



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57370 (13) A

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ У ДОРОСЛИХ

1

2

(21) 2002097292

(22) 09 09 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Напрасніков
Сергій Миколайович, Соцька Яна Анатоліївна, Ко-
ротін Юрій Леонідович(73) Фролов Валерій Митрофанович, Напрасніков
Сергій Миколайович, Соцька Яна Анатоліївна, Ко-
ротін Юрій Леонідович

(57) 1 Спосіб профілактики загострень хронічного

тонзиліту у дорослих, що включає введення
амінону, який відрізняється тим, що додатково
вводять новий імуноактивний препарат рослинно-
го походження протекфлазид2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що про-
текфлазид вводять усередину за схемою: перший
тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу усередину,
другий тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу,
третій та четвертий тижні - по 8 крапель 3 рази на
добу, п'ятий тиждень - по 5 крапель 3 рази на до-
бу

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до отоларингології.

Актуальність проблеми винаходу пов'язана зі значним рівнем розповсюдженості в сучасних умовах хронічних захворювань ЛОР-органів, поперед всього - хронічного тонзиліту (ХТ) та недостатньою ефективністю існуючих способів його лікування та профілактики. Оскільки на ХТ хворіють особи молодого, найбільш працездатного віку, проблема профілактики цього захворювання має як медичне, так і суттєве соціальне значення.

Існує спосіб профілактики загострень ХТ шляхом повторних проведення промивань лакун піднебінних мигдаликів розчинами антисептиків, а саме фурациліну (1:5000) або етакридину (1:5000) протягом 12 - 15 діб поспіль з подальшим змазуванням лакун мигдаликів розчином Люголя, причому профілактичні курси повторюють через 2 - 3 місяця (Справочник практического врача / Под ред. А. И. Воробьева — М. Баян, 1992 — С. 545).

Однак клінічний досвід свідчить, що цей спосіб не завжди дозволяє отримати достатньо позитивні результати профілактики загострень ХТ. Крім того, він потребує щоденного проведення процедури безпосередньо лікарем-отоларингологом, що не дозволяє проводити масову профілактику загострень хворим на ХТ. Тому запропоновано проведення біцилінопрофілактики загострень ХТ шляхом введення в періоди значних змін кліматичних умов - по весні та восени препаратів біциліну-3 або біциліну-5 протягом 1 - 2 місяців (Попа В. А. Хронический тонзиллит — Кишенев. Штица, 1984 — С. 230 - 236). Однак при цьому спосіб профілактики загострень ХТ у хворих зберігаються

суттєві порушення з боку імунної системи, тому після завершення курсу біцилінопрофілактики в них знову можуть виникати загострення ХТ. Крім того, у частини хворих повторне ведення біциліну сприяє розвитку алергічних реакцій на антибіотики пеніцилінового ряду. Тому цей спосіб у теперішній час вже практично не використовують.

Виходячи з вивчення патогенезу ХТ як імунодефіцитного стану, був запропонований спосіб профілактики ХТ шляхом проведення повторних курсів імунореабілітації при системному та місцевому введенні імуноактивних препаратів, зокрема тимогену (Заболотний Д. И., Мельников О. Ф. Теоретические аспекты патогенеза и терапии хронического тонзиллита — Киев. Здоров'я, 1999 — С. 91 - 100).

Однак недоліками цього способу є потреба місцевого введення імуноактивних препаратів у піднебінні мигдалики, що потребує безпосереднього проведення цієї процедури лікарем-отоларингологом. Тому цей спосіб також не може поширено використовуватися.

Відомий також спосіб профілактики загострень ХТ шляхом введення препарату "Тонзилотрен", який володіє протизапальними та імуностимулюючими властивостями. Цей препарат призначають по 1 - 2 таблетки 3 рази на день протягом 6 - 8 тижнів на курс, всього 2 - 3 курси профілактики протягом 1 року (Анотація на препарат "Тонзилотрен", реєстраційне свідоцтво МОЗ України №П-0740 від 08.12.1995). Однак клінічний досвід показав, що у частини хворих цей препарат викликає шкірні алергічні реакції, що, ймовірно, пов'язано з наявністю в його складі біхромату калію та йодиду

(13) A

(11) 57370

(19) UA

ртупі. Крім того, це імпортований препарат з Німеччини, який за своєю ціною не завжди доступний для хворих.

