



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49320 (13) A

(51) B A61K31/00, A61K38/21, A61P31/12,
A61P37/02МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПНЕВМОЦИСТОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ

1

2

(21) 2001107400

(22) 31 10 2001

(24) 16 09 2002

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Феценко Юрій Іванович, Рекалова Олена
Михайлівна(73) ІНСТИТУТ ФІЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ.
Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування пневмоцистозу у хворих на

хронічний бронхіт, який полягає у тому, що на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування призначають лікарський засіб у вигляді інгаляцій, який відрізняється тим, що препарат "Лаферон" призначають у вигляді інгаляцій у межах разової середньотерапевтичної дози 1 раз на добу протягом 5 днів і додатково, внутрішньом'язово, у межах разової середньотерапевтичної дози 1 раз на добу в перший та восьмий день курсу лікування

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме - пульмонології, терапії, і може бути використаний для лікування пневмоцистозу у хворих на хронічний бронхіт

Відомий спосіб лікування пневмоцистозу у хворих на хронічний бронхіт шляхом застосування інгаляцій препарату "Метронідазол" у дозі 7,5 мг/кг двічі на день протягом 10 днів на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування з метою знищення *Pneumocystis carinii* (пневмоцист) у харкотинні хворих (див ВІС-інфекція і СПІД-асоціюємує захворювання / А.Я. Лысенко, М.Х. Турьянов, М.В. Лавдовская, В.М. Подольский М, ТОО "Рарочь", 1996 - 624с)

Проте застосування цього способу обмежено у зв'язку з його низькою ефективністю та частими проявами токсичних явищ (сухість і неприємний смак у роті, нудота, блювота, головний біль, кропивниця, сверблячка та ін.), що є недоліками методу і затрудняє його застосування

В основу винаходу поставлено завдання удосконалити спосіб лікування пневмоцистозу у хворих на хронічний бронхіт, в якому шляхом інгаляцій препарату "Лаферон", взятого у межах разової середньотерапевтичної дози, а також додаткового внутрішньом'язового його призначення на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування, досягається знищення пневмоцист у харкотинні хворих шляхом активації механізмів імунного захисту організму при відсутності проявів токсичної дії

Поставлене завдання вирішується тим, що у

способі лікування пневмоцистозу у хворих на хронічний бронхіт, який полягає у тому, що на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування призначають лікарський засіб у вигляді інгаляцій, згідно з винаходом, препарат "Лаферон" призначають у вигляді інгаляцій у межах разової середньотерапевтичної дози 1 раз на добу протягом 5 днів і додатково, внутрішньом'язово, у межах разової середньотерапевтичної дози 1 раз на добу в перший та восьмий день курсу лікування

Відомо, що при хронічному бронхіті спостерігається недостатність системи фагоцитів [Див Изменение иммунологической реактивности под влиянием Чернобыльской катастрофы у больных хроническим бронхитом и здоровых жителей Киева (15 лет наблюдения) // Ю.И. Феценко, Е.М. Рекалова, Е.Ф. Чернушенко и др / Укр мед часопис-1999 -N4 - С 116-118], яка поглиблюється при пневмоцистозі, коли пневмоцисти, що розмножуються в дихальних шляхах, посилюють дисфункцію альвеолярних макрофагів (див ВІС-інфекція і СПІД-асоціюємує захворювання / А.Я. Лысенко, М.Х. Турьянов, М.В. Лавдовская, В.М. Подольский - М, 1996 - 624с)

З іншого боку, пневмоцисти руйнуються саме альвеолярними макрофагами (Див Walzer P.D. Immunological Features of *Pneumocystis carinii* Infection in Humans // Clin Diagn Lab Immunol - 1999 - N6 - P 149-155), у зв'язку з чим повноцінне їх знищення можливо лише при достатньому рівні активності фагоцитів

Лаферон, який відноситься до рекомбінантних

(13) A

(11) 49320

(19) UA

людських інтерферонів, підвищує активність фагоцитів (лізис і перетравлювання патогенних мікроорганізмів) [див Воронцова А.Л. Фармакологічні властивості інтерферона // Лаферон в лікуванні онкологічних та інфекційних захворювань. Методичні основи клінічного застосування лаферону (рекомбінантного альфа-2в-інтерферону). Матер. наук.-практ. конф. м. Рівне, 1996 - С.3-9, Ершов Ф.И. Система інтерферона в нормі і при патології - М., Медицина, 1996 - 240с.]

Інгаляційне введення Лаферону забезпечує максимальний контакт препарату з альвеолярними макрофагами, а парентеральне (внутрішньом'язове) його призначення - ефективний вплив на фагоцити крові, які нерозривно пов'язані із системою альвеолярних макрофагів. Щоб запобігти розвитку рефракторності ефекторних клітин до дії інтерферону, системне (внутрішньом'язове) введення препарату проводилось переривчасто, з інтервалами в кілька днів - в перший та восьмий день курсу лікування.

Здійснення курсу загальноприйнятого комплексного лікування (із застосуванням бронхолітичних, муколітичних, кортикостероїдних препаратів, антибіотиків) сприяє поліпшенню повітряпрохідності бронхів, знищенню значної кількості харкотиння і забезпечує найкращий контакт Лаферону з імунними клітинами.

