de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel (prueba de x2 para evaluación de tendencia).					

La comparación intergrupar de valores cualitativos de la temperatura corporal también ha mostrado normalización posterior de la temperatura estadísticamente significativa en el grupo de terapia convencional ($p = 0,002$).

El análisis de la duración de los síntomas de intoxicación y los cambios locales en la orofaringe (tabla 9) demuestra ventajas del tratamiento con glutaril histamina en combinación con antibióticos en comparación con la terapia convencional. El acortamiento de la duración de los principales síntomas de amigdalitis, tales como tiempo de eliminación de las amígdalas de los depósitos purulentos ($p = 0,007$) y dolor de garganta ($p = 0,003$), fue estadísticamente significativo.

Tabla 9

Duración de los principales síntomas clínicos en pacientes que padecen amigdalitis en diferentes regímenes de tratamiento			
Síntoma	La duración media, día.		p*
	Terapia convencional + glutaril histamina (grupo I; n = 30)	Terapia convencional (grupo II; n = 30)	
	M ± ET	M ± ET	
Cefalea	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,2	0,33
Astenia	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,2	0,07
Dolor de garganta	1,6 ± 0,2	2,4 ± 0,2	0,003
Depósitos purulentos en lagunas	1,8 ± 0,1	2,8 ± 0,2	0,007
* - los valores medios de la duración de los síntomas en dos grupos de terapia se compararon estadísticamente mediante la prueba de t de Student para datos cuantitativos			

El periodo de tiempo antes de la desaparición de los principales síntomas de amigdalitis (fiebre, cefalea, dolor de garganta, depósitos purulentos en lagunas y tos) en el grupo de pacientes que recibieron glutaril histamina fue más corto en comparación con el grupo de terapia convencional. De acuerdo con el valor subjetivo de los síntomas en puntuaciones, los pacientes que recibieron glutaril histamina tuvieron diferencias válidas en la intensidad de cefalea (fig. 8), astenia (fig. 9), dolor de garganta (fig. 10), grado de depósitos purulentos (fig. 11), tos (fig. 12) y rinitis (fig. 13).

- 10 Antes del tratamiento, el suero sanguíneo en todos los pacientes tenía un mayor nivel de proteína C reactiva, cuya concentración media disminuyó de manera más evidente en los pacientes que recibieron glutaril histamina (48 veces el día 6 (punto temporal de control después del tratamiento) en comparación con el grupo de terapia convencional (12 veces) (tabla 10).

15

Tabla 10

Las concentraciones medias en suero de proteína C reactiva en pacientes que padecen amigdalitis en diferentes regímenes de tratamiento (n = 60)						
Régimen de tratamiento	Concentración de proteína C reactiva, µg/ml					
	Antes del tratamiento (1)	Día de tratamiento 3 (2)	Después del tratamiento (3)	P1-2	P1-3	P2-3
Terapia convencional + glutaril histamina (grupo I; n = 30)	82,0 ± 12,6	31,9 ± 6,9	1,7 ± 0,5	0,001	0,000	0,000
Terapia convencional (grupo II; n = 30)	102,6 ± 12,0	31,1 ± 5,4	8,6 ± 3,8	0,000	0,000	0,001
p*	0,4	0,8	0,077			
* - las diferencias intergrupales de los valores medios entre grupos se analizaron mediante prueba t						

La glutaril histamina fue bien tolerada por los pacientes. Los pacientes de dos grupos no tenían síntomas indeseables ni complicaciones secundarias (paraamigdalitis, absceso). La duración del tratamiento de los pacientes del grupo I fue un día más corta en comparación con el grupo II (6,7 y 7,6 días, respectivamente).

20

El estudio de la eficacia de glutaril histamina en terapia combinada de amigdalitis ha mostrado una alta eficacia y ventajas definidas de la administración combinada de glutaril histamina y antibióticos β-lactámicos.

- 25 El uso de glutaril histamina en terapia combinada condujo a menor duración y gravedad de la fiebre, reducción de la intensidad de síntomas de intoxicación y desaparición más rápida de cambios en el tejido amigdalario, todos los cuales fueron estadísticamente significativos en comparación con terapia convencional, acortando de este modo la duración de la enfermedad y la estancia hospitalaria.

30 La glutaril histamina tiene un excelente perfil de seguridad: ninguno de los casos tuvo síntomas indeseables.

Por tanto, los resultados obtenidos demuestran una alta eficacia y efectos sinérgicos en la administración combinada de fármacos antibacterianos y glutaril histamina.

35 Ejemplo 5. Eficacia de la glutaril histamina para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

Ya que una administración intravenosa de lipopolisacárido (LPS) a animales es uno de los modelos más aceptables para estudiar la patogenia, cambios patomorfológicos y consecuencias del síndrome de dificultad respiratoria aguda, este modelo se utilizó en este ejemplo. El medicamento probado glutaril histamina se administró durante 9 días después de la primera administración de LPS, es decir, se administró glutaril histamina durante 12 días en total (3 días antes de la inducción de SDRA y 9 días durante y después de la inducción). La excepción fue dexametasona ya que, según los datos de la bibliografía y el folleto informativo, la administración prolongada de agentes antiinflamatorios esteroideos puede provocar efectos secundarios graves. Por este motivo, se administró dexametasona según la siguiente pauta: 49, 24 y 1 hora antes de la inducción de SDRA en una dosis de 5 mg/kg, durante 3 días después de la primera inyección de LPS en la misma dosis; el medicamento se retiró mediante una reducción gradual de la dosis durante 3 días. Por tanto, se administró dexametasona 9 veces.

La tasa de mortalidad entre los animales a los que se administró LPS en una dosis intravenosa de 7,5 mg/kg fue de 70 % durante 8 días. La mayoría de ellos (60 %) murieron el primer día, en particular, de 4 a 12-16 horas después de la inyección de LPS. La tasa de mortalidad entre los animales a los que se administró glutaril histamina fue diferente de la tasa en animales tratados con dexametasona; sin embargo, la mayoría de ellos también murieron el primer día, aproximadamente en el mismo periodo de tiempo (tabla 11).

Tabla 11

Tasas de supervivencia y mortalidad e índice de protección de diferentes dosis de glutaril histamina y el medicamento de referencia dexametasona					
SDRA (tasa de mortalidad)					
Grupo	Número total	Muertos	Me (%)	S (%)	IP (%)
Control	10	7	70	30	0,0
Glutaril histamina, 0,5 mg/kg	10	3	30	70	57,1
Glutaril histamina, 3 mg/kg	10	5	50	50	28,6
Glutaril histamina, 9 mg/kg	10	4	40	60	42,9
Glutaril histamina, 18 mg/kg	10	5	50	50	28,6
Glutaril histamina, 27 mg/kg	10	2	20	80	71,4
Glutaril histamina, 45 mg/kg	10	5	50	50	28,6
Dexametasona, 5 mg/kg	10	5	50	50	28,6

La menor tasa de mortalidad del primer día se observó en los grupos de las ratas a las que se les administró glutaril histamina en dosis de 0,5 mg/kg y 27 mg/kg. El índice de protección de la glutaril histamina en dosis de 0,5 y 27 mg/kg fue de 57,1 % y 71,4 %, respectivamente.

Tabla 12

Tasas de supervivencia y mortalidad e índice de protección de diferentes dosis de glutaril histamina y el medicamento de referencia dexametasona					
SDRA					
Grupo	Número total	Muertos	M (%)	S (%)	IP (%)
Control	24	8	33,3	66,7	0,0
Glutaril histamina, 0,5 mg/kg	24	3	12,5	87,5	62,5
Glutaril histamina, 27 mg/kg	24	2	8,3	91,7	75,0
Dexametasona, 5 mg/kg	24	3	12,5	87,5	62,5

En esta etapa, se administró a los animales LPS a dosis menor, pero durante más tiempo. Recibieron 2 mg/kg los días 1 y 2, y 3 y 4 mg/kg los días 3 y 4, respectivamente. La tasa de mortalidad máxima, de manera similar a la administración de dosis única de DL₇₀, fue el primer día. El octavo día, la mortalidad alcanzó el 33 %. Las tasas de supervivencia y mortalidad y el índice de protección se proporcionan en la tabla 12.

Por tanto, la tasa de mortalidad entre los animales a los que se administró glutaril histamina en dosis de 0,5 y 27 mg/kg fue de 12,5 y 8,3 %, y el índice de protección fue de 62,5 y 75 %, respectivamente. La tasa de mortalidad entre los animales a los que se administró dexametasona fue de 0 % durante los primeros tres días, pero, a partir del cuarto día, 8 % de los animales murieron y 4 % adicional de los animales murió el cuarto día. Por tanto, la tasa de mortalidad entre los animales a los que se administró dexametasona fue de 12,5 % y el índice de protección fue de 62,5 %.

El patrón de lesión de los pulmones era habitual para el síndrome de dificultad respiratoria aguda. La intensidad

máxima se observó cuatro horas después de la administración de LPS. Sin embargo, ya se observaron hinchazón intersticial acompañada de engrosamiento de los tabiques interalveolares, edema alveolar con derrame de exudado en alvéolos, formación de "membranas hialinas" y la presencia de infiltración alveolar insignificante después de dos horas. También se detectó diapedesis masiva de eritrocitos y, en algunos casos, hubo hemorragia, hiperemia y congestión en vasos pequeños y medianos, edema perivascular e infiltración perivascular. También se detectaron síntomas similares en los animales de control, sin embargo, fueron pronunciados menos de 4 horas después. Los cambios microscópicos máximos asociados a SDRa en los pulmones fueron en animales muertos y animales que estaban muriendo. Estas ratas tenían trastornos también en otros órganos: hígado, riñones y tracto intestinal, manifestados en mayor o menor grado, que apoyaban el desarrollo del síndrome de insuficiencia orgánica múltiple.

- 10 El análisis de los resultados ha mostrado que la tasa de mortalidad es mínima en una dosis de glutaril histamina de 0,5 mg/kg (30 % durante 8 días) y 27 mg/kg (20 %), el índice de protección es de 57,1 % y 71,4 %, respectivamente. Destaca la tasa de mortalidad entre los animales a los que se administró dexametasona en una dosis de 5 mg/kg. La tasa de mortalidad máxima entre los animales de control y los animales tratados con los medicamentos fue el primer día, concretamente, primeras 16 horas después de la administración intravenosa de LPS. Entre las ratas que recibieron dexametasona, no se registraron casos letales durante los primeros 3 días. Sin embargo, después de la retirada del fármaco (la administración de todos los medicamentos finalizó el tercer día después de la inyección de LPS), se registró muerte intensa, casi diaria, de animales a partir del cuarto día. Por lo tanto, el índice de protección fue de 28,6 %. La misma situación estaba en la segunda etapa del experimento cuando la muerte de los animales tratados con dexametasona se suspendió y se observó a partir del cuarto día. Esto parece estar asociado con los efectos secundarios de la dexametasona, en particular, con incorporación de una infección secundaria. Se apoyó la incorporación de una infección secundaria, en particular, en la autopsia de estos animales, en particular, por la formación de múltiples abscesos.
- 25 La segunda etapa del experimento comprende la evaluación tanto de la tasa de mortalidad de los animales con cálculo del índice de protección como de índices más estrechos usados para la determinación de una protección específica proporcionada por la glutaril histamina en el SDRa. Como se ha desvelado anteriormente, se usó una dosis menor de LPS (DL₃₀) en la segunda etapa. Además, se administró LPS todos los días durante 4 días. Este método de administración tenía como objetivo lograr el trastorno máximo exactamente en el pulmón para la evaluación posterior de la posible acción protectora de la glutaril histamina.

