



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58778

(13) A

(51) 7 A61K31/455

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АДЕНОВІРУСНИЙ КЕРАТОКОН'ЮНКТИВІТ

1

2

(21) 2002108264

(22) 18 10 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Петруня Андрій Михайлович, Валід За'ал  
Та'амрах(73) Петруня Андрій Михайлович, Валід За'ал  
Та'амрах(57) Спосіб лікування хворих на аденовірусний  
кератокон'юнктивіт, що включає інстиляції в ура-

жене око розчину віаферону в дозі 100000 МО препарату в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 6-8 раз на добу, 0,25% розчину левоміцетину 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% теброфенової мазі 2 рази на добу, який відрізняється тим, що додатково проводять інстиляції в уражене око 2,5% розчину амінону 4-6 раз на добу протягом 7-14 днів поспіль в залежності від досягнутого ефекту

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до офтальмології.

Актуальність проблеми винаходу пов'язана з великою контагіозністю аденовірусного кератокон'юнктивіту (АКК), його розповсюдженістю та великою частотою ускладнень з боку рогівки у хворих. Встановлено, що рогова оболонка при АКК уражається у 90% хворих, при цьому з'являються помутніння рогівки, що веде до зниження гостроти зору у пацієнтів. Лікування хворих на АКК є дуже проблематичним і не завжди досить ефективним. Незважаючи на застосування сучасних протівірусних препаратів, нерідко в пацієнтів виникають ускладнення з боку рогівки, а також затяжний характер перебігу захворювання. Тому розробка сучасних методів лікування тяжких форм АКК і профілактика ускладнень з боку рогівки вимагає подальшого вдосконалення.

Існує спосіб лікування хворих на АКК шляхом використання у вигляді інстиляцій в уражене око розчину інтерферону по 200 МО 6-8 раз на добу, левоміцетину 0,25% 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% теброфенової мазі (Морозов В.И., Яковлев А.А. Фармакотерапия глазных болезней - М. Медицина, 1989 - С.36-38). Однак цей спосіб лікування не є досить ефективним, тому що у половини хворих на АКК він не сприяє прискоренню видужання, розвитку ускладнень з боку рогівки.

Тому для удосконалення способу лікування хворих на АКК запропоновано поряд з інстиляціями в уражене око левоміцетину 0,25% розчин 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% теброфенової мазі 2 рази на добу - замість

інстиляцій інтерферону розчин рекомбінантного  $\alpha 2$ -інтерферону - віаферону в дозі 100000 МО препарату в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 6-8 раз на добу (Салдан Ю.И. Ефективность виаферону в комплексной терапии герпетических кератитов та аденовирусных кератокон'юнктивитів. Автореф. дис. канд. мед. наук 14.01.18 / Ін-т очн. хв. - Одеса, 2001 - 16с.). Цей спосіб лікування хворих на АКК найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих все-таки відмічається довга тривалість АКК з розвитком помутнінь рогівки, нерідко затяжний і хронічний перебіг хвороби, приєднання вторинної мікроб-інфекції. Це пов'язано, попереду всього, з наявністю чи посиленням порушень місцевого імунітету. При проведенні нами вивчення даної проблеми встановлено, що у хворих на АКК відмічаються значні порушення місцевого імунітету, а саме, зниження імунологічних факторів сльози, активація аутоімунних реакцій до рогівкового антигену. Все це сприяє розвитку ускладнень з боку рогівки та тривалості хвороби. При використанні існуючого способу - прототипу не відмічається значне поліпшення імунологічних показників у хворих на АКК, тому спосіб лікування потребує подальшого удосконалення.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих на АКК, а саме, прискорення видужання пацієнтів, зменшення частоти формування рогівкових ускладнень, вторинної мікроб-інфекції, затяжного та хроні-