Існує також спосіб профілактики загострень ХТ шляхом загрози розвитку загострення вітчизняного препарату амізону по 0,25г (1 таблетка) 1 раз на день протягом 7 - 10 днів поспіль, а потім по 1 таблетці (0,25г) 2 рази на тиждень ще протягом 4 - 6 тижнів, всього на курс профілактики 3,75 - 5,5г (Амизон применение нового украинского препарата в лечении и профилактики инфекционных болезней. Метод, рекоменд для практич врачей / Под ред А Ф Фролова и В М Фролова — Киев, 2000 — С 34 - 36). Цей спосіб профілактики загострень ХТ найбільш ефективний з існуючих і тому обрано в якості прототипу.

До недоліків прототипу відносяться те, що в деяких випадках існуючий спосіб-прототип не забезпечує повністю нормалізацію імунологічних показників, і тому в окремих випадках після проведення профілактичного курсу можливе виникнення загострень ХТ.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу профілактики загострень ХТ у дорослих, а саме зниження ймовірності виникнення загострень шляхом додаткового введення нового вітчизняного препарату рослинного походження - протефлазиду.

Наша пропозиція базується на вперше встановленій нами залежності, яка полягає в тому, що сумісне введення хворим амізону та протефлазиду виявляє взаємну потенціюючу дію на імунологічні показники у хворих на ХТ у плані нормалізації як клінічної, так і гуморальної ланки імунологічної відповіді, а в клінічному плані суттєво зменшує ймовірність розвитку загострень ХТ.

Запропонований спосіб здійснюється таким чином. Хворому на ХТ, у якого встановлений високий рівень розвитку загострення ХТ, вводять амизон усередину по 0,25г (1 таблетка) 1 раз на день протягом 7 - 10 днів поспіль, а потім по 0,25г 2 рази на тиждень ще протягом 4 - 6 тижнів та додатково протефлазид за схемою: перший тиждень по 5 крапель 3 рази на добу усередину, другий тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу, третій та четвертий тижні - по 8 крапель 3 рази на добу, п'ятий тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу. Вказана схема введення протефлазиду встановлена нами на підставі даних про динаміку імунологічних показників.

зників і тому є оптимальною.

При розробці запропонованого способу профілактики загострень ХТ нами було обстежено дві групи хворих на ХТ: перша (85 осіб, в тому числі 38 чоловіків та 47 жінок) та друга (88 осіб, в тому числі 40 чоловіків та 48 жінок). Вік обстежених в обох групах був від 18 до 38 років, тривалість захворювання на ХТ - від 3 до 8 років. Обидві групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю хворих, тривалістю захворювання та частотою розвитку загострень ХТ.

Було проведено клініко-лабораторне обстеження хворих обох груп у період проведення профілактичного курсу - в першій групі відповідно запропонованому способу, в другій групі - способу-прототипу, а потім шляхом диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення профілактичного курсу. При клінічному обстеженні було встановлено, що запропонований спосіб сприяє прискоренню ліквідації деяких ознак ХТ, які свідчать про можливість загострення патологічного процесу у піднебінних мигдаликах, а саме тривалості збереження гнійних пробок у лакунах мигдаликів - у середньому на $5,7 \pm 0,3$ дні (в 1,9 рази), збільшення підщелепних лімфатичних вузлів - на $5,9 \pm 0,25$ дні (в 2 рази), болісності збільшених лімфовузлів при пальпації - на $6,4 \pm 0,3$ дні (в 2,1 рази), розпушеності піднебінних мигдаликів - на $10,3 \pm 0,8$ дні (в 1,7 рази), збереження субфебрилітету - на $7,3 \pm 0,3$ дні (в 2,4 рази), тобто при використанні запропонованого способу профілактики суттєво швидше зникали деякі клінічні ознаки загрози розвитку загострення ХТ (таблиця 1). Показово, що при диспансерному обстеженні протягом 1 року встановлено, що в першій групі, в якій профілактика здійснювалась за допомогою запропонованого способу, відмічено загострення ХТ лише у 1 хворого тобто в 1,2% випадків, тоді як серед пацієнтів другої групи у 5 хворих (5,7% випадків), тобто в 4,75 рази частіше (див. таблицю 1).