- El análisis de la tasa de mortalidad entre los animales tratados con múltiples dosis de LPS ha mostrado que el índice de protección de glutaril histamina en una dosis de 27 mg/kg fue ligeramente mayor que en una dosis de 0,5 mg/kg y fue de 75 % y 62,5 %, respectivamente. Esto coincidió sustancialmente con los datos obtenidos en la primera etapa del experimento y demostró alta actividad de glutaril histamina en esta patología. El índice de protección de dexametasona también fue de 62,5 %.

- Ya que la tasa de mortalidad entre los animales tratados con glutaril histamina fue significativamente menor que en los animales de control, permite suponer que la insuficiencia orgánica múltiple también se manifestó en menor grado. Por tanto, en vista de los datos experimentales obtenidos en el modelo usado de rata del síndrome de dificultad respiratoria aguda provocado por una administración intravenosa de lipopolisacárido en dosis individual y dosis múltiples, se ha mostrado que la glutaril histamina posee una actividad terapéutica específica dependiente de la dosis para seis dosis probadas (0,5, 3, 9, 18, 27 y 45 mg/kg) en administración intravenosa de dosis múltiples de LPS en dosis DL₃₀, respectivamente. La eficacia de este fármaco en combinación con efectos secundarios menos prominentes en comparación con la dexametasona permite concluir que se prefiere la administración de glutaril histamina en lugar de la administración de agentes antiinflamatorios esteroideos.

Ejemplo 6. Eficacia de la glutaril histamina en combinación con levofloxacina en la septicemia estafilocócica y septicemia por *E. coli* en ratones

- 50 Este ejemplo tiene como objetivo estudiar la actividad de la glutaril histamina en combinación con levofloxacina en la septicemia estafilocócica y septicemia por *E. coli* en ratones.

- El medicamento probado fue glutaril histamina en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg. Se prepararon soluciones del medicamento probado para administración oral de manera extemporánea. Se usó levofloxacina (en administración oral) como preparación terapéutica ya que esta sustancia era el antibiótico más estudiado experimentalmente y aprobado en la práctica clínica hace muchos años.

- Se usó *Staphylococcus aureus* (cepa 10 adaptada a ratón) como agente infeccioso. Los ratones fueron infectados por vía intravenosa.

- En primer lugar, se determinó una dosis letal (DL₁₀₀) de estafilococo para administrar por vía intravenosa a esta línea de ratones que tienen un peso determinado. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La dosis letal fue de 3×10^8 UFC/ratón. A continuación, se determinó la DE₅₀ (dosis efectiva al 50 %) de levofloxacina para el estafilococo tomado en una dosis letal. Para este fin, los ratones se alojaron en jaulas (10

animales por jaula) y se infectaron con una dosis letal de estafilococo. Una hora después, se administró a cada ratón levofloxacina por vía oral en dosis de 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg/kg. Un grupo de ratones infectados con una dosis letal de estafilococo sin el tratamiento se consideró un grupo de control. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La DE_{50} para levofloxacina fue de 2,65 mg/kg (2,5 mg/kg en el experimento).

5

La siguiente etapa del experimento fue estudiar un efecto de la administración combinada de glutaril histamina y levofloxacina en un modelo de septicemia estafilocócica en ratones.

En el experimento, los ratones se alojaron en los siguientes grupos (10 animales por jaula):

10

1. Control, dosis letal de estafilococo
2. estafilococo + levofloxacina, 2,5 mg/kg
3. estafilococo + glutaril histamina, 15 mg/kg
4. estafilococo + glutaril histamina, 30 mg/kg
5. estafilococo + glutaril histamina, 45 mg/kg
6. estafilococo + glutaril histamina, 15 mg/kg + levofloxacina, 2,5 mg/kg
7. estafilococo + glutaril histamina, 30 mg/kg + levofloxacina, 2,5 mg/kg
8. estafilococo + glutaril histamina, 45 mg/kg + levofloxacina, 2,5 mg/kg

15

- 20 Se administró glutaril histamina por vía oral en las dosis correspondientes a los ratones de los grupos 3, 4, 5, 6, 7 y 8 durante 5 días. Cinco días después, se administraron a todos los grupos de ratones por vía intravenosa 0,2 ml de *Staphylococcus aureus* en la dosis letal. Una hora después de la infección, se administraron a los ratones de los grupos 2, 6, 7 y 8 por vía oral 0,2 ml de levofloxacina en una dosis de 2,5 mg/kg. Después de la infección y la administración de levofloxacina, se administró glutaril histamina a ratones de los grupos 3-8 durante 5 días adicionales. Durante el experimento, los animales se observaron todos los días y se registraron los casos letales (véase tabla 13).

25

Se usó *Escherichia coli* (cepa 4300 adaptada al ratón, colección del Instituto) como agente infeccioso. Los ratones fueron infectados por vía intravenosa.

30

En primer lugar, se determinó una dosis letal (DL_{100}) de *Escherichia coli* para administrar por vía intravenosa a esta línea de ratones con un peso determinado. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La dosis letal fue de 4×10^8 UFC/ratón. A continuación, se determinó la DE_{50} (dosis efectiva al 50 %) de levofloxacina para *Escherichia coli* tomada en una dosis letal. Para este fin, los ratones se alojaron en jaulas (10 animales por jaula) y se infectaron con una dosis letal de *Escherichia coli*. Una hora después, se administró a cada ratón levofloxacina por vía oral en dosis de 1, 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg/kg. Un grupo de ratones infectados con una dosis letal de *Escherichia coli* sin el tratamiento se consideró un grupo de control. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La DE_{50} de levofloxacina fue de 2,97 mg/kg (3 mg/kg en el experimento).

35

- 40 La siguiente etapa del experimento fue estudiar un efecto de la administración combinada de glutaril histamina y levofloxacina en un modelo de septicemia por *E. coli* en ratones.

En el experimento, los ratones se alojaron en los siguientes grupos (10 animales por jaula):

45

9. Control, dosis letal de *Escherichia coli*
10. *Escherichia coli* + levofloxacina, 3 mg/kg
11. *Escherichia coli* + glutaril histamina, 15 mg/kg
12. *Escherichia coli* + glutaril histamina, 30 mg/kg
13. *Escherichia coli* + glutaril histamina, 45 mg/kg
14. *Escherichia coli* + glutaril histamina, 15 mg/kg + levofloxacina, 3 mg/kg
15. *Escherichia coli* + glutaril histamina, 30 mg/kg + levofloxacina, 3 mg/kg
16. *Escherichia coli* + glutaril histamina, 45 mg/kg + levofloxacina, 3 mg/kg

50

Se administró glutaril histamina por vía oral en las dosis correspondientes a los ratones de los grupos 3, 4, 5, 6, 7 y 8 durante 5 días. Cinco días después, se administraron a todos los grupos de ratones por vía intravenosa 0,2 ml de *Escherichia coli* en la dosis letal. Una hora después de la infección, se administraron a los ratones de los grupos 2, 6, 7 y 8 por vía oral 0,2 ml de levofloxacina en una dosis de 3 mg/kg. Después de la infección y la administración de levofloxacina, se administró glutaril histamina a ratones de los grupos 3-8 durante 5 días adicionales. Durante el experimento, los animales se observaron todos los días y se registraron los casos letales (véase tabla 14).

60

Tabla 13

Evaluación de la actividad de glutaril histamina en combinación con levofloxacina en el modelo de septicemia estafilocócica en ratones													
Medicamento probado	Dosis, mg/kg	Días de experimento (numerador - animales muertos, denominador - animales supervivientes)										Tasa de mortalidad (%)	Tasa de supervivencia (%)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
St. a. + levofloxacina	2,65	0/10	0/10	1/9	2/8	4/6	4/6	4/6	5/5	5/5	5/5	50	50
	15	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	6/4	7/3	8/2	80	20
	30	0/10	0/10	0/10	1/9	3/7	4/6	6/4	7/3	7/3	7/3	70	30
	45	0/10	0/10	1/9	2/8	4/6	5/5	7/3	8/2	8/2	8/2	80	20
St. a. + levofloxacina + glutaril histamina	2,65 + 15	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	2/8	2/8	2/8	10	80
	2,65 + +30	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	100
	2,65 + +45	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	0	90
Control, St. a.	Dosis letal	0/10	0/10	2/8	3/7	5/5	7/3	8/2	10/0	10/0	10/0	100	0

El análisis de los datos en esta tabla demuestra que el primer caso letal se registró el tercer día en el grupo de control, en el grupo de St. a. + glutaril histamina (45 mg/kg) y en el grupo de St. a. + levofloxacina. El cuarto día, aún se produjeron casos letales en el grupo de control y en los grupos de St. a. + glutaril histamina y St. a. + levofloxacina en todas las dosis. Se observaron más casos letales en el grupo de control y en los grupos probados los días 5º, 6º y 7º del experimento. En el grupo de St. a. + glutaril histamina + levofloxacina, un ratón murió el quinto día (en dosis de 45 mg/kg); en una dosis de 30 mg/kg no hubo casos letales durante todo el experimento. El último ratón del grupo de control murió el octavo día del experimento. El décimo día, la tasa de supervivencia fue la siguiente:

grupo de St. a. + levofloxacina - 50 %;

10 grupos de St. a. + glutaril histamina:

en una dosis de 15 mg/kg - 20 %,

en una dosis de 30 mg/kg - 30 % y

en una dosis de 45 mg/kg - 20 %;

15

grupo de St. a. + glutaril histamina + levofloxacina:

en una dosis de 15 mg/kg - 80 %,

en una dosis de 30 mg/kg - 100 % y

20 en una dosis de 45 mg/kg - 90 %.