(13) A

(11) 58778

(19) UA

чного перебігу хвороби

Вказана задача досягається додатковим призначенням до лікувального комплексу, що використовується згідно до способу - прототипу, тобто інстиляцій в уражене око розчину віаферону в дозі 100000 МО препарату в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 6-8 раз на добу, 0,25% розчину левоміцетину 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% теброфенової мазі 2 рази на добу також інстиляцій нового втчизняного препарату - 2,5% розчину амізону 4-6 раз на добу протягом 7-14 днів поспіль в залежності від досягнутого ефекту

Амізон (Amizonum) є похідним ізонікотинової кислоти - 4-N-бензиламінокарбоніл-1-метилпіридинія йодід, відноситься до ненаркотичних анагетиків, володіє протизапальною, жарознижуючою, антиоксидантною і інтерферонотропною діями. Препарат сприяє виробленню ендogenous інтерферону, чим обумовлена його виражена протівірусна дія. Амізон створений в Інституті фармакології і токсикології АМН України, пройшов повний цикл експериментальних і клінічних іспитів і рекомендований для медичного застосування відповідно до рішення Фармакологічного комітету МОЗ України (протокол №8 від 31.10.1996р.) Амізон зареєстрований в Україні (реєстраційне посвідчення Р/97/70/16 і Р/97/70/15)

Наша пропозиція щодо додаткового використання амізону у вигляді інстиляцій у хворих на АКК базується на вперше встановленій авторами винаходу закономірності, що вказаний препарат суттєво покращує стан місцевого імунітету, знижує активність аутоімунних реакцій до антигену роівки і, таким чином, в патогенетичному плані сприяє оптимізації лікування хворих вказаного контингенту.

При лікуванні хворих на АКК амізон у вигляді інстиляцій нами був застосований вперше

Запропонований спосіб здійснюється таким чином. Після встановлення діагнозу АКК, хворим призначаються інстиляції в уражене око розчину віаферону в дозі 100000 МО препарату в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 6-8 раз на добу, 0,25% розчину левоміцетину 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% теброфенової мазі 2 рази на добу, а також додатково інстиляції 2,5% розчину амізону 4-6 раз на добу протягом 7-14 днів поспіль в залежності від досягнутого ефекту.

Для підтвердження ефективності запропонованого способу лікування хворих на АКК було обстежено дві групи хворих - перша (32 хворих - 64 ока), які отримували лікування згідно до запропонованого способу та друга (35 хворих - 70 очей), які лікувалися згідно зі способом - прототипом. Вік хворих в обох групах був від 18 до 54 років, чоловіків було 41, жінок 26.

Клінічна картина захворювання характеризувалася гострим початком і була типовою. При АКК спочатку уражалось одне око, через 1-4 дні - друге. Ропкові інфільтрати, як правило, з'являлися через 5-8 днів після початку захворювання. Пацієнти скаржилися на сльозотечу, відчуття стороннього тіла в оці, зниження гостроти зору після появи субепітеліальних інфільтратів. Як правило, хворі зверталися до офтальмолога на 2-4 день після початку захворювання.

При обстеженні хворих в динаміці встановлений чітко виражений позитивний вплив запропонованого способу лікування на клініко-лабораторні показники (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив запропонованого існуючого способів лікування хворих на АКК на клінічні показники ( $M \pm m$ )

Показники	Перша група n = 32	Друга група n = 35
Тривалість хвороби (Дні)	19,4±0,7	26,6±0,8
Зникнення фолікулів (Дні)	8,2±0,5	14,1±0,2
Тривалість ропкових інфільтратів (дні)	11,2±0,7	16,4±0,5
Відновлення гостроти зору (дні)	15,8±0,3	22,6±0,8
Помутніння роівки через 3 місяці (хворі)	2 (6,25%)	6 (17,1%)
Затяжний перебіг хвороби (хворі)		5 (14,3%)