Отже, отримані дані свідчать, що запропонований спосіб профілактики загострень ХТ має суттєві переваги відносно існуючого, оскільки він сприяє прискоренню ліквідації клінічних ознак, які свідчать про можливість розвитку загострень ХТ, і в той же час за даними диспансерного нагляду обумовлюють зниження частоти загострень ХТ протягом 1 року диспансерного обстеження в 4,75 рази ($P < 0,05$).

Таблиця 1

Вплив запропонованого та існуючого способів на деякі клінічні показники в обстежених хворих на ХТ (М ± m)

Клінічні показники	Основна група (n = 85)	Група співставлення (n = 88)	P
Наявність гнійних пробок у лакунах мигдаликів (д/б)	$6,5 \pm 0,35$	$12,2 \pm 0,5$	$< 0,01$
Збільшення підщелепних лімфовузлів (д/б)	$6,2 \pm 0,25$	$12,1 \pm 0,6$	$< 0,01$
Болісність збільшених лімфовузлів при пальпації (д/б)	$5,8 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,6$	$< 0,01$
Розпушеність піднебінних мигдаликів (д/б)	$15,2 \pm 0,9$	$25,5 \pm 1,3$	$< 0,01$
Субфебрилітет (д/б)	$5,3 \pm 0,3$	$12,6 \pm 0,5$	$< 0,01$
Частота розвитку загострень ХТ протягом 1 року (абс, %)	$\frac{1}{12 \pm 0,5}$	$\frac{1}{5,7 \pm 1,2}$	$< 0,05$

Це свідчить про досягнення задачі винаходу, а саме підвищення ефективності існуючого способу профілактики загострень ХТ у дорослих та зниження ймовірності виникнення загострень тонзилиту

При проведенні імунологічного обстеження було встановлено, що до початку курсу профілактики загострень ХТ в обох групах обстежених хворих були однотипові зсуви імунологічних показників, які характеризувалися Т-лімфопенією (зниження кількості CD3+ - лімфоцитів), зниження числа Т-хелперів (CD4+) та коефіцієнту CD4/CD8,

тобто співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts), збільшенням концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), що свідчило про наявність імунодефіциту (таблиця 2) Використання запропонованого способу профілактики загострень ХТ обумовило позитивний вплив на вивчені імунологічні показники, а саме ліквідацію Т-лімфопенії, нормалізації кількості циркулюючих в периферійній крові Т-хелперів (CD4+), а також коефіцієнту CD4/CD8, зниження концентрації ЦІК (таблиця 2)

Таблиця 2

Вплив запропонованого та існуючого способів профілактики загострень ХТ на деякі імунологічні показники ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Запропонований спосіб (n = 30)	Існуючий спосіб (n = 28)	P
CD3 ⁺ , %	69,2 ± 2,8	52,3 ± 1,9	51,9 ± 2,0	< 0,1
		66,2 ± 1,8	55,5 ± 2,2	> 0,05
CD4 ⁺ , %	45,3 ± 1,9	30,2 ± 1,5	30,4 ± 1,6	< 0,1
		43,6 ± 1,2	32,8 ± 1,3	> 0,01
CD8 ⁺ , %	22,5 ± 0,8	22,1 ± 0,7	21,7 ± 0,6	< 0,1
		22,5 ± 0,6	22,3 ± 0,5	> 0,01
CD4/CD8	2,0 ± 0,03	1,37 ± 0,03	1,4 ± 0,03	< 0,1
		1,47 ± 0,03	1,47 ± 0,03	> 0,01
ЦІК, г/л	1,88 ± 0,03	3,11 ± 0,03	3,16 ± 0,04	< 0,1
		2,06 ± 0,04	2,72 ± 0,05	> 0,01