Tabla 14

Evaluación de la actividad de glutaril histamina en combinación con levofloxacina en el modelo de septicemia por <i>E. coli</i> en ratones													
Medicamento probado	Dosis, mg/kg	Días de experimento (numerador - animales muertos, denominador - animales supervivientes)										Tasa de mortalidad (%)	Tasa de supervivencia (%)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<i>E. coli</i> + levofloxacina	20	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	5/5	5/5	5/5	50	50
	15	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	5/5	6/4	8/2	8/2	8/2	80	20
	30	0/10	0/10	0/10	1/9	3/7	6/4	7/3	7/3	8/2	8/2	80	20
	45	0/10	1/9	1/9	3/7	5/5	7/3	8/2	9/1	9/1	9/1	90	10
<i>E. coli</i> + levofloxacina + glutaril histamina	20 + 15	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9	1/9	1/9	10	90
	20 + 30	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	10	90
	20 + 45	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9	2/8	2/8	2/8	20	80
Control, <i>E. coli</i>	Dosis letal	0/10	0/10	1/9	3/7	4/6	6/4	8/2	10/0	10/0	10/0	100	0

El análisis de los datos en esta tabla demuestra que el primer caso letal se registró el segundo día en el grupo de *E. coli* + glutaril histamina (45 mg/kg). El tercer día, se produjeron casos letales en el grupo de control y en los grupos de *E. coli* + glutaril histamina (45 mg/kg). El cuarto día, aún se produjeron casos letales en el grupo de control y en los grupos de *E. coli* + glutaril histamina en todas las dosis. Se observaron más casos letales en el grupo de control y en los grupos probados los días 5º, 6º, 7º y 8º del experimento. En el grupo de *E. coli* + glutaril histamina + levofloxacina, un ratón murió el sexto día (en dosis de 30 y 45 mg/kg). El último ratón del grupo de control murió el séptimo día del experimento. El décimo día, la tasa de supervivencia fue la siguiente:

10 grupo de *E. coli* + levofloxacina - 50 %;
grupos de *E. coli* + glutaril histamina:

en una dosis de 15 mg/kg - 20 %,
en una dosis de 30 mg/kg - 20 % y
en una dosis de 45 mg/kg - 10 %;

15 grupos de *E. coli* + glutaril histamina + levofloxacina:

en una dosis de 15 mg/kg - 90 % y
en dosis de 30 y 45 mg/kg - 80 %.

20 La glutaril histamina en una dosis que varía de 15 a 45 mg/kg en una terapia combinada aumenta la eficacia de la levofloxacina en la septicemia estafilocócica de 50 % a 80-100 % según la tasa de supervivencia y en la septicemia por *E. coli* de 50 a 80-90 % según la tasa de supervivencia, confirmando de este modo sus propiedades potenciadoras pronunciadas.

25 Dado el efecto obtenido en la administración de diversas dosis de glutaril histamina en una terapia combinada, se puede concluir que una dosis de 30 mg/kg parece ser óptima. El efecto máximo observado en la combinación con levofloxacina fue una tasa de supervivencia de 100 % en la septicemia estafilocócica y 90 % en septicemia por *E. coli*.

30 Los resultados obtenidos del uso de glutaril histamina en combinación con levofloxacina en líneas sensibles de ratón demuestran su acción potenciadora en las líneas con hiposensibilidad a antibióticos y en las líneas resistentes (tipo SARM).

35 **Ejemplo 7 Eficacia de una administración combinada de glutaril histamina y ampicilina en un modelo de septicemia estafilocócica en ratones**

Antes del estudio, los animales de laboratorio se confinaron en grupos en jaulas durante 14 días para su adaptación. Durante este periodo, el estado clínico de los animales se supervisó mediante examen visual. Los animales con anomalías reveladas durante el examen se retiraron de los grupos experimentales.

Antes del estudio, los animales que cumplían los criterios de inclusión se dividieron en grupos.

45 Los animales sin anomalías evidentes se dividieron aleatoriamente en grupos de modo que sus pesos individuales no se desviaron del valor promedio más de 10 %.

El medicamento probado fue glutaril histamina en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg. Se prepararon soluciones del medicamento probado para administración oral de manera extemporánea. Se usó ampicilina (en administración intravenosa) como preparación terapéutica ya que esta sustancia era el antibiótico más estudiado experimentalmente y aprobado en la práctica clínica hace muchos años.

Se usó *Staphylococcus aureus* (cepa 10 adaptada a ratón) como agente infeccioso. Los ratones fueron infectados por vía intravenosa.

55 En primer lugar, se determinó una dosis letal (DL₁₀₀) de estafilococo cuando se administró por vía intravenosa a esta línea de ratones con un peso determinado. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La dosis letal fue de 3×10^8 UFC/ratón. A continuación, se determinó la DE₅₀ (dosis efectiva al 50 %) de ampicilina para el estafilococo tomado en una dosis letal. Para este fin, los ratones se alojaron en jaulas (10 animales por jaula) y se infectaron con una dosis letal de estafilococo. Una hora más tarde, a cada ratón se le administró ampicilina por vía intravenosa en dosis de 10, 20, 30, 40 y 50 mg/kg. Un grupo de ratones infectados con una dosis letal de estafilococo sin el tratamiento se consideró un grupo de control. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La DE₅₀ de ampicilina fue de 17,3 mg/kg (20 mg/kg en el experimento).

Los animales se observaron durante 10 días y la tasa de mortalidad se registró todos los días:

65

La siguiente etapa del experimento fue estudiar un efecto de la administración combinada de glutaril histamina con ampicilina en un modelo de septicemia estafilocócica en ratones.

En el experimento, los ratones se alojaron en los siguientes grupos (10 animales por jaula):

- 5 Control, dosis letal de estafilococo
estafilococo + ampicilina, 20 mg/kg
estafilococo + glutaril histamina, 15 mg/kg
estafilococo + glutaril histamina, 30 mg/kg
- 10 estafilococo + glutaril histamina, 45 mg/kg
estafilococo + glutaril histamina, 15 mg/kg + ampicilina, 20 mg/kg
estafilococo + glutaril histamina, 30 mg/kg + ampicilina, 20 mg/kg
estafilococo + glutaril histamina, 45 mg/kg + ampicilina, 20 mg/kg
- 15 Se administró glutaril histamina por vía oral en las dosis correspondientes a los ratones de los grupos 3, 4, 5, 6, 7 y 8 durante 5 días. Cinco días después, se administraron a todos los grupos de ratones por vía intravenosa 0,2 ml de *Staphylococcus aureus* en la dosis letal. Una hora después de la infección, se administraron a los ratones de los grupos 2, 6, 7 y 8 por vía oral 0,2 ml de ampicilina en una dosis de 20 mg/kg. Después de la infección y la administración de ampicilina, se administró a ratones de los grupos 3-8 glutaril histamina durante 5 días adicionales.
- 20 Durante el experimento, los animales se observaron todos los días y se registraron los casos letales.

Tabla 15

Evaluación de la actividad de glutaril histamina en combinación con ampicilina en el modelo de septicemia estafilocócica en ratones													
Medicamento probado	Dosis, mg/kg	Días de experimento (numerador - animales muertos, denominador - animales supervivientes)										Tasa de mortalidad (%)	Tasa de supervivencia (%)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
St. a. + ampicilina	20	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	4/6	5/5	5/5	50	50
	15	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	4/6	5/5	6/4	6/4	7/3	70	30
	30	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	6/4	7/3	7/3	70	30
	45	0/10	0/10	1/9	1/9	3/7	4/6	5/5	6/4	7/3	8/2	80	20
St. a. + ampicilina + glutaril histamina	20 + 15	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9	1/9	1/9	1/9	10	90
	20 + 30	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	100
	20 + 45	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0	100
Control, St. a.	Dosis letal	0/10	0/10	1/9	3/7	4/6	6/4	8/2	10/0	10/0	10/0	100	0

Cabe señalar que, en el experimento, se usó ampicilina en una dosis efectiva al 50 % (DE₅₀) ya que una acción positiva o negativa de glutaril histamina solo puede registrarse en dicha dosis.

El análisis de los datos en esta tabla demuestra que el primer caso letal se registró el tercer día en el grupo de control y en el grupo de St. a. + glutaril histamina (45 mg/kg). Los casos letales también se observaron el día 4 en el grupo de control y se registraron en el grupo de St. a. + ampicilina, y para todas las dosis en el grupo de St. + glutaril histamina. La mayoría de los casos letales se registraron en el grupo de control y en los grupos probados los días 5º, 6º y 7º del experimento. En el grupo de St. a. + glutaril histamina + ampicilina, un ratón murió el sexto día (dosis de 15 mg/kg); en dosis de 30 y 45 mg/kg no hubo casos letales durante todo el experimento. El último ratón del grupo de control murió el séptimo día del experimento. El décimo día, la tasa de supervivencia fue la siguiente:

grupo de St. a. + ampicilina - 50 %;
grupos de St. a. + glutaril histamina:

en una dosis de 15 mg/kg - 30 %,
en una dosis de 30 mg/kg - 30 % y
en una dosis de 45 mg/kg - 20 %;

grupos de St. a. + glutaril histamina + ampicilina:

en una dosis de 15 mg/kg - 90 % y
en dosis de 30 y 45 mg/kg - 100 %.

El análisis de los resultados obtenidos permite la siguiente conclusión.

La combinación de ampicilina (en una dosis de DE₅₀) con glutaril histamina en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg dio como resultado una tasa de supervivencia de 90 a 100 %. Esto demuestra que la glutaril histamina tiene una actividad potenciadora de la ampicilina.

Por tanto, dados los datos experimentales anteriores, se puede usar glutaril histamina para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, en particular para mejorar la eficacia de la terapia antibacteriana para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Las enfermedades pueden ser rinosinusitis, sinusitis, amigdalitis, bronquiolitis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Ejemplo 8. Eficacia de la glutaril histamina en combinación con ampicilina en septicemia estafilocócica inducida por SARM (cepa resistente a meticilina) en ratas

Este experimento tuvo como objetivo evaluar la actividad de la glutaril histamina en combinación con ampicilina en un modelo de septicemia estafilocócica inducida por SARM.

Se usó levofloxacina en una dosis efectiva al 50 % (DE₅₀) como control positivo.

Antes del estudio, los animales de laboratorio se confinaron en grupos en jaulas durante 14 días para su adaptación. El estado clínico de los animales se supervisó mediante un examen visual durante este periodo. Los animales con anomalías reveladas durante el examen no se incluyeron en los grupos experimentales.

Antes del estudio, los animales que cumplían los criterios de inclusión se dividieron en grupos.

Los animales sin anomalías evidentes se dividieron aleatoriamente en grupos de modo que sus pesos individuales no se desviaron del valor promedio más de 10 %.

El medicamento probado fue glutaril histamina en dosis de 15, 30 y 45 mg/kg. Se prepararon soluciones del medicamento probado para administración oral de manera extemporánea en corriente de agua. Se usó ampicilina (en administración intravenosa) como preparación terapéutica ya que es el antibiótico más estudiado experimentalmente y aprobado en la práctica clínica hace muchos años. Se usó levofloxacina como control positivo (en administración oral).

Se usó *Staphylococcus aureus* como agente infeccioso (cepa SARM 5 adaptada a ratón, colección de GU NIINA im.G.F.Gauze RAMN).

En primer lugar, se determinó una dosis letal (DL₁₀₀) de estafilococo cuando se administró por vía intravenosa a esta línea de ratones con un peso determinado. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La dosis letal fue de 8×10^8 UFC/ratón. A continuación, se determinó la dosis de ampicilina que proporcionaba una tasa de supervivencia de 20 % de los ratones infectados con estafilococo SARM tomado en una dosis letal. Para este fin, los ratones se alojaron en jaulas de 10 animales y se infectaron con una dosis letal de estafilococo. Una hora más tarde, a cada ratón se le administró ampicilina por vía intravenosa en dosis de 30, 60, 90, 120, 150 y

180 mg/kg. Un grupo de ratones infectados con una dosis letal de estafilococo sin el tratamiento se consideró un grupo de control. Se registraron casos letales entre ratones todos los días durante diez días. La dosis de ampicilina que proporciona una tasa de supervivencia de 20 % de los ratones infectados con estafilococo SARM fue de 120 mg/ml. Se usó levofloxacina (a la que es sensible la cepa SARM) en una dosis de DE_{50} (4 mg/kg) como control positivo.