Як видно з таблиці 1, використання запропонованого способу сприяє прискоренню реконвалесценції та суттєвому поліпшенню клінічних показників. Встановлено видужання хворих в першій групі через 19,4±0,7 днів, у другій групі - через 26,6±0,8 днів, тобто на 7,2±1,2 днів пізніше. Зникнення фолікулів кон'юнктиви в першій групі відбувалося через 8,2±0,5 днів, у другій групі - через 14,1±0,2 дні ( $P < 0,01$ ). Субепітеліальні інфільтрати роівки в першій групі розсмоктувалися через 11,2±0,7 днів, у другій групі - через 16,4±0,5 днів ( $P < 0,01$ ). Відновлення гостроти зору в першій групі хворих під впливом амізону відзначено через 15,8±0,3 дні, у другій групі - через 22,6±0,8 днів ( $P < 0,01$ ). В першій групі через 2 місяці після видужання крапкові помутніння роівки діагностовані у 2 (6,25%) пацієнтів, у другій групі - у 6 (17,1%) осіб, тобто в 2,8 рази більше. Затяжний

перебіг захворювання в першій групі хворих не відзначено, у другій групі виявлене у 5 (14,3%) пацієнтів.

Нами було проведено також вивчення показників місцевого імунітету у хворих на АКК. До початку лікування у всіх хворих в сльозі встановлено зменшення концентрації секреторного імуноглобуліну А (IgA) до 0,17±0,04 г/л ( $P < 0,01$  в порівнянні з нормою) і лізоциму до 0,7±0,03 мг/мл ( $P < 0,01$ ). Титр антитіл (АТ) до антигену роівки (С-Аг) у сльозі підвищувався до 1:128 ( $P < 0,01$ ).

Як видно з таблиці 2, використання амізону в першій групі хворих сприяло підвищенню концентрації IgA до 0,25±0,03 г/л ( $P < 0,01$  в порівнянні з попереднім значенням) і лізоциму до 1,1±0,01 мг/мл ( $P < 0,01$ ), зниженню титру АТ до С-Аг до 1:32 ( $P < 0,01$ ).

В другій групі хворих на АКК після завершення

лікування згідно до існуючого способу - прототипу спостерігалось помірне підвищення рівня  $\text{slgA}$  до  $0,2 \pm 0,05 \text{ г/л}$  ( $P < 0,01$  в порівнянні з показником першої групи) і лізоциму до  $0,9 \pm 0,02 \text{ мг/мл}$  ( $P < 0,01$ ). Відзначено зниження титру АТ до С-Аг до  $1/64$  ( $P < 0,01$ ). Ці порушення імунного статусу

зберігалися протягом 2-3 місяців диспансерного спостереження.

Таким чином, отримані дані підтверджують ефективність запропонованого способу лікування хворих на АКК.

Таблиця 2

Вплив запропонованого і існуючого способів лікування хворих на АКК на показники місцевого імунітету ( $M \pm m$ )

Тести	Норма	Перша група (n = 64)		Друга група (n=70)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Титр АТ до С-Аг	1/16	1/128	1/32	1/128	1/64
P		<0,01		<0,01	
$\text{slgA}$ , г/л	$0,28 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,04$	$0,25 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,03$	$0,2 \pm 0,05$
P		<0,01		<0,05	
Лізоцим, мг/мл	$1,3 \pm 0,05$	$0,7 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,01$	$0,7 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,02$
P		<0,01		>0,05	

#### Примітка

Достовірність різниць обчислено між показниками в обох групах до та після лікування

Вищенаведені дані можуть бути підкріплені наступними клінічними прикладами, які характеризують конкретне використання запропонованого способу

#### Приклад 1

Хворий В., 42 роки (амбулаторна карта №211), водій, знаходився на амбулаторному лікуванні з 17.01.2002р по 1.02.2002р з діагнозом аденовірусний кератокон'юнктивіт обох очей.

Захворів гостро 11.01.2002р після застуди. Спочатку з'явилася п'єремія та біль у правому оці, через 2 дні почервоніло ліве око. Лікувався за допомогою інстиляцій 30% розчину сульфацилу-натрію 17.02. раптово з'явилися скарги на сльозотечу, відчуття стороннього тіла, світлобоязнь, зниження гостроти зору.