Проведеними дослідженнями встановлено, що застосування інгаляцій препарату "Лаферон", взятого у межах разової середньотерапевтичної дози, 1 раз на добу протягом 5 днів на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування хворих на хронічний бронхіт із пневмоцистозом, і додатково, внутрішньом'язово, у межах разової середньотерапевтичної дози, 1 раз на добу в перший та восьмий день курсу лікування - є достатнім для знищення пневмоцист у харкотинні без розвитку побічних ефектів за рахунок підвищення активності фагоцитуючих клітин крові, а саме - поглинальної здатності нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові, яку характеризує показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів.

Спосіб здійснюють наступним чином:

Хворому на хронічний бронхіт, в харкотинні якого визначена присутність пневмоцист, на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування призначають щоденно протягом 5 днів 1 раз на добу інгаляції препарату "Лаферон" на дистильованій воді у межах разової середньотерапевтичної дози і додатково, внутрішньом'язове його введення у межах разової середньотерапевтичної дози 1 раз на добу в перший та восьмий день курсу лікування.

Розчин Лаферону для інгаляцій готують відповідно інструкції у флакон з 100тис. МО Лаферону додають 5мл дистильованої води, струшують 3-5с при кімнатній температурі й використовують безпосередньо після виготовлення. Приготовлений розчин заливають в ультразвуковий інгалятор. Інгаляцію препарату проводять по загальноприйнятій методиці 1 раз на добу протягом 5 днів.

Розчин Лаферону для внутрішньом'язових уведень готують відповідно інструкції у флакон з 1млн. МО Лаферону додають 2мл дистильованої

води, струшують 3-5с при кімнатній температурі й використовують безпосередньо після виготовлення. Ін'єкцію здійснюють 1 раз на добу в перший та восьмий день курсу лікування, що пропонується.

До початку курсу лікування та після його закінчення призводили мікроскопічний аналіз харкотиння на наявність пневмоцист. Для його здійснення мазки харкотиння фарбувались 1% розчином толуїдинового синього з наступною їх мікроскопією й підрахуванням пневмоцист в стадії трофозоїтів (див Пневмоцистоз і його профілактика. Временные метод, рекомендации/ Е.П. Ковалева, В.А. Рябцева, И.П. Иваненко и др. - М., 1986 - 16с).

З метою імунологічного обстеження у хворого на хронічний бронхіт до початку курсу лікування та після його закінчення призводили забір венозної крові, в якій визначалась поглинальна здатність нейтрофільних гранулоцитів крові за методом Потапової С.Г., 1977, у модифікації К.Ф. Чернушенко та співавторів, 1986 (див Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Метод, рекомендации /КНИИФП, Киев, 1988 - 18с.), шляхом визначення показника фагоцитозу (ПФ), тобто відсотку клітин, які поглинають частинки латексу під час 60-хвилинної інкубації при температурі 37°C у вологій атмосфері.

Наводимо конкретні приклади здійснення способу.

Приклад 1 (за способом-прототипом)

Хвора В.К., 64 років (історія хвороби №1734), знаходилась на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні клінічної лікарні нафтопереробної промисловості з 07.12.98 по 28.12.99 із діагнозом хронічний обструктивний бронхіт, фаза загострення, емфізема, дифузний пневмосклероз, дихальна недостатність (ДН) 2 ступеню, пневмоцистоз.

До початку курсу лікування в харкотинні хворої визначалось 22 пневмоцисти у препараті.

На тлі загальноприйнятого курсу лікування з використанням кортикостероїдних гормонів, відсмоктуючих, спазмолітичних засобів був призначений курс інгаляцій препарату "Метронідазол" в дозі 7,5мг/кг двічі на день протягом 10 днів.

Однак на третій день прийому ліків під час інгаляції хвора відмітила виникнення утруднення дихання, що свідчило про посилення у хворої під впливом препарату, що інгалювався, бронхообструктивного синдрому, у зв'язку з чим прийом препарату було припинено.

Показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів крові хворої до лікування складав 52,0%, а після курсу лікування спостерігалось навіть його зниження до 39,0%, що свідчить про відсутність поліпшення функціональної активності (поглинальної здатності) нейтрофільних гранулоцитів крові.

Клінічна ремісія хронічного обструктивного бронхіту завдяки проведенню комплексного лікування була досягнута через 18 днів. Однак хвора залишилась носієм пневмоцист, і після закінчення курсу лікування пневмоцисти залишились у харкотинні (10 трофозоїтів в препараті).

Приклад 2 (за способом, що заявляється)

Хворий І.Ч., 51 років (історія хвороби №389),

знаходився на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні клінічної лікарні нафтопереробної промисловості з 11.03.99 по 29.03.99 із діагнозом хронічний обструктивний бронхіт, фаза загострення, емфізема, дихальна недостатність (ДН) 1-2 ступеню, пневмоцистоз.

До початку курсу лікування, що пропонується, при мікроскопічному аналізі харкотиння хворого зміст пневмоцист складав 40 трофозoitів в препараті.

