



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55355 (13) A  
(51) 7 A61B10/00, A61K38/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ПОЄДНАНОЇ З ВІРУСНОЮ ТА ГРИБКОВОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

1

2

(21) 2002021137

(22) 12 02 2002

(24) 17 03 2003

(46) 17 03 2003, Бюл. № 3, 2003 р.

(72) Прилуцький Олександр Сергійович, Корчева  
Світлана Вікторівна, Моргун Євген Іванович(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО(57) Спосіб лікування та профілактики загострень  
bronхіальної астми, поєднаної з вірусною та гриб-

ковою інфекцією шляхом введення імуностиму-  
люючого препарату на фоні базисної терапії, який  
відрізняється тим, що як препарат застосовують  
рекомбінантний  $\alpha$ -2в-інтерферон-лаферон, для  
лікування по 100 - 200 тис. МОЗ р/д інтраназально,  
протягом 2 - 3 днів, а далі інгаляційно по 300 -  
500 тис. МОЗ через день 8 - 10 днів, після чого для  
профілактики інтраназально по 100 - 200 тис. МОЗ  
добу 1 раз у 2 - 3 дні протягом 3 - 5 місяців

Винахід належить до медицини, а саме до  
алергології та пульмонології і може бути викорис-  
таний для лікування бронхіальної астми, поєднаної  
з вірусною, грибковою інфекцією.

Для лікування бронхіальної астми використо-  
вуються антигістамінні, кортикостероїдні препа-  
рати, стабілізатори мембран, антибіотики тощо  
[1,2].

Однак частина з вищеперерахованих препа-  
ратів діє односпрямовано, на окремі ланки пато-  
генезу захворювання або імунної системи, не  
впливаючи на етіологічний чинник, який сприяє  
формуванню, прогресуванню та хронізації запал-  
ного процесу, що перебігає з частими рециди-  
вами.

Крім того, препарати для лікування вірусної  
та грибкової інфекції, які обумовлюють розвиток,  
загострення або прогресування бронхіальної ас-  
тми, мають певні недоліки: антибіотики виклика-  
ють розвиток великої кількості антибіотикостійких  
штамів мікроорганізмів, виникнення ускладнень  
(алергічних реакцій, розвиток або збільшення  
кандидозів респіраторного тракту), можуть викли-  
кати пригнічення специфічної імунної відповіді,  
неспецифічної резистентності макроорганізму  
хворого. Антигістамінні препарати не впливають  
на етіологічний чинник, досить часто викликають  
ускладнення: головний біль, загальну слабкість,  
запаморочення тощо.

Відомим є спосіб лікування стероїдозалежної  
bronхіальної астми людським лейкоцитарним  
інтерфероном для ін'єкцій [3], взятий нами за

прототип. Згідно з цим способом, на фоні прийо-  
му кортикостероїдів проводять інгаляції людсь-  
ким лейкоцитарним інтерфероном для ін'єкцій  
дозою 10 000 ОД, розчиненою в 2 мл дистильо-  
ваної води протягом 6 - 8 днів.

Однак такий спосіб має певні недоліки, тому  
що не виключається ймовірність передавання  
вірусних інфекцій (цитомегаловірус, В-  
лімфотропний вірус НВ $\alpha$ V, ретровірус Т-клітинної  
лейкемії дорослих), кров не контролюється на  
присутність вищевказаних вірусів. Використову-  
вана доза лейкоцитарного інтерферону є недо-  
статньою для припинення реплікації вірусу в рес-  
піраторному тракті, тому що у більшості хворих  
на бронхіальну астму відзначається висока час-  
тота вірусної персистенції та парціальних пору-  
шень клітинної ланки імунітету. Необхідним є  
профілактичне призначення інтерферону при  
гострих респіраторних інфекціях та інвазивному  
процесі, викликаному грибами, для попереджен-  
ня загострень бронхіальної астми у зв'язку з не-  
достатнім виробленням ендogenous інтерферо-  
ну. Доведено, що вплив рекомбінантних  
інтерферонів порівняно з природним препаратом  
є більш вираженим і обумовлює їх профілактичну  
дію. Призначення людського лейкоцитарного ін-  
терферону за вищевказаним способом (щоденно)  
може сприяти розвитку явищ рефрактерності  
ефекторних клітин до дії інтерферону. Призна-  
чення повинне бути переривчастим, з інтервалом  
в 1 - 3 дні [4,5].

