



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47902 (13) A

(51) B A61K35/14, A61P31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОВТОРНИХ АНГІН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ

1

2

(21) 2001107172

(22) 22 10 2001

(24) 15 07 2002

(46) 15 07 2002, Бюл. № 7, 2002 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Соцька Яна
Анатоліївна, Шаповалова Ірина Олександрівна(73) Фролов Валерій Митрофанович, Соцька Яна
Анатоліївна, Шаповалова Ірина Олександрівна

(57) Спосіб лікування повторних ангін на тлі хронічного обструктивного бронхіту, що включає введення діетімолу, який **відрізняється** тим, що додатково хворим вводять індуктор інтерферогенезу циклоферон по 2 мл 12,5% розчину 1 раз на добу протягом 7 днів при середньотяжкому та протягом 10 днів при тяжкому перебігу ангіни

Винахід відноситься до медицини, а саме, до способів лікування інфекційних захворювань.

Актуальність винаходу пов'язана з високим рівнем захворюваності на ангіни на тлі загострення хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ), що пов'язане зі значним забрудненням навколишнього середовища, що несприятливо впливає на стан імунної системи, в тому числі місцевого імунітету піднебінних мигдаликів та бронхолегеневої системи.

Відомий спосіб лікування ангін на тлі ХОБ шляхом призначення антибактеріальних, бронхолітичних, антигістамінних та протизапальних засобів, фітопрепаратів, полівітамінів (Посібник з інфекційних хвороб / Під ред. Ю. В. Лобзіна -СПБ- Фоліант, 2000 -С 61-78).

Однак даний спосіб не достатньо ефективний та не забезпечує нормалізації метаболічних показників у хворих на ангіну на тлі ХОБ, у зв'язку з чим у низки хворих має місце тривалий перебіг хвороби, а також виникає ускладнення ангіни (паратонзиліт, паратонзиллярний абсцес).

Також відомий спосіб лікування повторних ангін на тлі ХОБ, який передбачає призначення додатково до етіотропної терапії вітчизняного комплексного препарату діетімола. Спосіб обраний як прототип (Фролов В. М., Соцька Я. А. Оцінка ефективності нового українського препарату "діетімол" в лікуванні ангін // Український медичний альманах - 2001 -Т. 4, №3 -С 168-170).

До недоліків прототипу відносяться збереження у частини хворих вторинного імунodefіцитного стану, що сприяє тривалому перебігу хвороби та нерідкому розвитку ускладнень.

Задачею винаходу є підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих на повторні ангіни на тлі ХОБ шляхом додаткового призначення індуктора ендogenous інтерферогенезу, в результаті чого досягається скорочення терміну лікування і зменшення числа ускладнень.

Зазначена задача полягає в тому, що хворим на повторну ангіну на тлі ХОБ при застосовуванні діетімола відповідно до способу-прототипу пропонується додатково призначати сучасний індуктор інтерферогенезу - циклоферон по 2мл 12,5% розчину 1 раз на добу протягом 7 - 10 днів у залежності від досягнутого ефекту.

Діетімол - комбінований препарат вітчизняного виробництва з протизапальною, анальгетичною та протизапальною дією. Діетімол дозволено до клінічного застосування для лікування запальних процесів застудної та алергічної етіології. Препарат зареєстрований у Фармкомтеті МОЗ України (реєстраційний номер препарату Р 96 17 11).

Циклоферон - синтетичний індуктор ендogenous інтерферону з імуномодуючими та протизапальними властивостями. При лікуванні хворих на повторні ангіни на тлі ХОБ циклоферон раніше не використовувався. Патогенетичною основою запропонованого способу лікування є вперше встановлена авторами заяви закономірність, яка полягає у суматі та взаємному потенціюванні ефективності цих обох препаратів (діетімола та циклоферону) відносно протизапальної та проти-алергічної дії.

