



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 77505

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 36/185

A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

1

(21) 20041008248  
(22) 11.10.2004  
(24) 15.12.2006  
(46) 15.12.2006, Бюл. №12, 2006р.  
(72) Корж Галина Зіновіївна, Островський Микола Миколайович  
(73) Корж Галина Зіновіївна  
(56) UA A 52404 16.12.2002  
UA A 57364 16.06.2003  
UA A 68250 15.07.2004  
(57) Спосіб лікування хронічного обструктивного бронхіту у хворих, інфікованих Chlamydia

2

pneumoniae, що включає застосування базових схем терапії з використанням антибіотиків, бронхолітиків, муколітиків та протизапальних препаратів, який **відрізняється** тим, що поряд з ними додатково призначається лікарський препарат природного походження протейфлазид, який приймають всередину краплями, нанесеними на цукор, 1-й тиждень - по 6 крапель 3 рази на добу; 2-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 3-й тиждень - по 8 крапель 3 рази на добу.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до пульмонології, і стосується лікування хронічного обструктивного бронхіту у хворих, інфікованих Chlamydia pneumoniae.

На сьогодні відомим є факт, що хронічний обструктивний бронхіт (головна складова хронічних обструктивних захворювань легень) - одне із найбільш поширених захворювань, максимально обтяжливе з точки зору інвалідності, смертності, витрат на лікування та реабілітацію як в Україні, так і в світі. Зокрема, за даними Ю.І. Феценка та співавторів (2003) у період останніх 10-ти років для хронічного бронхіту характерними є: захворюваність, яка складає 4-6% дорослої популяції; витрати на лікування - до 12% загальних витрат на медичну сферу [ВООЗ, 2002-2003 рр.]. Поширеність хронічних обструктивних бронхітів із 1982 року зросла на 48%; серед мешканців України захворюваність на дану недугу за різними даними складає від 2,72% до 13% [Ю.І. Феценко та співав., 2003]. Хронічні обструктивні захворювання легень є причиною смерті 25 із 100 тисяч чоловіків, серед жінок даний показник - дещо менший.

Значне збільшення росту захворюваності на хронічний обструктивний бронхіт пов'язують із порушенням загальних і локальних адаптаційно-захисних механізмів людини, погіршенням умов зовнішнього середовища, поширенням шкідливих звичок, зокрема куріння, та генерацією антибіоти-

корезистентності й поширенням атипичних штамів мікроорганізмів.

За даними ряду науковців [Мельник В.П., 2003; Чернушенко К.Ф., 2003; Феценко Ю.І., 2004] серед інфекційних агентів, які верифікуються при хронічному бронхіті, до 25-30% складає атипова флора, в тому числі у 12-15% хламідійна інфекція.

Активация та пекрсистенція хламідій пов'язується із дефектом роботи макрофагальних клітин, Т-лімфоцитів хелперів, дефіцитом ендогенних інтерферонів. Даний збудник тронний до клітин макрофагально-моноцитарного ряду, у яких він здатний до тривалої персистенції, при чому спостерігається феномен інгібіції їх апоптозу, на фоні активації Fas-залежного апоптозу Т-лімфоцитів. Така ситуація призводить до клітиннозалежної імуносупресії та збереження субпопуляції функціонально неповноцінних макрофагально-моноцитарних клітин як субстрату для прогресування розвитку і поширення хламідійної інфекції.

У зв'язку з цим зрозумілою є зацікавленість проблемою патогенетичних особливостей хронічних обструктивних бронхітів у осіб, інфікованих Chlamydia pneumoniae. Також постає необхідність вивчення причин, котрі призводять до прогресування та розвитку хронічного обструктивного бронхіту в умовах детекції хламідійної присутності. Значну роль у даній проблемі відіграє порушення у системах імунологічної резистентності, локально-

(13) C2

(11) 77505

(19) UA

му захисному бар'єрі слизових оболонок дихальних шляхів.

Проте, відомі способи лікування хронічного обструктивного бронхіту у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, не задовольняють ні потреби практичної охорони здоров'я, ні хворих, оскільки вони не забезпечують відновлення інтерферон-продукуючої функції антигенпрезентуючих клітин та альвеолярних макрофагів (ключової структури бронхоальвеолярного захисту), а також загальної імунологічної резистентності людини, які відіграють вирішальну роль у механізмах санації та елімінації хламідій з організму хворого.

Відомі способи корекції імунної відповіді при хронічному обструктивному бронхіті [Патент України №67947А, А61К31/00, затв. 15.07.2004р., Бюл. №7], не передбачають впливу на ряд патогенетичних ланок перебігу даної патології в умовах хламідійного інфікування. Водночас, відомий спосіб лікування урогенітальної хламідійної інфекції з використанням препарату протекфлазид [Патент України №52404А, А61К31/12, затв. 16.12.2002 р., Бюл. №12], який сприяє відновленню функції макрофагального ряду клітин та нормалізацію імунної відповіді хворих.