(13) A  
(11) 55355  
(19) UA

В основу винаходу покладено Завдання поліпшення способу лікування та профілактики загострень бронхіальної астми, поєднаної з вірусною та грибковою інфекцією, при якому забезпечується підвищення ефективності та скорочення терміну лікування бронхіальної астми за рахунок корекції імунного статусу, а також профілактика загострень інфекційного процесу в бронхопегеневій системі.

Поставлена, задача вирішується тим, що в способі лікування та профілактики загострень бронхіальної астми, поєднаної з вірусною та грибковою інфекцією, шляхом введення імуностимулятора, згідно з винаходом, використовують рекомбінантний  $\alpha$ -2b-інтерферон - лаферон для лікування по 100 - 200 тис МО 3 рази на добу інтраназально протягом 2 - 3 днів, а потім інгаляційно по 300 - 500 тис МО через день протягом 8 - 10 днів, після чого для профілактики використовують інтраназально по 100 - 200 тис МО добово 1 раз у 2 - 3 дні протягом 3 - 5 місяців.

Спосіб здійснюють таким чином.

Перед початком терапії лафероном проводять інтраназальну пробу. Для цього закачують 2 краплі розчиненого в 5мл води для ін'єкцій 1 000 000 ОД лаферону і протягом 30 хвилин проводять оцінювання переносимості препарату. За відсутності алергічних реакцій негайного і уповільненого типів здійснюють подальше інтраназальне та інгаляційне введення вищевказаних доз лаферону.

Інтраназальне введення лаферону дозою 100 - 200 тис МО протягом 3 днів є необхідним для підсилення продукції ефекторних білків, які реалізують захисний противірусний ефект, що призводить до деградації вірусної РНК, блокади реплікації вірусу, а також стимуляції місцевого вироблення інтерферону. Призначення препарату дозою меншою, ніж 100 тис МО не призводить до розвитку антивірусного ефекту, а при дозі більше 200 тис МО у пацієнтів виникає сухість слизових оболонок, зростає ризик виникнення носових кровотеч.

Подальше інгаляційне введення препарату дозою 300 - 500 тис МО активує ПКК, підсилює фагоцитарну здатність макрофагів, лізис уражених вірусами та грибкових клітин. Інгаляційна доза при перерахунку на  $1\text{м}^2$  поверхні легень є достатньою для досягнення антивірусного ефекту. Інгаляційну терапію слід продовжувати не менше 8 - 10 днів з подальшим профілактичним введенням 1 раз на 2 - 3 дні для підтримання та збереження кількісних і якісних характеристик фагоцитуючих клітин імунної системи.

Механізм імуностимулюючої дії здійснюється в результаті підвищення ефективності розпізнавання клітин-мішеней та інтенсивності їх зв'язування цитоксичними ефекторами та фагоцитуючими клітинами, активації міжклітинних взаємодій у ході імунної відповіді. Слід підкреслити підвищення функціональної активності ефекторних клітин імунної системи і насамперед Т-лімфоцитів, підсилення фагоцитарної та цитолітичної функції моноцитів/макрофагів.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1. Хворий К., 35 років, вступив до алергологічного відділення з приступами ядухи 5 - 6 разів на добу, які супроводжувалися дистанційними хрипами, періодичний кашель з мокротинням, яке важко відділюється, жовто-зеленого кольору. Страждає бронхіальною астмою 5 років, погіршення захворювання в осінньо-зимовий період, останнє загострення захворювання пов'язує з перенесеною ГРВІ тиждень тому. Зів гіперемований, зернистий, язик обкладений білим нальотом. Носове дихання дещо утруднене, відділюваного немає. Над легеньми дихання жорстке, сухі хрипи на вдиху та видиху, видих подовжений. ФЗД виражені зміни вентиляційної здатності легень за обструктивним типом: ОФВ1 - 62%, через 20 хвилин після проби з комбівентом ОФВ1 - 78%. Імунологічні показники:

IgG - 8,32г/л, IgE - 382нг/мл, IgM - 0,86г/л, IgA - 0,82г/л.

Цитологічне дослідження мокротиння: кількість клітин -  $2,8 \cdot 10^9$ /л, АМ - 7, Пл кл - 12, ЛФ - 21, НФ - 56, Е - 5. У мазках із зіву виявлено антигени респіраторно-синцитіального вірусу.

Хворому після проведення інтраназальної проби на фоні базисної терапії (беклокорт-форте 2000мг/добу, сальбутамол, сальметер), призначено лаферон інтраназально по 200 тис МО 3 рази на добу протягом 3 днів, потім інгаляційно по 500 тис МО через день - 10 днів.

Через два тижні приступи ядухи зникли, залишаються утруднення дихання вранці, які зникають інгаляцією саламолу, дозу беклокорт-форте знижено до 1000мг. ФЗД - залишаються зміни вентиляційної здатності легень за обструктивним типом, ОФВ1 - 82%. Цитологічне дослідження мокротиння: кількість клітин -  $1,6 \cdot 10^6$ \*, АМ - 14, Пл клт - 8, ЛФ - 32, НФ - 41, Е - 5. Рекомендовано далі лаферон по 100 тис МО/добу 1 раз на два дні протягом 3 місяців.

Через 3 місяці хворий прибув для повторного огляду. На фоні проведеного лікування та профілактичних заходів загострень бронхіальної астми та епізодів ГРВІ не було. Один раз у 2 - 3 дні виникають відчуття утруднення дихання, дозу беклокорт-форте знижено до 500мкг/добу. Показники ФЗД у межах нормальних величин.

Приклад 2. Хворий В., 19 років, вступив до відділення зі скаргами на приступи ядухи 1 - 2 рази на добу переважно в нічні години. Приступи знімалися інгаляцією саламолу. Також турбують приступоподібний сухий кашель, періодична закладеність носа. Стан погіршується після контакту з пилом, а також у жовтні-листопаді щорічно. Вважає себе хворим з 5-річного віку, коли після перенесеного бронхіту з'явилися приступи ядухи. Захворювання перебігає цілорічне, із сезонними погіршеннями. Мешкає в несприятливих житлово-бутових умовах (перший поверх, вологе приміщення). Медикаментозна алергія, антибіотики, вітаміни групи В. Проведена базисна терапія інгаляційними ГКС дозою 1500мкг/добу протягом 2 тижнів - без ефекту. Носове дихання утруднене. Над легеньми аускультативно дихання жорстке, сухі хрипи на видиху. ЧД - 20 на хвилину. Діяльність серця ритмічна. ЧСС - 82 на хвилину. АТ - 120/80мм рт.ст.

ФЗД помірні порушення вентиляційної здатності легень за обструктивним типом ОФВІ - 68%

Імунологічне дослідження IgG - 12,1г/л, IgE - 1250нг/мл, IgM - 1,4г/л, IgA - 1,8г/л

Цитологічне дослідження мокротиння кількість клітин -  $1,8 \cdot 10^9$ /л, АМ - 8, Пл кліт - 10, ЛФ - 22, НФ - 45, Е - 20, спіралі Куршмана, обривки псевдоміцелію гриба Посів мокротиння гриби роду *Candida albicans*  $10^4$  КОЕ/мл