Спосіб здійснюється таким чином: хворому на повторну ангіну на тлі ХОБ призначаються лікувальні препарати стосовно способу-прототипу -

(19) UA (11) 47902 (13) A

антибактеріальні, бронхолітики, полівітаміни та діетимол і додатково - циклоферон 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2,0 мл 1 раз на добу при середньотяжкому перебігу 7 днів, при тяжкому перебігу - протягом 10 днів

Для встановлення ефективності запропонованого способу лікування хворих на повторну ангину на тлі ХОБ, нами було обстежено дві групи хворих, які були рандомізовані за статтю, віком та тяжкістю клінічних проявів, термінів надходження до інфекційного стаціонару - основна (84 осіб), яка отримувала лікування запропонованим способом, та група співставлення (86 осіб), які лікувалися відповідно способу-прототипу

Як в основній, так і в групі співставлення переважали особи молодого віку (18 - 42 років). Лікування починалося в обох групах одразу після встановлення діагнозу повторної ангини на тлі ХОБ. Середньотяжкий перебіг захворювання в основній групі був у 62 осіб (72,4%), тяжкий - у 24 (27,6%). В групі співставлення тяжкий перебіг повторної ангини на тлі ХОБ був у 22 (25,7%) та середньотяжкий - у 62 (74,3%) хворих

Проведення клінічного обстеження в динаміці дозволило встановити, що в основній групі хворих суттєво скорочується тривалість збереження лихоманки на $2,7 \pm 0,1$ днів у порівнянні з групою співставлення ($P < 0,05$), пперемії та набряку під-

небінних мигдаликів - на $3,9 \pm 0,1$ днів ($P < 0,05$), збереження на них нальотів при лакунарній формі ангини - на $2,8 \pm 0,06$ днів ($P < 0,05$), збільшення та болісність кутошелепних лімфатичних вузлів - на $3,9 \pm 0,1$ днів ($P < 0,05$). Крім того, в основній групі хворих, яка одержувала лікування відповідно до запропонованого способу, частота розвитку запальних ускладнень, а також загострень ХОБ також суттєво скорочувалася. Так, паратонзиліт і паратонзиллярний абсцес виникли у 13 (10,9%) хворих групи співставлення та 6 (5,04%) пацієнтів основної групи (табл. 1)

Таким чином, при запропонованому способі лікування частота ускладнень у хворих на повторні ангини на тлі ХОБ нижче в 2,2 рази, ніж у хворих групи співставлення. Показово, також, що відповідно до цього способу лікування суттєво скорочувалася частота розвитку астеничного синдрому у періоді реконвалесценції (слабкість, зниження працездатності, підвищеної втоми) відмічено у 7 (6,02%) хворих з тяжким перебігом ангини в перші дні періоду реконвалесценції. В групі співставлення у 18 хворих (15,1%), які перенесли ангину, а водночас й загострення ХОБ (частіше після тяжкого перебігу ангини), зберігалася в періоді реконвалесценції чітко виражена астено-вегетативна симптоматика

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у хворих на повторну ангину та ХОБ в залежності від способу лікування ($M \pm m$)

	Групи хворих на повторні ангини на тлі ХОБ		
	основна (n = 86)	співставлення (n = 84)	P
Скорочення тривалості збереження симптомів (в днях)			
- лихоманки	$2,1 \pm 0,1$	$2,7 \pm 0,1$	$<0,05$
- слабкості	$2,4 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	$<0,05$
- нездужання	$2,4 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	$<0,05$
- підвищена втома	$2,4 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$	$<0,05$
- пперемія мигдаликів	$3,1 \pm 0,12$	$3,9 \pm 0,1$	$<0,05$
- набряка мигдаликів	$3,1 \pm 0,12$	$3,9 \pm 0,1$	$<0,05$
- нальотів в лакунах	$2,1 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,06$	$<0,05$
- лімфаденіту	$3,4 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1$	$<0,05$
- частота запальних ускладнень, %	$7,2 \pm 2$	$3,6 \pm 1,1$	$<0,05$

Примітка. Р - вірогідність різниць між основною групою та групою співставлення в одній з строки обстеження

Для аналізу деяких механізмів патогенетичної дії запропонованого способу лікування повторних ангин на тлі ХОБ були вивчені показники «середніх молекул» (СМ) у обстежених хворих, які характе-

ризують вираженість синдрому ендогенної інтоксикації. В гострому періоді захворювання в обох групах обстежених хворих рівень СМ був суттєво підвищений, при цьому вірогідних різниць між групами не було, що свідчило про однакову вираженість синдрому метаболічної інтоксикації (СМІ) до моменту початку лікування (табл. 2)