Проте вказаний спосіб, який передбачає використання вітчизняного лікарського препарату природного походження протекфлазиду, розрахований лише на лікування акушерсько-гінекологічної патології зумовленої *Chlamydia trachomatis*, зокрема загрози невиношування вагітності у II-III триместрах. Він не передбачає використання препарату протекфлазид при лікуванні хронічних обструктивних бронхітів у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*.

В основу винаходу - Спосіб лікування хронічного обструктивного у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae* - поставлено задачу створення нового більш вдосконаленого комплексного способу лікування хронічного обструктивного бронхіту у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, шляхом використання нового вітчизняного рослинного лікарського препарату протекфлазид, що дає можливість - забезпечити відновлення локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів, загальної імунологічної резистентності організму людини та, що є особливо важливим при хламідійній інфекції, активацію системи ендogenous інтерферонів.

Поставлена задача у запропонованому винаході вирішується тим, що комплекс лікування хронічного обструктивного бронхіту у осіб, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, доповнюється, згідно винаходу, додатковим (одночасно, ще й) використанням лікарського препарату природного походження протекфлазид, який приймають всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 6 крапель 3 рази на добу; 2-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 3-й тиждень - по 8 крапель 3 рази на добу.

Задача, поставлена у запропонованому винаході, вирішується за рахунок включення у комплекс лікування вітчизняного препарату рослинного походження (флаванойдні глікозиди з диких злаків *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis*

*epigeios* L.) - протекфлазид НВК "Екофарм", Київ, Україна.

Первинним ефектом дії препарату є здатність пригнічувати ДНК-полімеразу в клітинах інфікованих вірусами, наслідком чого є блокування реплікації вірусної ДНК та переривання ланцюгу розмноження вірусів. Проте, оскільки провідна роль у патогенезі хламідійної інфекції при хронічному обструктивному бронхіті відводиться клітинам із фагоцитарною активністю та Т-хелперним субпопуляціям, з наступним виходом на IFN- $\gamma$  та цитотоксичну дію NO, то нас насамперед цікавить властивість протекфлазиду, центробіжним механізмом дії спрямованим на систему ендogenous інтерферонів, відновлювати активність клітин макрофагального ряду з наступною модуляцією стану клітинного імунітету та запуску репаративно-регенераторних процесів. Препарат не виявляє токсичної дії під час прийому протягом 6 місяців експерименту і згідно з критерієм ЛД-50 за токсичністю належить до 4 класу небезпеки (більше 20000мг/кг), не має кумулятивних властивостей, не спричиняє алергізуючого, канцерогенного, ембріотоксичного та тератогенного ефектів.

Отже, внаслідок такого комплексного підходу, створено новий спосіб лікування хронічних обструктивних бронхітів у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, який забезпечує відновлення функції системи альвеолярних макрофагів та ендogenous інтерферонів, загальної імунологічної резистентності, локального захисного бар'єру слизових оболонок дихальних шляхів та сприяє кращій елімінації хламідій із організму.

Спосіб комплексного лікування хронічного обструктивного бронхіту, у хворих, інфікованих *Chlamydia pneumoniae*, доповнює схему базисної терапії хронічних обструктивних бронхітів, впровадження його зумовлює скорочення термінів госпіталізації, подовження фази ремісії хвороби, що покращує якість лікування хворих, а значить збільшує й тривалість життя пацієнтів.

Запропонований спосіб здійснювали таким чином. З урахуванням матеріалів наказу МОЗ України №499 від 28.10.2003 р. хворому призначали відповідну базову терапію: бронхолітики, муколітики, протизапальні середники, при необхідності - антибіотики, поряд з якими призначається комплексна терапія - лікування протекфлазидом. Лікарський препарат протекфлазид хворий приймає всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 6 крапель 3 рази на добу; 2-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 3-й тиждень - по 8 крапель 3 рази на добу.

Приклад 1. Хворий Д. 52р., діагноз: Хронічний гнійний обструктивний бронхіт. Фаза загострення. Перібронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ДН II ст. Хламідіоз.

При поступленні у крові - ШОЕ-18мм/год, лейкоцитоз з нейтрофільним зсувом вліво; поверхнево-активна фракція системи сурфактанту легень 6,52мкмоль/л. Рівень лізоциму сироватки крові 4,21мг/мл, рівень лізоциму бронхоальвеолярного вмісту - 5,56мг/мл, рівень IFN- $\gamma$  сироватки крові - 1,34пг/мл; рівень IFN- $\gamma$  бронхоальвеолярного

вмісту - 0,72пг/мл; інтерлейкінів 1-бета та 2 сироватки крові склав відповідно 74,2 пг/мл та 32,8пг/мл. Рентгенологічно визначається перібронхіальний та периваскулярний пневмосклероз, корені легень структурні, поширені; спірографічно - дихальна недостатність II-III ст., змішаний тип.