Шкірні проби ДП241 +++, ДП606++, ПП +, Alternaria +++, *Candida albicans* ++ На фоні базисної терапії, що триває - беклазон 1500мкг/добу - хворому призначено лаферон інтраназально по 100 тис МО 3 рази на добу - 2 дні, потім інгаляційне по 300 тис МО через день - 8 днів, нізорал по 100мг 2 р/добу, настоянка ехінацеї по 20 крапель 2 р/добу

Після проведеного лікування стан поліпшився, напади ядухи припинилися Носове дихання поліпшилося Показники вентиляційної здатності легень у межах нормальних величин, ОФВІ - 93% Через місяць зроблено посів мокротиння виявлено *Candida albicans*  $10^3$  КОЕ/мл Дозу беклазону знижено до 750мг/добу Рекомендовано далі лаферон інтраназально по 100 тис МО 1 раз на три дні протягом 5 місяців

Лаферон, який використовується в комплексній терапії бронхіальної астми, має високу специфічну активність, не забруднений іншими цитокинами, має імуномодельючу дію, виражену активність щодо макрофагальної системи (підсилює фагоцитоз), а саме порушення цієї ланки неспецифічної резистентності організму закономірно виявляється при бронхіальній астмі

Розроблений спосіб є особливо важливим для лікування вірусіндукованої бронхіальної астми, а також при формуванні вірусно- бактеріальних асоціацій та інвазивного мікотичного процесу в респіраторному тракті, тому що лаферон підвищує активність ефекторних клітин імунної системи, головним чином Т- лімфоцитів і моноцитів/макрофагів Лаферон підсилює ефективність розпізнавання клітин- мішеней, інтенсивність їх зв'язування цитотоксичними ефекторами та фагоцитуючими клітинами, підвищує цитотоксичну

деструкцію клітини-мішені, рівень гуморальної імунної відповіді Цей препарат має протівірусну активність, індуючи в клітинах утворення 2-5 А-синтетази та протеїнази, МХ-білка тощо Підсилюється неспецифічна здатність макрофагів лізувати вірусінфіковані, грибові та бактеріальні клітини Разом зі стимуляцією фагоцитозу та активності природних кілерних клітин пригнічується гіперчутливість уповільненого типу, що є важливим для форм бронхіальної астми з притягненням ІV типу алергічних реакцій, через те, що науково патогенні гриби можуть сприяти розвитку усіх типів алергічних реакцій

Місцеве введення препарату є значно ефективнішим і дозволяє досягти стимуляції органоспецифічних субпопуляцій ефекторних клітин імунної системи з мінімальною витратою препарату

Використання цього способу лікування бронхіальної астми призводить до зменшення кількості нападів ядухи, скорочення терміну перебування хворих в умовах стаціонару на 2, 3 ліжко-дні та зниження доз використовуваних інгаляційних кортикостероїдів

Пропонований спосіб може бути використаний не тільки при вірусіндукованих загостреннях бронхіальної астми, а й попереджує ймовірність їх розвитку в разі своєчасного призначення при епізодах ГРВІ та в епідемічний період

Джерела інформації, прийняті до уваги

1 Чучалин А Г Бронхиальная астма, //Москва Медицина - 1997

2 Драннік Г Н Клінічна імунологія та алергологія Навчальний посібник - Одеса Астропринт, 1999,-604

3 Пат 20228083 Россия МКИ5 А61 В10/00 Андрюхин А К, Маринин В Ф, Кузнецов В П, Настюкова Е Т І-й Моск Мед Институт им И М Сеченова, НИИ эпидемиологии и микробиологии им Н Ф Гамалеи - № 4281701/63, Заявл 10 07 887, опубл 09 02 95г Бюл № 4

4 Ершов Ф И Система интерферона в норме и при патологии - М Медицина, 1996, 240 с

5 Ершов Ф И Антивирусные препараты - М Медицина, 1996 - 192 с