La siguiente etapa del experimento fue estudiar un efecto de la administración combinada de glutaril histamina con ampicilina en un modelo de septicemia estafilocócica inducida por SARM en ratones.

10 En el experimento, los ratones se alojaron en los siguientes grupos de 10 animales por jaula:

1. Control, dosis letal de estafilococo SARM (8×10^8 , i.v., una vez)
2. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez)
3. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + levofloxacina (4 mg/ml, por vía oral, una vez)
- 15 4. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + glutaril histamina (15 mg/ml, por vía oral, 10 días) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez)
5. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + glutaril histamina (30 mg/ml, por vía oral, 10 días) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez)
- 20 6. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + glutaril histamina (45 mg/ml, por vía oral, 10 días) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez).

Determinación de DL_{100} de *Staphylococcus aureus*

Como se desprende de los datos proporcionados en la tabla 16, el primer caso letal en los grupos probados se registró el tercer día en una dosis de 7×10^8 (1 ratón); y en dosis DE 8 y 9×10^8 (dos ratones en cada caso). Los últimos casos letales se registraron el quinto día en una dosis de 6×10^8 ; el séptimo día en una dosis de 9×10^8 ; y al octavo día en dosis de 7×10^8 y 8×10^8 . El día 10, la tasa de mortalidad fue la siguiente: 50 % en una dosis de 6×10^8 , 80 % en una dosis de 7×10^8 , y 100 % en dosis de 8 y 9×10^8 . El grupo de control (intacto) no tuvo casos letales.

Tabla 16

Determinación de DL_{100} de St. a (SARM) en ratones SHK											
Dosis de St. a. SARM (UFC/ratón)	Días de experimento (animales muertos/supervivientes)										Tasa de mortalidad (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
6×10^8	0/10	0/10	0/10	2/4	4/6	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	50
7×10^8	0/10	0/10	1/9	2/4	3/7	5/5	6/4	7/3	8/2	8/2	80
8×10^8	0/10	0/10	2/8	3/7	5/5	6/4	8/2	9/1	10/0	10/0	100
9×10^8	0/10	0/10	2/8	3/7	6/4	8/2	9/1	10/0	10/0	10/0	100
Ratones intactos	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0

Se usó DL_{100} de St. a. (SARM) 8×10^8 (la dosis mínima de St. a. que proporciona una tasa de mortalidad de 100 % entre ratones) en el experimento principal.

Determinación de la DE de ampicilina en el modelo de septicemia estafilocócica en ratones

Como se desprende de los datos proporcionados en la tabla 17, el primer caso letal se registró el día 2 después de la infección con una dosis letal de estafilococos. El primer caso letal en los grupos probados se registró el segundo día en una dosis de 30 mg/kg, el tercer día en dosis de 60, 90, 120 mg/kg y el cuarto día en dosis de 150 y 180 mg/kg. El último ratón del grupo de control murió en el experimento el día 7. El día 10, la tasa de mortalidad fue la siguiente: 0 en dosis de 30 y 60 mg/kg, 10 % en una dosis de 90 mg/kg y 20 % en dosis de 120, 150 y 180 mg/kg. El grupo de control (intacto) no tuvo casos letales.

Tabla 17

Determinación de la "DE" de ampicilina en un modelo de septicemia estafilocócica en ratones											
Dosis de ampicilina (+ DL_{100} de St. a.)	Días de experimento (animales muertos/supervivientes)										Tasa de supervivencia (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
30 mg/kg	0/10	1/9	3/7	6/4	8/2	9/1	10/0	10/0	10/0	10/0	0
60 mg/kg	0/10	0/10	2/8	4/6	6/4	8/2	9/1	10/0	10/0	10/0	0

(continuación)

Determinación de la "DE" de ampicilina en un modelo de septicemia estafilocócica en ratones											
Dosis de ampicilina (+DL ₁₀₀ de St. a.)	Días de experimento (animales muertos/supervivientes)										Tasa de supervivencia (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
90 mg/kg	0/10	0/10	1/9	3/7	5/5	7/3	8/2	9/1	9/1	9/1	10
120 mg/kg	0/10	0/10	1/9	4/6	6/4	7/3	8/2	8/2	8/2	8/2	20
150 mg/kg	0/10	0/10	0/10	3/7	5/5	7/3	7/3	8/2	8/2	8/2	20
180 mg/kg	0/10	0/10	0/10	2/8	4/6	6/4	7/3	7/3	8/2	8/2	20
0 mg/kg	0/10	0/10	3/7	5/5	6/4	8/2	9/1	10/0	-	-	0

No se pudo determinar la DE₅₀ de ampicilina contra la cepa SARM ya que la tasa de supervivencia en todos los grupos no fue superior al 50 %.

5 Evaluación de la actividad de glutaril histamina en combinación con ampicilina en el modelo de septicemia estafilocócica en ratones

Tabla 18

Determinación de la actividad de glutaril histamina en combinación con ampicilina en un modelo inducido por SARM de septicemia estafilocócica en ratones												
N.º de grupo	Días de experimento (numerador - animales muertos, denominador - animales supervivientes)										Tasa de mortalidad, %	Tasa de supervivencia, %
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1	0/10	0/10	1/9	3/7	5/5	7/3	8/2	9/1	10/0	10/0	100	0
2	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	5/5	6/4	7/3	8/2	8/2	80	20
3	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	4/6	5/5	5/5	5/5	50	50
4	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	4/6	5/5	6/4	6/4	60	40
5	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	3/7	4/6	4/6	5/5	50	50
6	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	2/8	3/7	6/4	5/5	5/5	50	50

Grupos para la tabla 18

1. Control, dosis letal de estafilococo SARM (8×10^8 , i.v. una vez)
2. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez)
3. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + levofloxacina (4 mg/ml, por vía oral, una vez)
4. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + glutaril histamina (15 mg/ml, por vía oral, 10 días) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez)
5. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + glutaril histamina (30 mg/ml, por vía oral, 10 días) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez)
6. *Staphylococcus* (8×10^8 , i.v., una vez) + glutaril histamina (45 mg/ml, por vía oral, 10 días) + ampicilina (120 mg/ml, i.v., una vez).

10 El análisis de los resultados obtenidos permite la siguiente conclusión:

El uso de la cepa SARM como agente infeccioso proporcionó la tasa de supervivencia máxima de 20 % (en una dosis de ampicilina de 120 mg/kg).

Una combinación de ampicilina en una dosis de 120 mg/kg con glutaril histamina en dosis de 15, 30 y 45 aumentó la tasa de supervivencia a 40-50 % en comparación con el grupo control con 100 % de mortalidad.

La administración combinada de ampicilina con glutaril histamina proporciona una mayor eficacia de la terapia (según el % de ratones supervivientes).

20 **Ejemplo 9. Potenciación de la eficacia de la terapia antibacteriana de neumonía en administración combinada de antibióticos y glutaril histamina**

Ejemplo 9.1. Se trató a un paciente con diagnóstico de neumonía multisegmentaria de doble cara. Cuando ingresó en un hospital, el paciente tenía una temperatura de 38,9 °C y estaba en una condición de moderada a grave. Tenía los síntomas marcados, tales como cutis pálido y cianosis de los labios. Otros síntomas observados fueron congestión esclerótica e hiperemia conjuntival; membrana mucosa orofaríngea hiperémica, cianosis y granulación en la membrana mucosa del velo del paladar. Tos seca que era dolorosa en el área traqueal, la frecuencia respiratoria era de 20 respiraciones/min. Los ruidos respiratorios en el pulmón disminuyeron con estertores húmedos. El nivel de saturación en sangre fue de 96 %. Los sonidos del corazón eran amortiguados, rítmicos, y la frecuencia del pulso fue

de 100 latidos/min. La tensión arterial fue de 105/60 mmHg.

La radiografía del tórax mostró sombras intensas con límites definidos en el lóbulo derecho (S7 y S5), provocadas por infiltración y derrame interlobular, y reacción pleural del lado derecho. En el lado izquierdo (S9), hay sombras focalmente confluyentes frente al fondo de patrón vascular e intersticial mejorado. Las raíces estaban dilatadas y estructurales. Conclusión: pleuroneumonía multisegmentaria de doble cara.

Análisis de sangre general en el momento del ingreso: Leucocitos - $8,2 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 132×10^9 g/l. Neutrófilos: cayado - 19 %, segmentado - 59 %; linfocitos - 17 %; monocitos - 5 %; ESR - 25 mm/h.

La proteína C-reactiva (CRP) fue de 96 mg/l y la procalcitonina fue de 0,505 ng/ml.

El tratamiento se realizó según el siguiente esquema: 90 mg de glutaril histamina por vía oral una vez al día durante 5 días; cefotaxima 2,0 g, IM, tres veces al día durante 8 días.

En el tratamiento con glutaril histamina y antibiótico (cefotaxima) la condición del paciente mejoró, la temperatura alcanzó la norma el día 3 (quinto día de la enfermedad), los síntomas de cefalea, mareos y astenia disminuyeron al mismo tiempo. La tos comenzó a disminuir significativamente desde el día 4 de la enfermedad, la tos seca y persistente, infrecuente, y los cambios en la auscultación de los pulmones (estertores húmedos individuales) continuaron persistiendo hasta el día 9.

La radiografía del tórax 10 días después del ingreso mostró solo prominencia local y deformación del patrón pulmonar en el lóbulo inferior derecho. En el lado izquierdo, el campo pulmonar estaba completamente despejado.

El análisis de sangre de control no reveló anomalías, Los valores de CRP y procalcitonina después del tratamiento se normalizaron por completo.

Análisis de sangre general 8 días después del ingreso: Leucocitos - $3,8 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 37×10^9 g/l. Neutrófilos: cayado - 2 %, segmentado - 49 %; linfocitos - 37 %; monocitos - 10 %; eosinófilos - 2 %; ESR - 10 mm/h; CRP - negativo; y procalcitonina - 0,035 hg/ml.

Este ejemplo clínico demuestra el tratamiento exitoso de la neumonía con marcadores de infección bacteriana activa: desplazamiento de cayados neutrófilos en la sangre periférica, altos niveles de proteína C-reactiva y procalcitonina >0,05.

Ejemplo 9.2. Se trató a un paciente con un diagnóstico de neumonía confluyente focal derecha. Cuando ingresó en un hospital, el paciente estaba en una condición de moderada a grave. El paciente tenía piel pálida, cianosis moderada de los labios, congestión esclerótica e hiperemia conjuntival; respiración nasal áspera; membrana de la mucosa orofaríngea hiperémica con cianosis en el velo del paladar y granulación en la membrana mucosa en la pared posterior. La voz era ronca. La tos era seca, dolorosa y de tipo ataque. La radiografía del tórax en el momento del ingreso mostró una intensificación del patrón pulmonar en los segmentos basales derechos del lóbulo inferior, frente al que había sombras focalmente confluyentes de intensidad débil provocadas por infiltración neumónica. La raíz derecha estaba dilatada. Conclusión: neumonía confluyente focal derecha.