Примітка в чисельнику - показники до початку проведення профілактики, в знаменнику - після завершення курсу профілактики загострень ХТ

Дійсно, з таблиці 2 видно, що в першій групі хворих, яка отримувала профілактику загострень ХТ відповідно до запропонованого способу, кількість CD3+ та CD4+ клітин CD4/CD8 (Th/Ts) також нормалізувався, що свідчить про нормалізацію співвідношення Т-лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (імуnoreгуляторний коефіцієнт) Відмічено також зниження рівня ЦІК до верхньої межі норми, що свідчить про зменшення вираження імунокомплексних реакцій У хворих другої групи, які отримували лікування згідно до існуючого способу-прототипу позитивна динаміка імунологічних показників була суттєво менш виражена, у більшості хворих цієї групи зберігалися явища імунодефіциту

Отже, отримані дані свідчать про патогенетичну обґрунтованість запропонованого способу профілактики загострень ХТ, оскільки в групі хворих, де проводилася профілактика загострень відповідно до запропонованого способу, відмічена поряд з клінічним ефектом чітка позитивна динаміка імунологічних показників

Наведені дані дозволяють рекомендувати запропонований спосіб профілактики ХТ для поширеного використання в клінічній практиці Протефлазид зареєстрований в Україні (регістраційне посвідчення №Р 02 01/02777 від 14 02 2001р), є в достатній кількості в аптечній мережі України і то-

му запропонований спосіб може поширено використовуватися, оскільки він не потребує дефіцитних та коштовних ліків Умовний економічний складає більш 103 грн на 1 хворого, який отримує профілактику за допомогою запропонованого способу і тому запобігає загострень ХТ

Наводимо конкретні клінічні приклади використання запропонованого способу профілактики загострень ХТ

Приклад 1

Хворий К, 28 років, службовець, хворіє на ХТ протягом 6 років, загострення відмічається 2 - 3 рази на рік, переважно восени, останні - 2 місяці тому У теперішній час - фаза нестійкої ремісії тонзилиту Пред'являє скарги на помірну слабкість, подразнення в горлі, субфебрилітет переважно у вечір При огляді відмічається гіпертрофія піднебінних мигдаликів II ст, у лакунах - гнійні пробки Підщелепні лімфатичні вузли з обох боків збільшені до 2 - 2,5см в діаметрі, помірно болісні при пальпації Піднебінні мигдалики розпушені При імунологічному обстеженні встановлено наявність Т-лімфопенії (52% CD3+ - лімфоцитів), зниження кількості Т-хелперів (30% CD4+-лімфоцитів), при нормальній кількості Т-супресорів (22% CD8+-лімфоцитів) Імуnoreгуляторний індекс CD4/CD8 був знижений до 1,36, концентрація ЦІК - підвищена до 3,06г/л

У зв'язку з наявністю нестійкої ремісії ХТ та загрози розвитку загострення тонзиліту хворому була призначена профілактика згідно до запропонованого способу, а саме введення амізону усередину по 0,25г 1 раз на день протягом 7 днів поспіль, потім по 0,25г 2 рази на тиждень ще протягом 4 тижнів. Та додатково протекфлазид за схемою: перший тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу усередину, другий тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу, третій та четвертий тижні - по 8 крапель 3 рази на добу, п'ятий тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу.