Таблиця 2

Рівень СМ у обстежених хворих на повторні ангини на тлі ХОБ при існуючому та запропонованому способах лікування ($M \pm m$)

Рівень СМ, г/л	Групи хворих на повторні ангини на тлі ХОБ			
	основна (n=86)	співставлення (n=84)	P ₁	P ₂
До лікування	$3,65 \pm 0,12$	$3,69 \pm 0,18$	$<0,05$	$>0,01$
На 3-ю доба	$2,41 \pm 0,14$	$2,05 \pm 0,12$	$<0,05$	$<0,05$
Перед випискою (7 - 10 доба)	$0,81 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,08$	$>0,01$	$<0,001$
Норма	$0,52 \pm 0,09$ г/л			

Примітка P_1 - обчислення між показниками основної групи і групи співставлення, P_2 - між показниками основної групи і нормою

В основній групі пацієнтів, що одержували лікування відповідно до запропонованого способу, вже на 3-й день лікування рівень СМ знижувався в середньому в 1,8 рази, тоді як в групі співставлення - лише в 1,2 рази

Клінічна ефективність запропонованого способу лікування хворих на повторні ангіни на тлі ХОБ може бути підтверджена даними клінічними прикладами

Приклад 1

Хворий Д., 23 років, студент, захворів на повторну ангіну 5.07.1998р. Поступив до спеціалізованого інфекційного стаціонару на 2-й день хвороби зі скаргами на слабкість, нездужання, біль у горлі, яка посилювалася при ковтанні. Захворівання пов'язує з переохолодженням. Із анамнезу відомо, що хворий протягом 5 років знаходиться під диспансерним наглядом з діагнозом Хронічний обструктивний бронхит. Два місяці тому перенесла лакуарну ангіну легкого ступеня

При надходженні до відділення загальний стан хворого середньої тяжкості. Температура тіла $38,6^{\circ}\text{C}$. Відмічається помірна тахікардія (до 100 уд/хв), піднебінні мигдалики гіпертрофічні, відмічається їх гіперемія та набряк, в лакунах гнійні нальоти. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені, болісні при пальпації. В легенях жорстке дихання, сухі розсіяні хрипи. Живіт при пальпації м'який, безболісний.

Аналіз крові клінічний: $E_r - 3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, $Hb - 112 \text{ г/л}$, $L - 12,2 \times 10^9/\text{л}$, $e - 2\%$, $p - 9\%$, $c - 62\%$, $л - 21\%$, $m - 6\%$, $\text{ШОЕ} - 18 \text{ мм/год}$. Бактеріологічний посів із зіву й носу на дифтерію - негативний, в посівах у виділеннях лакун багатий ріст *Str pyogenes*. Рівень СМ в крові - $1,9 \text{ г/л}$.

Клінічний діагноз: Лакуарна ангіна, середньої тяжкості, повторна. Хронічний обструктивний бронхит.

Хворому призначено лікування режим постільний, стіл № 13, ципрофлоксацин 250мг двічі на добу на протягом 8 днів, діетмол по 1 табл тричі на день. Відповідно до пропонуємого способу лікування хворих на повторну ангіну на тлі ХОБ хворому додатково до лікування відповідно до способу-прототипу було призначено циклоферон 12,5% по 2,0мл один раз на добу протягом семи діб.

Під впливом проводимого лікування у хворого відмічалась нормалізація температури тіла на другу добу, місцеві симптоми ангіни ліквідувалися на 3 добу, гнійних ускладнень не відмічено, загострення ХОБ не відбулося. Рівень СМ $0,4 \text{ г/л}$. Хворий виписаний на 8 добу від початку лікування в задовільному стані клінічно видужаний. Як свідчить даний клінічний приклад, використання запропонованого способу дозволило отримати позитивний ефект, який проявлявся у швидкому одужанні хворого, нормалізації рівня "середніх молекул" вже на 3-ю добу лікування. Диспансерне спостереження протягом 1,5 років дозволило відмітити стійке досягнення клінічного ефекту. Рецидивів ангіни та загострень ХОБ не було відмічено. Загальний стан пацієнта задовільний.