Análisis de sangre general en el momento del ingreso: Leucocitos - $9,8 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 174×10^9 g/l; Neutrófilos: cayado - 6 %, segmentado - 72 %; linfocitos - 10 %; monocitos - 12 %; ESR - 2 mm/h. CRP - 96 mg/l.

El tratamiento se realizó según el siguiente esquema: 90 mg de glutaril histamina por vía oral una vez al día durante 5 días; cefotaxima 2,0 g, IM, tres veces al día durante 10 días; macropeno (midecamicina) - 400 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días.

La evolución de la enfermedad fue favorable; el paciente estaba en una condición satisfactoria el día 4. La temperatura fue constantemente normal desde el tercer día de la enfermedad, la radiografía del tórax y los parámetros sanguíneos alcanzaron el estado normal el día 12. La radiografía del tórax después del ingreso mostró solo prominencia local y deformación del patrón pulmonar en el lóbulo inferior derecho. El patrón vascular bronquial en los segmentos de descanso fue intenso. Las raíces no estaban dilatadas.

Análisis de sangre general 7 días después del ingreso: Leucocitos - $6,6 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 260×10^9 g/l; Neutrófilos: segmentado - 73 %; linfocitos - 20 %; monocitos - 4 %; eosinófilos - 3 %; ESR - 4 mm/h; CRP - negativo.

Este ejemplo clínico demuestra el tratamiento exitoso de la neumonía tratada según la presente invención. La administración de la terapia combinada según la invención permitió el efecto clínico óptimo.

Ejemplo 9.3. Neumonía multisegmentaria del lado derecho

Cuando ingresó en un hospital, el paciente tenía una temperatura de 39,5 °C y estaba en una condición de moderada a grave. El examen clínico reveló los siguientes síntomas: palidez de la piel, cianosis de los labios, congestión esclerótica, hiperemia conjuntival; membrana de la mucosa orofaríngea difusamente hiperémica, granulación en el velo del paladar, folículos hipertróficos en la pared posterior. La respiración nasal fue áspera debido a la congestión nasal. La tos era productiva. La frecuencia respiratoria era de 20 respiraciones/min. En la parte derecha de los pulmones, los ruidos respiratorios disminuyeron con estertores húmedos y secos, pero en el lado izquierdo la respiración era áspera. El nivel de saturación en sangre fue de 90 %. Los sonidos del corazón eran amortiguados, rítmicos, y la frecuencia del pulso fue de 90 latidos/min; la presión sanguínea fue de 110/70 mmHg. La radiografía del tórax en el momento del ingreso mostró una sombra con límites definidos en el segmento S6 del lóbulo inferior derecho y en el lóbulo superior (S1). Se observó reacción pleural del lado derecho. Las raíces estaban dilatadas y estructurales. Conclusión: neumonía multisegmentaria del lado derecho.

Análisis de sangre general en el momento del ingreso: Leucocitos - $7,1 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 109×10^9 g/l. Neutrófilos: cayado - 19 %, segmentado - 55 %; linfocitos - 17 %; monocitos - 9 %; granulosis tóxica ++; ESR - 40 mm/h; CRP - 192 mg/l; y procalcitonina - 15,8 hg/ml.

El tratamiento se realizó según el siguiente esquema: 90 mg de glutaril histamina por vía oral una vez al día durante 5 días; cefotaxima - 2,0 g IM tres veces al día durante 10 días; azitromicina - 500,0 una vez al día durante 3 días. La terapia fue sintomática.

La evolución de la enfermedad fue favorable; la temperatura fue normal desde el quinto día de la enfermedad. El paciente estaba en una condición satisfactoria desde el día 8. La radiografía del tórax 10 días después del ingreso mostró que el campo pulmonar en el segmento S6 estaba completamente despejado. El patrón en el lóbulo superior izquierdo estaba deformado, la pleura interlobular estaba plegada y en el vértice había depósitos pleurales.

Análisis de sangre general 10 días después del ingreso: Leucocitos - $7,1 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 275×10^9 g/l. Neutrófilos: cayado - 2 %, segmentado - 44 %; linfocitos - 36 %; monocitos - 16 %; eosinófilos - 2 %; ESR - 24 mm/h; CRP - negativo; y procalcitonina - 0,193 hg/ml.

Este ejemplo clínico demuestra el tratamiento exitoso de la neumonía. Naturaleza bacteriana de la neumonía seguida de los siguientes datos de laboratorio: desplazamiento brusco de neutrófilos, granulosis tóxica, altos niveles de procalcitonina y proteína C-reactiva. La terapia combinada con glutaril histamina y antibióticos proporciona mejor efecto clínico caracterizado por normalización rápida (el día 13 de la enfermedad, día 10 después del tratamiento) de la condición de la sangre, marcadores de inflamación e imagen de radiografía.

Ejemplo 9.4. Se trató a un paciente con un diagnóstico de neumonía bilobular derecha. Cuando ingresó en un hospital, el paciente tenía una temperatura de 38,4 °C y estaba en una condición de moderada a grave. En este día comenzó a toser. El examen clínico reveló los siguientes síntomas: el color de la piel era normal y no había cianosis. Hubo congestión esclerótica, hiperemia conjuntival; granulación marcada en el velo del paladar, folículos hipertróficos en la pared posterior. La nariz estaba taponada, sin descarga. La tos fue suave no productiva. La respiración fue áspera. El nivel de saturación en sangre fue de 97 %. Los ruidos cardíacos eran rítmicos y amortiguados; la frecuencia del pulso fue de 96 latidos/min.

Radiografía de tórax en el momento del ingreso (conclusión): neumonía bilobular derecha.

Análisis de sangre general en el momento del ingreso: Leucocitos - $7,9 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 163×10^9 g/l. Neutrófilos: cayado - 2 %, segmentado - 70 %; linfocitos - 22 %; monocitos - 5 %; eosinófilos - 1 %; ESR - 31 mm/h; CRP - 192 mg/l; y procalcitonina - 0,124 hg/ml.

El esputo en el momento del ingreso tuvo un crecimiento de *Str. viridans* $\times 10^7$, *Hemophylus sp* $\times 10^7$.

El tratamiento se realizó según el siguiente esquema: 90 mg de glutaril histamina por vía oral una vez al día durante 5 días; 0,5 g de azitromicina una vez al día durante 3 días; 2 g de cefasolina tres veces al día durante 12 días.

En el tratamiento, la temperatura fue normal a partir del octavo día de la enfermedad (día 5 del tratamiento). La tos disminuyó, pero la tos seca y persistente infrecuente continuó hasta el día 9 de la enfermedad.

La radiografía del tórax 16 días después del ingreso no mostró tejidos patológicos e infiltrativos. El patrón pulmonar no se cambió. Las raíces no estaban dilatadas.

Análisis de sangre general 8 días después del tratamiento: Leucocitos - $5,9 \times 10^9$ g/l, plaquetas - 451×10^9 g/l. Neutrófilos: cayado - 1 %, segmentado - 58 %; linfocitos - 35 %; monocitos - 6 %; eosinófilos - 0; ESR - 10 mm/h; CRP - 6 mg/l; y procalcitonina - 0,033 hg/ml.

Este ejemplo demuestra el tratamiento exitoso del paciente con neumonía bacteriana respaldada por los marcadores

de infección bacteriana. El día 10, condición de sangre normalizada, los niveles de procalcitonina y CRP alcanzaron los valores normales. La infiltración neumónica en los pulmones disminuyó significativamente al mismo tiempo.

Dados los ejemplos clínicos anteriores, la introducción de glutaril histamina en la terapia combinada de neumonía proporciona la eficacia del tratamiento, lo que se confirma no solo por el logro temprano de la estabilización clínica sino también por la entrada más rápida de cambios radiológicos en los pulmones (Pneumonia, ed. por A.G. Chuchalin *et al.*, Moscú, 2002, págs. 366-368 (480)).

Ejemplo 10. Formas de dosificación de glutaril histamina

10

Para el tratamiento de las enfermedades indicadas anteriormente, se puede administrar glutaril histamina por vía oral, por vía intramuscular o por vía intravenosa en las formas de dosificación unitarias que comprenden vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

15 Se puede administrar glutaril histamina a un paciente en una dosis diaria de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal humano, preferentemente en una dosis de 0,5 a 50 mg/kg, una o más veces al día.

Cabe señalar que una dosis particular para un paciente en particular depende de muchos factores, tales como la edad del paciente, el peso corporal, el sexo, el estado de salud general y la dieta; el horario y la ruta de administración del agente y la tasa de excreción del agente del cuerpo; una combinación específica de medicamentos y la gravedad de una enfermedad en un sujeto para tratar.

Las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden glutaril histamina en una cantidad efectiva para proporcionar un resultado deseado y pueden administrarse en forma de una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida) que comprende glutaril histamina como agente activo en una mezcla con un vehículo o un excipiente adecuado para administración intravenosa y oral. El agente activo puede incluirse en la composición junto con vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de soluciones, comprimidos, píldoras, cápsulas, microgránulos y cualquier otra forma de dosificación.

Se pueden usar diversos excipientes, tales como sacáridos, por ejemplo, glucosa, lactosa, de sacarosa; manitol o sorbitol; derivados de celulosa; y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio. Se pueden usar los siguientes aglutinantes: pasta de almidón (por ejemplo, maíz, trigo, arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si fuera necesario, se pueden usar agentes disgregantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona reticulada, agar-agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

Se pueden usar aditivos opcionales, tales como agentes de control de la fluidez y lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico y sales del mismo, por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o propilenglicol.

40

También se pueden usar aditivos estabilizantes, espesantes, colorantes y de fragancia.

Al preparar una forma de dosificación unitaria, la cantidad de un agente activo usado en combinación con un vehículo puede variar dependiendo del receptor en la terapia y de la vía de administración del agente terapéutico.

45

Por ejemplo, cuando se usa glutaril histamina en forma de solución inyectable, el agente activo en esta solución está en una cantidad de 0,01 a 5 % en peso. Como diluyentes son adecuadas las siguientes soluciones: solución de cloruro de sodio al 0,9 %, agua destilada, solución de novocaína para inyecciones, solución de Ringer, solución de glucosa y adyuvantes solubilizantes específicos. Cuando se administra glutaril histamina en forma de comprimidos, su cantidad es de 5,0 a 500 mg por forma de dosificación unitaria.

50

Las formas de dosificación de glutaril histamina usadas según la presente invención se preparan por los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, procesos de mezcla, granulación, formación de pastillas, disolución y liofilización.

55

Forma de comprimido

Se prepara una forma de comprimido usando los siguientes ingredientes:

Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	1-100 mg
Almidón de patata	20-50 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Aerosil	1 mg
Lactosa	hasta 300 mg

Los ingredientes se mezclan y comprimen para formar comprimidos que pesan 300 mg.