При обстеженні в стаціонарі методом ІФА [позитивні титри типоспецифічних антитіл до хламідій: по IgG - 1:64, по IgA - 1:32] верифіковано присутність *Chlamydia pneumoniae*.

На основі діагнозу проводилася терапія хворого у визначених дозах антибактеріальними, проти-запальними, бронхолітичними, муколітичними групами препаратів, а поряд з ними призначався протеклазид. Лікарський препарат протеклазид хворий приймав всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 6 крапель 3 рази на добу; 2-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 3-й тиждень - по 8 крапель 3 рази на добу.

На 21 добу від початку хвороби відмічається чітка позитивна динаміка: зменшилася задишка та кількість виділюваного харкотиння, яке набуло білого кольору, кашель турбує тільки вранці, нормалізувалася температура тіла. У крові ШОЕ - 12мм/год, нормалізація лейкоцитарної формули. Відновилося активність сурфактантної системи легень - 8,80мкмоль/л. Зросли рівні лізоциму сироватки крові до 8,17мг/мл та лізоциму бронхоальвеолярного вмісту - 9,43мг/мл, а також відновився вміст інтерлейкінів 1-бета та 2 сироватки крові склав відповідно 36,51пг/мл та 147,23пг/мл. Спостерігається компенсація рівнів IFN- $\gamma$  сироватки крові до 2,42пг/мл та бронхоальвеолярного вмісту до 1,42 пг/мл.

Рентгенологічно зберігаються ознаки незворотних перебронхіальних та перевазулярних склеротичних змін, проте в динаміці зменшилася поширеність коренів легень. Спірографічно зменшення дихальної недостатності до I ст. по змішаному типу. Алергічних реакцій та побічних ускладнень не спостерігалось.

Через 4 місяців від завершення лікування захворювання пацієнта перебуває у фазі ремісії. Хламідійну інфекцію методом ІФА та ПЛР не верифіковано.

Приклад 2. Хворий М. 57р., діагноз: Хронічний катаральний обструктивний бронхіт. Фаза загострення. Перібронхіальний пневмосклероз. Емфізема легень. ДН III ст. Хламідіоз.

При поступленні у крові - ШОЕ-17мм/год, лейкоцитоз з нейтрофілічним зсувом вліво; поверхне-

во-активна фракція системи сурфактанту легень 6,87мкмоль/л. Рівень лізоциму сироватки крові 4,53мг/мл, рівень лізоциму бронхоальвеолярного вмісту - 5,09мг/мл, рівень IFN- $\gamma$  сироватки крові - 1,51пг/мл; рівень IFN- $\gamma$  бронхоальвеолярного вмісту - 0,59пг/мл; інтерлейкінів 1-бета та 2 сироватки крові склав відповідно 80,1 пг/мл та 36,2пг/мл. Рентгенологічно визначається перібронхіальний та периваскулярний пневмосклероз, корені легень структурні, поширені; спірографічно - дихальна недостатність III ст., змішаний тип.

При обстеженні в стаціонарі методом ІФА позитивні титри типоспецифічних антитіл до хламідій: по IgG - 1:64, по IgA - 1:64 верифіковано присутність *Chlamydia pneumoniae*.

На основі діагнозу проводилася терапія хворого у визначених дозах протизапальними, бронхолітичними, муколітичними групами препаратів, а поряд з ними призначався протеклазид. Лікарський препарат протеклазид хворий приймав всередину краплями, нанесеними на цукор 1-й тиждень - по 6 крапель 3 рази на добу; 2-й тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу; 3-й тиждень - по 8 крапель 3 рази на добу.

На 21 добу від початку хвороби відмічається чітка позитивна динаміка: зменшилася задишка та кількість харкотиння, кашель не турбує, нормалізувалася температура тіла. У крові ШОЕ - 10мм/год, нормалізація лейкоцитарної формули. Відновилося активність сурфактантної системи легень - 8,96мкмоль/л. Зросли рівні лізоциму сироватки крові до 8,45мг/мл та лізоциму бронхоальвеолярного вмісту - 10,27мг/мл, а також відновився вміст інтерлейкінів 1-бета та 2 сироватки крові склав відповідно 38,43пг/мл та 153,74пг/мл. Спостерігається компенсація рівнів IFN- $\gamma$  сироватки крові до 2,31пг/мл та бронхоальвеолярного вмісту до 1,14пг/мл.

Рентгенологічно зберігаються ознаки незворотних перебронхіальних та перевазулярних склеротичних змін. Спірографічно зменшення дихальної недостатності до I ст. по змішаному типу. Алергічних реакцій та побічних ускладнень не спостерігалось.

Через 4 місяців від завершення лікування захворювання пацієнта перебуває у фазі ремісії. Хламідійну інфекцію методом ІФА та ПЛР не верифіковано.