На тлі загальноприйнятого курсу лікування з використанням кортикостероїдних гормонів, відсмоктуючих, спазмолітичних засобів за способом, що пропонується, був призначений курс інгаляцій Лаферону по 100 тис. МО, що у межах разової середньотерапевтичної дози, 1 раз на добу протягом 5 днів, а також 2 внутрішньом'язових ін'єкцій Лаферону по 1 мл МО, що у межах разової середньотерапевтичної дози, 1 раз на добу в перший та восьмий день курсу лікування.

Показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів крові хворого до лікування складав 13,0%, а після курсу лікування, що пропонується, спостерігалось його підвищення до 56,0%, що свідчить про поліпшення функціональної активності (поглинальної здатності) нейтрофільних гранулоцитів крові.

Після курсу лікування за способом, що пропонується, на тлі загальноприйнятої терапії пневмоцисти не визначались в харкотинні. Токсичні явища не спостерігались.

Наприкінці лікування під впливом проведеної комплексної терапії стан хворого значно покращився.

Приклад 3 (за способом, що заявляється)

Хворий А.П., 45 років (історія хвороби №13), знаходився на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні клінічної лікарні нафтопереробної промисловості з 05.01.99 по 01.02.99 із діагнозом хронічний обструктивний бронхіт, фаза загострення, (ДН) 1 ступеню, пневмоцистоз.

При мікроскопічному аналізі харкотиння хворого до початку курсу лікування, що пропонується, в препараті було відмічено 40 пневмоцист.

На тлі загальноприйнятого курсу лікування з використанням антибіотиків, відсмоктуючих, спазмолітичних засобів за способом, що пропонується, був призначений курс інгаляцій Лаферону по 100 тис. МО, що у межах разової середньотерапевтичної дози, 1 раз на добу протягом 5 днів, а також 2 внутрішньом'язових ін'єкцій Лаферону по 1 мл МО, що у межах разової середньотерапевтичної дози, 1 раз на добу в перший та восьмий день лікування.

Показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів крові хворого до лікування складав 23,0%, а після курсу лікування, що пропонується, спостерігалось його підвищення до 74,0%, що свідчить про поліпшення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові.

Після курсу лікування за способом, що пропонується, на тлі загальноприйнятої терапії пневмоци-

сти в харкотинні не визначались, токсичні явища протягом лікування не спостерігались.

Наприкінці лікування під впливом проведеної комплексної терапії стан хворого значно покращився.

Ефективність лікування за способом, що пропонується, була вивчена у 16 хворих на хронічний бронхіт із пневмоцистозом (основна група). Середній вік хворих складав $(39,0 \pm 4,4)$ років, середня давність захворювання - $(6,3 \pm 1,6)$ років. Контрольну групу складали 5 хворих на хронічний бронхіт з пневмоцистозом середнім віком - $(42,9 \pm 4,0)$ років, із середньою давністю захворювання $(7,3 \pm 1,5)$ років, отже обидві групи за складом хворих суттєво не відрізнялись.

Призначення інгаляцій Метронідазолу 7,5 мг/кг двічі на день протягом 10 днів за способом-прототипом 5 хворим контрольної групи призводило до посилення під час інгаляції явищ бронхообструкції у 2 хворих, що змушувало припинити інгаляцію, а ще 3 хворих відмовились від неї на 5 день лікування у зв'язку з неприємним смаком препарату. Тобто, прояви токсичної дії Метронідазолу у хворих на хронічний бронхіт із пневмоцистозом відзначались у 40 % пацієнтів, всі хворі відзначали незадовільну стерпність цієї процедури, що вело до дострокового припинення прийому препарату і різко обмежувало можливості застосування цього способу лікування.

Після проведення курсу інгаляцій і внутрішньом'язових ін'єкцій розчину Лаферону згідно зі способом, що пропонується, побічних реакцій у хворих основної групи не в означалось ні в одному випадку, а повне знищення пневмоцист в харкотинні після курсу інгаляцій спостерігалось у 11 хворих з 16 (у 69% випадків). В решті 31 % випадків кількість пневмоцист суттєво зменшалась (до 3 - 5 в препараті).

Показник фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих основної групи до лікування складав $(36,3 \pm 8,2)\%$, а після курсу лікування - $(61,7 \pm 3,8)\%$ ($p < 0,05$), що свідчить про поліпшення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів крові. В контрольній групі змінення цього показника не було вірогідним і складало до лікування $(46,4 \pm 8,7)\%$, а після курсу загальноприйнятого лікування - $(50,9 \pm 7,6)\%$.

Таким чином, інгаляційне і додаткове ін'єкційне введення розчину Лаферону у межах разової середньотерапевтичної дози на тлі курсу загальноприйнятого комплексного лікування призводить до вираженого терапевтичного ефекту (знищення пневмоцист у 69% випадків) у хворих на хронічний бронхіт із пневмоцистозом без проявів токсичної дії за рахунок імуномодуючого ефекту.

Спосіб є простим, доступним і може знайти широке застосування в пульмонологічних та терапевтичних відділеннях і амбулаторіях при лікуванні хворих на хронічний бронхіт із пневмоцистозом.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71