Supositorios

Ejemplo de una formulación de supositorio

5	Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	1-100 mg
	Aceite de cacao	en una cantidad necesaria para un supositorio

Si fuera necesario, se puede preparar un supositorio rectal, vaginal y uretral con excipientes correspondientes.

Polvo seco para inhalación

10 Ejemplo de una formulación en polvo:

Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	0,2 g
Lactosa	hasta 1 g

Se coloca un polvo en un dispositivo especial (recipiente) o una cápsula de gelatina

15 Aerosol nasal

Ejemplo de una formulación de aerosol:

20	Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	1,5-150 mg
	Agua purificada	hasta 15 ml

Solución inyectable

Ejemplo de formulación de una solución inyectable:

25	Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	1-50 mg
	Agua para inyectables	2 ml

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento o una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias seleccionada del grupo que consiste en sinusitis, amigdalitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda, en donde el medicamento comprende glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad efectiva, y la composición farmacéutica comprende glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad efectiva y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
2. Un medicamento que comprende glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad efectiva, o una composición farmacéutica que comprende glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad efectiva y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en la potenciación de la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
3. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en donde la terapia antibacteriana comprende la administración de al menos uno de un fármaco antibacteriano seleccionado del grupo que incluye cefotaxima, midecamicina, azitromicina, amoxicilina, levofloxacina, oxacilina, vancomicina y ceftriaxona.
4. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en donde la terapia antibacteriana está dirigida a microorganismos con una sensibilidad reducida a fármacos antibacterianos o a microorganismos resistentes a terapia antibacteriana.
5. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en donde dichos microorganismos incluyen al menos una especie seleccionada de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*.
6. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la composición o el medicamento se administra en una cantidad que proporciona una dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal.
7. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en donde la composición o el medicamento se administra en una cantidad que proporciona una dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal.
8. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la administración es una administración oral o una administración diaria.
9. El medicamento o la composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde la enfermedad de las vías respiratorias se selecciona del grupo que consiste en amigdalitis y neumonía.
10. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías respiratorias seleccionada del grupo que consiste en sinusitis, amigdalitis y síndrome de dificultad respiratoria aguda.
11. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la potenciación de la eficacia de la terapia antibacteriana en el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias.
12. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 11, en donde la terapia antibacteriana comprende la administración de al menos un fármaco antibacteriano seleccionado del grupo que incluye cefotaxima, midecamicina, azitromicina, amoxicilina, levofloxacina, oxacilina, vancomicina y ceftriaxona.
13. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 12, en donde la terapia antibacteriana está dirigida a microorganismos con una sensibilidad reducida a fármacos antibacterianos o a microorganismos resistentes a terapia antibacteriana.
14. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 13, en donde dichos microorganismos incluyen al menos una especie seleccionada de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Moraxella catarrhalis*.
15. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde la dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal.

16. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso según la reivindicación 15, en donde la dosis de glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 0,5 a 5 mg/kg de peso corporal.