Під впливом проведеного профілактичного курсу загальний стан та самопочуття хворого нормалізувалися. Тривалість збереження субфебрилітету склала 5 діб. Збільшення підщелепних лімфатичних вузлів - 6 діб, болісності збільшених лімфовузлів при пальпації - 5 діб, розпушеності піднебінних лімфовузлів - 15 діб. Отже, протягом 15 діб з початку проведення профілактичного курсу зникли усі клінічні ознаки. Як свідчили про ймовірність розвитку загострення ХТ.

Повторне імунологічне обстеження після завершення курсу профілактичного введення амізону і протекфлазиду дозволило встановити ліквідацію імунодефіциту та нормалізацію імунологічних показників, а саме підвищення кількості CD3+-лімфоцитів до 66%, Т-хелперів (CD4+) - до 44%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - до 2,0, зниження концентрації ЦІК до 2,11г/л. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення профілактичного курсу дозволив встановити стійкість та тривалість ремісії, відсутність загострень ХТ.

Приклад 2

Хвора Л., 20 років, студентка медичного університету, хворіє на ХТ протягом 4 років, загострення відмічаються 2 - 3 рази на рік. Останнє загострення 2 місяців тому. У теперішній час скаржиться на загальну слабкість, подразнення в горлі, субфебрилітет. При огляді піднебінні мигдалики збільшені (гіпертрофія II ступеня), відмічається також збільшення та болісність підщелепних лімфатичних вузлів, їхні розміри досягають 2 - 2,5см. У лакунах піднебінних мигдаликів - гнійні пробки з неприємним запахом.

При проведенні імунологічного обстеження встановлено наявність Т-лімфопенії (51% CD3+-клітин), зниження кількості Т-хелперів (30% CD4+-

лімфоцитів), при збереженні на нормальному рівні CD8+-лімфоцитів (22%). Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був знижений (1,36), концентрація ЦІК - суттєво підвищена (3,02г/л).

Було встановлено діагноз нестійкої клінічної ремісії ХТ, наявність вторинного імунодефіциту. У зв'язку із загрозою розвитку загострення тонзиліту хворому був призначений профілактичний курс згідно до запропонованого способу, а саме введення амізону усередину по 0,25г 1 раз на день протягом 10 днів поспіль, потім по 0,25г 2 рази на тиждень ще протягом 6 тижнів, та додатково протекфлазид за схемою: перший тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу усередину, другий тиждень - по 10 крапель 3 рази на добу, третій та четвертий тижні - по 8 крапель 3 рази на добу, п'ятий тиждень - по 5 крапель 3 рази на добу.

Під впливом проведеного профілактичного курсу введення амізону та протекфлазиду загальний стан хворої та її самопочуття покращилися. Протягом першого тижня від початку профілактичного курсу зникли загальна слабкість та субфебрилітет. Збільшення підщелепних лімфатичних вузлів зберігалося протягом 7 днів, болісність при пальпації збільшених лімфатичних вузлів - 6 діб, гнійні пробки в лакунах піднебінних мигдаликів - 7 днів, розпушеність піднебінних лімфовузлів - 16 діб. Отже, під впливом запропонованого курсу профілактики, у хворої Л., поступово зникли клінічні симптоми, які свідчили про можливість розвитку загострення ХТ.

Повторне імунологічне обстеження, яке було проведено після завершення профілактичного курсу, дозволило встановити чітку позитивну динаміку вивчених імунологічних показників. Дійсно, кількість CD3+-лімфоцитів збільшилася до 66%, CD4+-клітин - до 44%, коефіцієнт CD4/CD8 (імунорегуляторний індекс) - до 2,0, рівень ЦІК зменшився до 2,02г/л. Таким чином, поряд з ліквідацією клінічних ознак можливість розвитку загострень ХТ, у хворої Л. відмічено нормалізацію імунологічних показників. Диспансерне обстеження протягом 1 року після завершення профілактичного курсу дозволив встановити стійкість відсутності загострень ХТ.

Отже, отримані дані свідчать про ефективність запропонованого способу профілактики загострень ХТ у дорослих та перспективність його використання в клінічній практиці.