Приклад 2

Хворий Д., 39 років, інженер, вступив до стаціонару на другу добу хвороби із скаргами на високу лихоманку, загальну слабкість, поєднувану з відсутністю апетиту, головний біль, болі у горлі, які посилювалися при ковтанні. З анамнезу відомо, що раніше перехворів на ангіну три місяці тому, теперішню хворобу пов'язує із застосуванням холодної води. Протягом п'яти років страждає на хронічний обструктивний бронхит.

Стан при надходженні тяжкий, температура тіла $38,8^{\circ}\text{C}$, пульс 120 уд/хв, зниженої напруги. Шкіра обличчя гіперемована, губи сухі, у легенях жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи, тони серця помірно приглушені. Живіт при пальпації м'який, безболісний. При відкритті рота відмічається болісність. Зів гіперемований, набряк піднебінних мигдаликів, збільшені у розмірах, змикаються, зачінають собою простір зіву, в лакунах - гнійні нальоти біло-сірого кольору. Підщелепні лімфатичні вузли збільшені до 2-3 см, дуже болісні при пальпації. В легенях жорстке дихання, сухі розсіяні хрипи.

Аналіз крові клінічний: $E_r - 3,4 \times 10^{12}/\text{л}$, $Hb - 110 \text{ г/л}$, $L - 12,8 \times 10^9/\text{л}$, $e - 2\%$, $p - 8\%$, $c - 63\%$, $л - 20\%$, $m - 7\%$, $\text{ШОЕ} - 20 \text{ мм/год}$. Бактеріологічний посів із зіву й носу на дифтерію - негативний, в посівах у виділеннях лакун багатий ріст *Str pyogenes*. Рівень СМ в крові - $2,5 \text{ г/л}$.

Клінічний діагноз: Двобічна лакуарна ангіна, повторна, тяжкий перебіг. Хронічний обструктивний бронхит в стадії нестійкої ремісії.

З урахуванням тяжкості перебігу та чутливості виділених штамів збудника до антибактеріальних препаратів, хворому призначено лікування: ампіцилін по 6,0г на добу внутрішньом'язово та гентаміцин 80мг тричі на добу внутрішньом'язово, діетмол по 1 табл тричі на добу, детоксикуюча терапія: глюкозо-соп'яові розчини внутрішньовенно крапельно, аскорбінова кислота, одноразово вводили реополіглокін, сечогінні засоби - з метою форсованого діурезу, УВЧ на область підщелепних вузлів № 4. Відповідно до пропонуємого способу лікування хворих на повторну ангіну на тлі ХОБ хворому додатково до лікування відповідно до способу-прототипу було призначено циклоферон 12,5% по 2,0мл один раз на добу протягом десяти днів.

Під впливом проводимого лікування стан хворого почав поліпшуватися на третю добу, температура тіла знизилась до субфебрилітету і нормалізувалась повністю на четверту добу. Місцеві запальні симптоми ангіни ліквідувалися на четверту добу від початку лікування. Нормалізувались показники гемограми, рівень СМ склав $0,63 \text{ г/л}$, що було в межах норми.

Хворий виписаний з стаціонару на 10-у добу від початку лікування, клінічно здоровий, у задовільному стані при відсутності скарг. Як свідчить даний клінічний приклад, включення до комплексної терапії відповідно до пропонуємого способу лікування повторних ангіг тяжкого ступеня тяжкості циклоферону дозволило отримати позитивний ефект, який проявлявся у швидкому одужанні хворого, нормалізації рівня "середніх молекул" вже на 4-у добу лікування. Диспансерне спостереження

протягом 2-х років дозволило відмітити стійке досягнення клінічного ефекту. Рецидивів ангіни та загострень ХОБ не було відмічено. Загальний стан пацієнта задовільний.

Пропонуємий засіб сприяє вірогідному зниженню ліжко-днів при лікуванні повторних ангін на тлі ХОБ, частоти розвитку гнійно-запальних ускладнень (паратонзиліта, паратонзиллярного абсцеса)

у порівнянні з способом-прототипом. Пропонуємий спосіб характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на комбінацію діетімопу та циклоферону. Спосіб не вимагає дорогокоштовних препаратів, економічно корисний і може широко використовуватися в клінічній практиці інфекційних відділень та лікарень, а також в амбулаторно-поліклінічних умовах.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий компет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71