5

17. Glutaril histamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de la septicemia.

FIG. 1

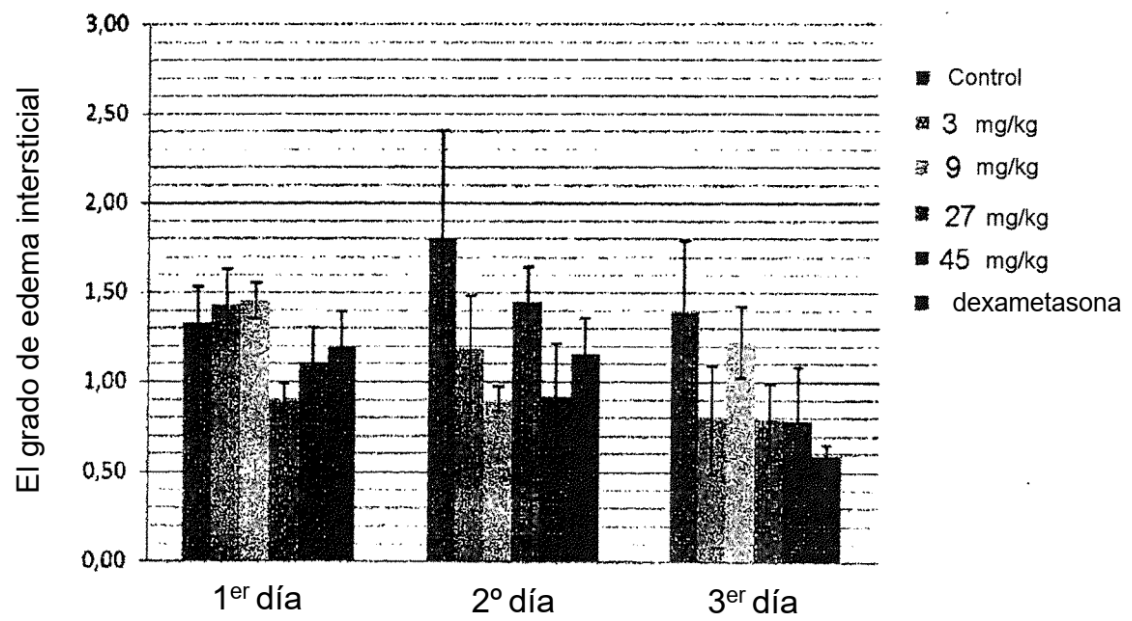


FIG. 2

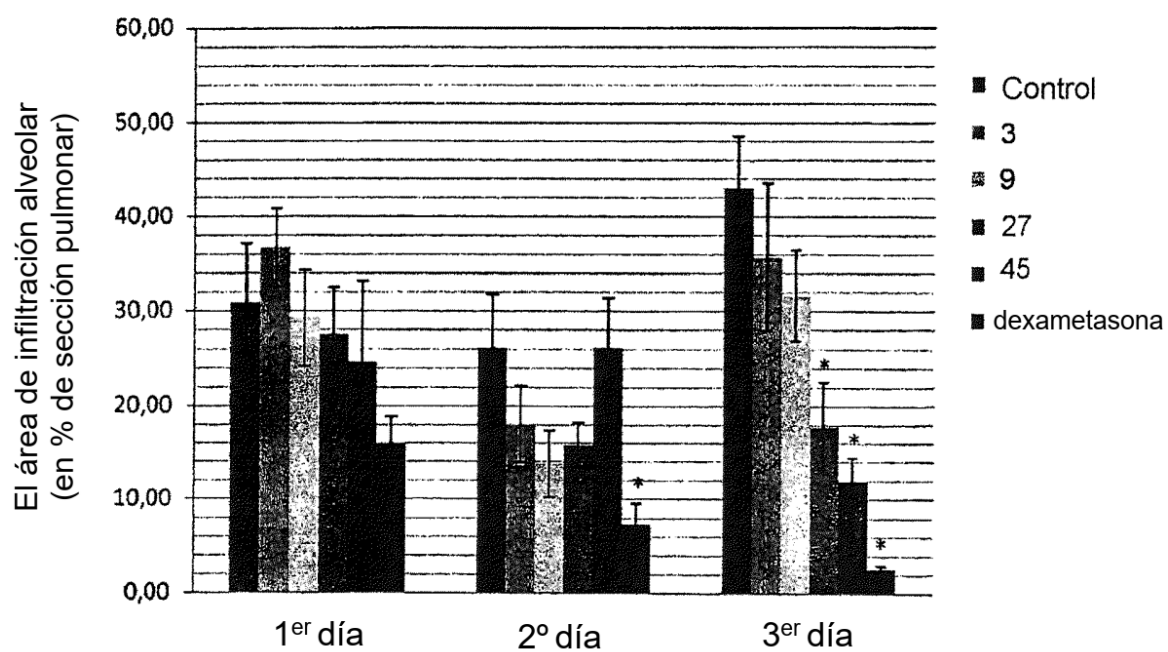


FIG. 3

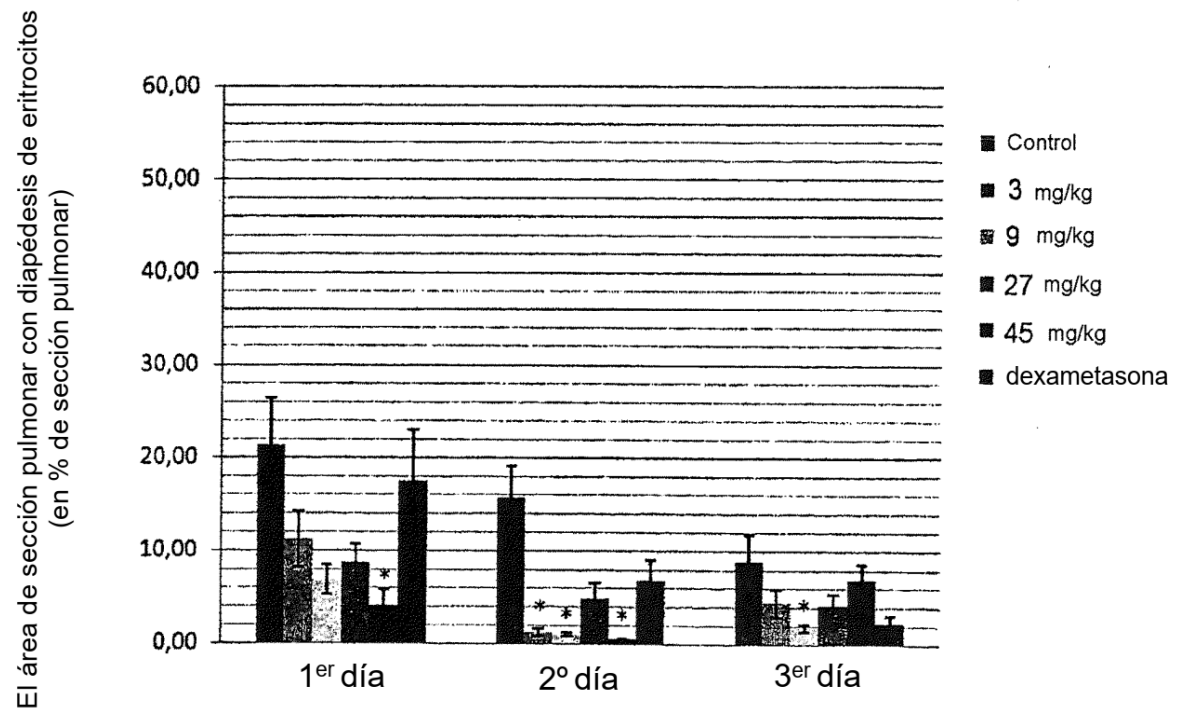


FIG. 4

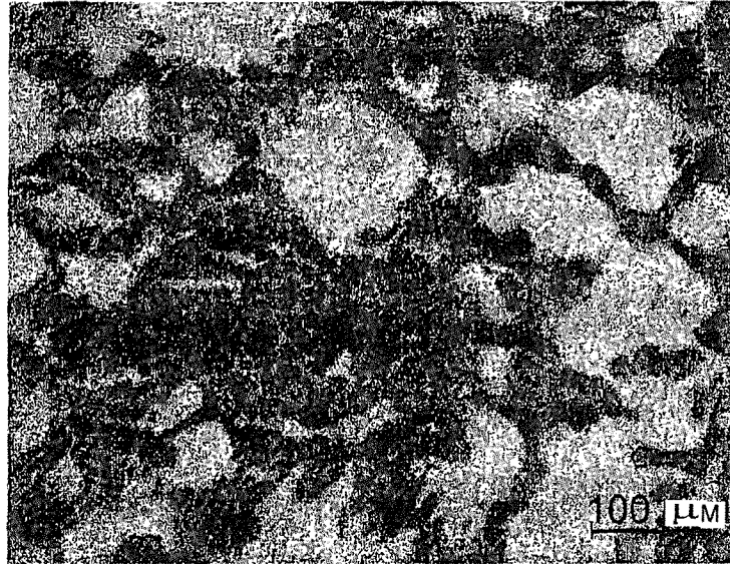


FIG. 5

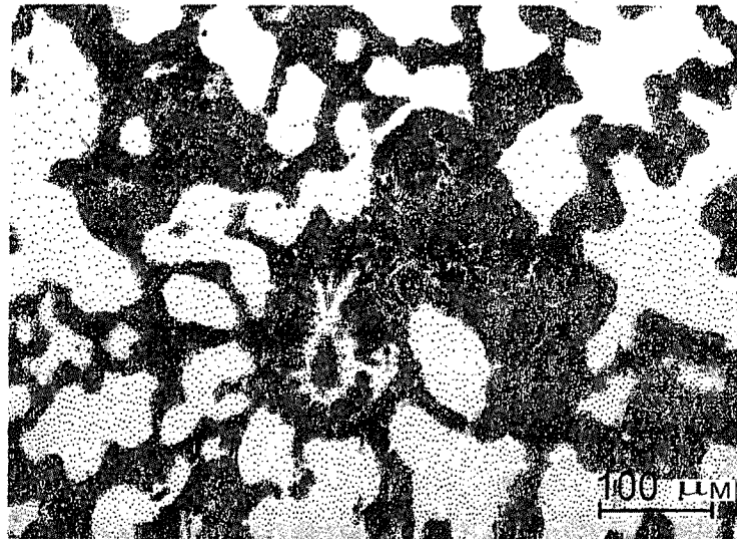


FIG. 6

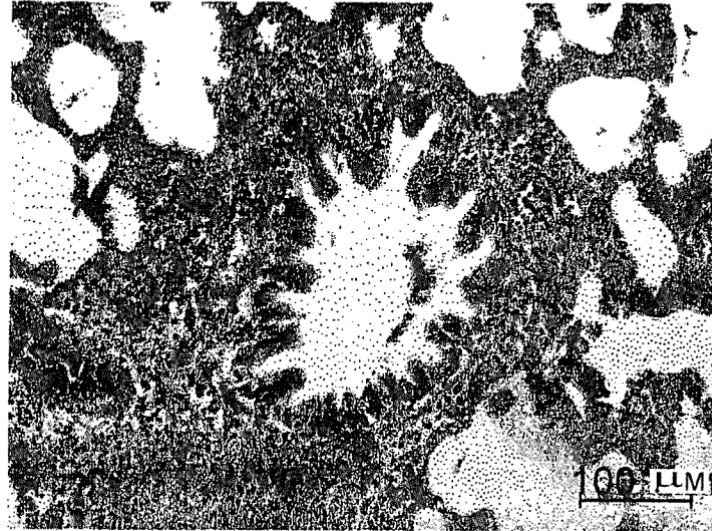


FIG. 7

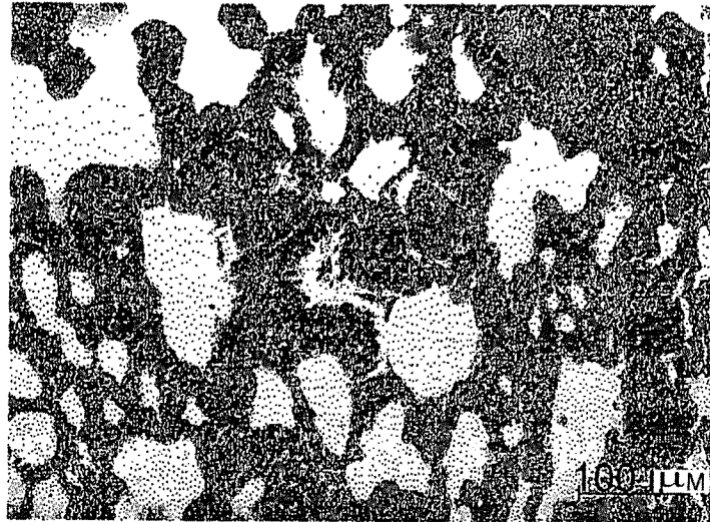


FIG. 8

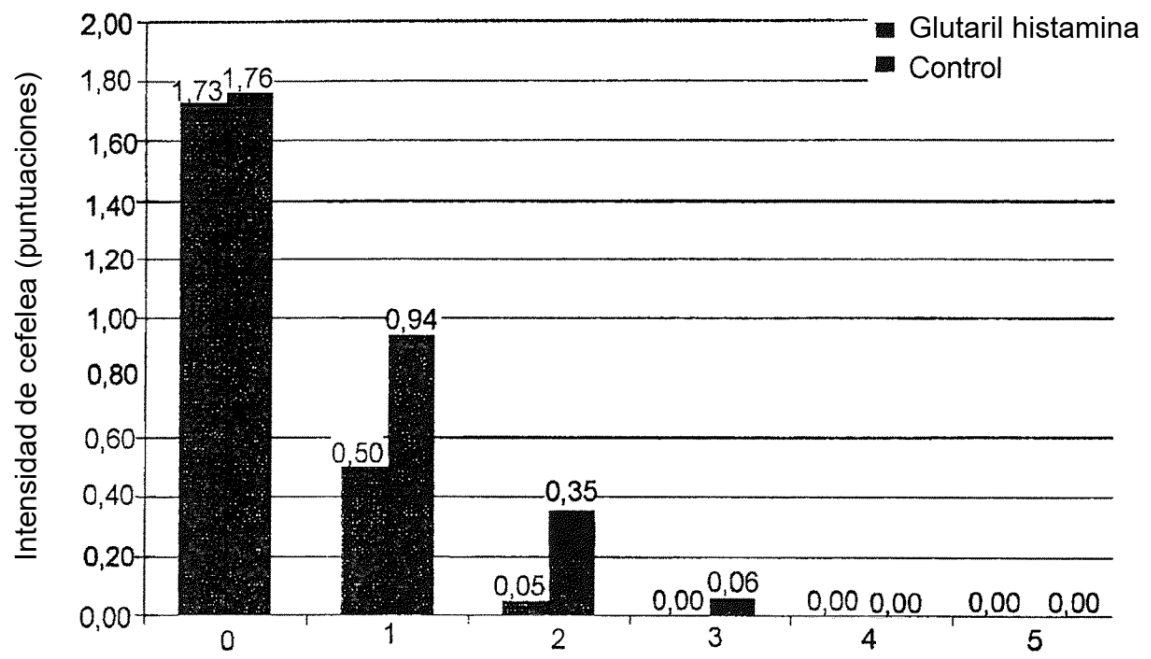


FIG. 9

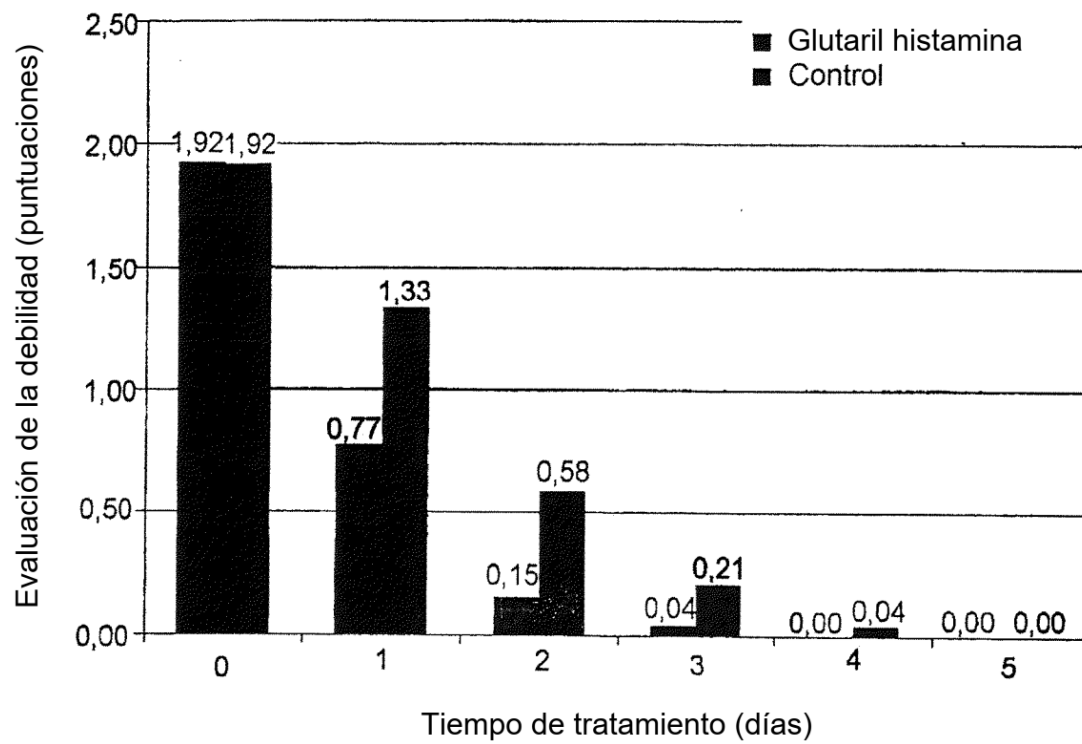


FIG.10

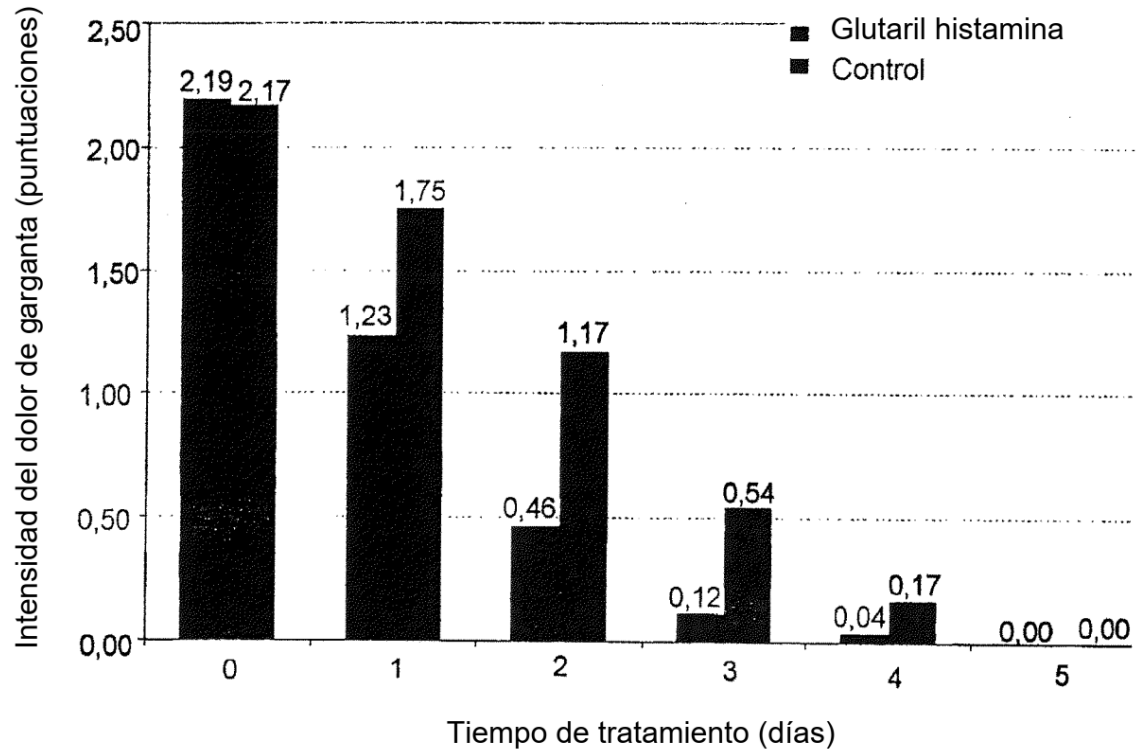


FIG. 11

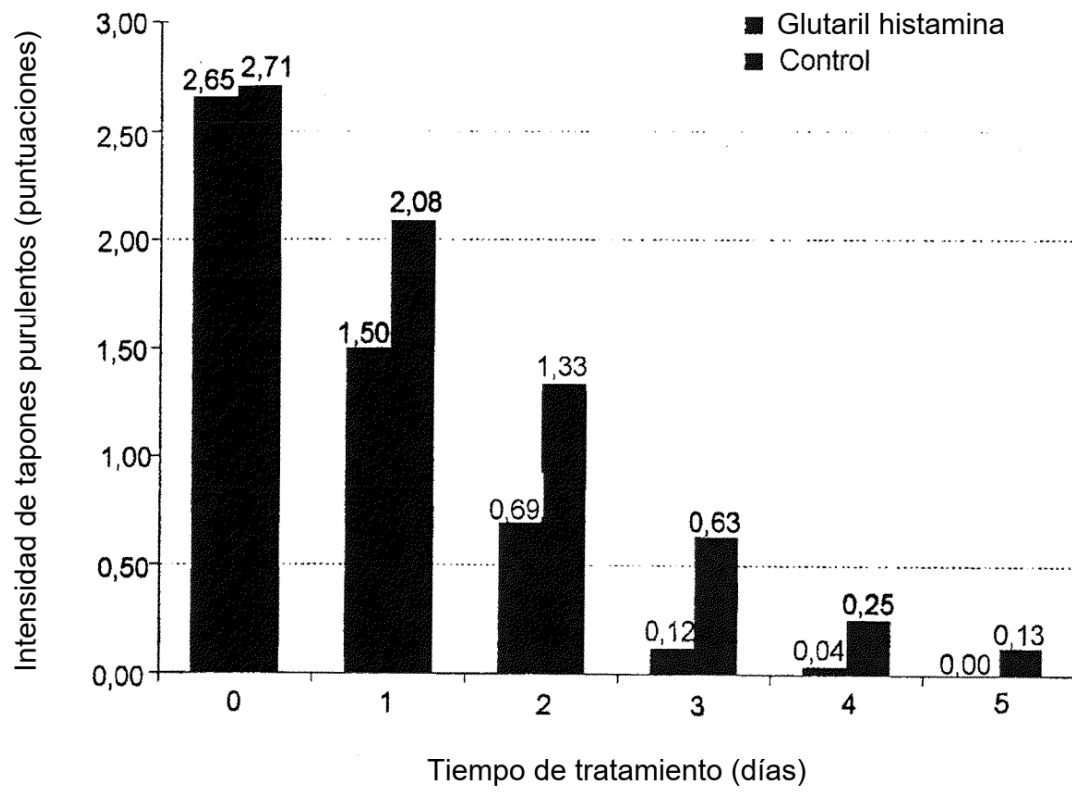
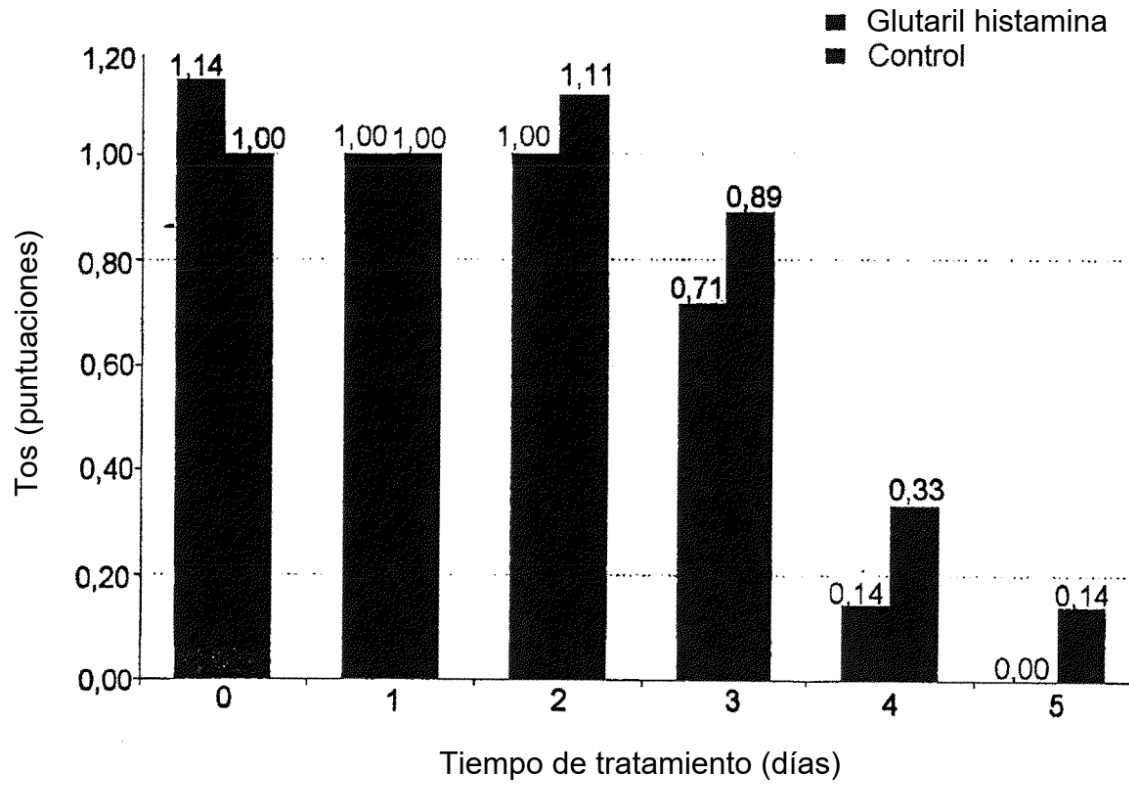
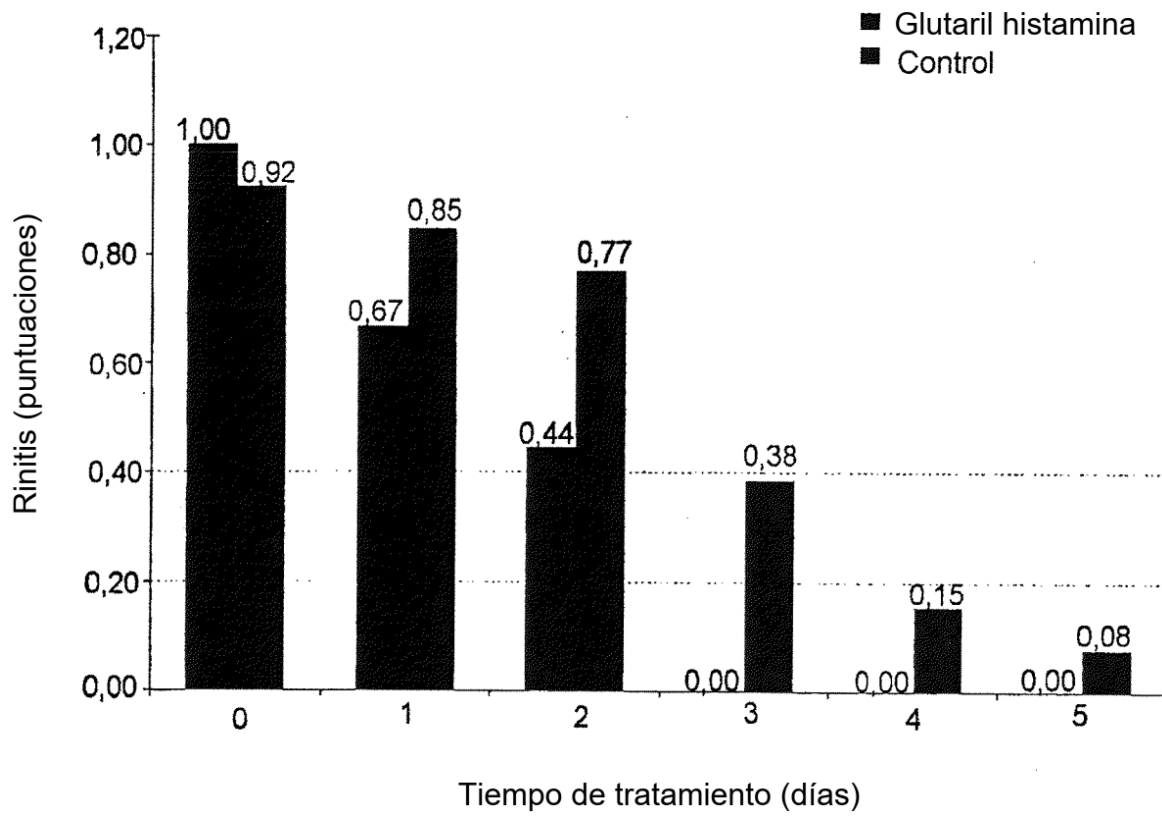


FIG. 12



*p<0,05

FIG. 13



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • RU 2141483 [0005]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- 15 • Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, vol. 130, S1-45 [0002]
- L. V. KOLOBUKHINA et al. Pandemic flu in Russia: special features of a clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2011, vol. 83 (9), 48-53 [0006]
- 20 • L. V. KOVALEVA et al. The effect of a potential drug ingamine on a model of noninfectious pneumonia. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2004, vol. 67 (4), 30-34 [0007]
- Pneumonia. 2002, vol. 480, 366-368 [0199]