Очний статус: OD гострота зору - 0,7, R-E Кон'юнктивальна ін'єкція ока, на кон'юнктиві повік та очного яблука багаторисельні фолікули. При біомікроскопії за допомогою щільної лампи на ропівці відмічаються крапкові субепітеліальні інфільтрати.

OS гострота зору - 0,8, R-E Кон'юнктивальна ін'єкція ока, на кон'юнктиві повік та очного яблука багаторисельні фолікули. При біомікроскопії за допомогою щільної лампи по всій ропівці відмічаються крапкові субепітеліальні інфільтрати.

Діагноз: аденовірусний кератокон'юнктивіт обох очей.

Імунограма сльози:  $\text{slgA}$  -  $0,17 \text{ г/л}$ , лізоцим -  $0,6 \text{ мг/мл}$ , титр АТ до С-Аг до 1/128.

Хворому було призначено лікування згідно до запропонованого способу - інстиляції в уражене око розчину віаферону в дозі 100000 МО препарату в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 6 раз на добу, 0,25% розчину левоміцетину 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% теброфенової мазі 2 рази на добу, а також додатково інстиляції 2,5% розчину амізону 6 раз на добу протягом 7 днів поспіль.

В результаті проведеного лікування зникнення

фолікулів кон'юнктиви у хворого відмічено через 7 днів, ропікових інфільтратів - через 11 днів, відновлення гостроти зору до 1,0 од. на обох очах відмічено через 12 днів.

При огляді через 15 днів після початку лікування OD гострота зору - 1,0, R-E Око спокійне, фолікулів кон'юнктиви і субепітеліальних інфільтратів ропівки не відмічається.

OS гострота зору - 1,0, R-E Око спокійне, фолікулів кон'юнктиви і субепітеліальних інфільтратів ропівки не відмічається.

Імунограма сльози:  $\text{slgA}$  -  $0,25 \text{ г/л}$ , лізоцим -  $1,1 \text{ мг/мл}$ , титр АТ до С-Аг до 1/32. В імунному статусі після завершення лікування встановлено суттєве підвищення концентрації захисних факторів сльози, зниження активності аутоімунних реакцій до ропікового антигену.

Таким чином, у хворого В. під впливом запропонованого лікування відмічено значне прискорення видужання, відновлення гостроти зору, не розвивалися помутніння ропівки та затяжний перебіг хвороби.

#### Приклад 2

Хворий П., 30 років (амбулаторна карта №1124), вчитель, знаходився на амбулаторному лікуванні з 2.09.2001р по 18.09.2001р з діагнозом аденовірусний кератокон'юнктивіт обох очей.

Захворів гостро 23.08.2001р після переохолодження на курорті. Спочатку з'явилася п'єремія, біль, незначний слизистий секрет з правого ока, через 3 дні захворіло ліве око. Паралельно у хворого з'явилася біль в горлі, збільшення підчелюсних лімфовузлів, катаральні явища, нежить. Лікувався самостійно за допомогою інстиляцій 30% розчину сульфацилу-натрію, 0,25% розчину левоміцетину. Запальні явища з боку кон'юнктиви стали зникати, однак раптово 2.09.2001р у хворого з'явилися скарги на сльозотечу, відчуття стороннього тіла, світлобоязнь, зниження гостроти зору, гнійний секрет з обох очей.

Очний статус: OD гострота зору - 0,5, R-E

Кон'юнктивальна ін'єкція ока, на кон'юнктиві повік та очного яблука багаточисельні фолікули, гнійний секрет. При біомікроскопії за допомогою щілинної лампи на рогівці відмічаються крапкові субепітеліальні інфільтрати.

OS: гострота зору - 0,6, R-E. Кон'юнктивальна ін'єкція ока, на кон'юнктиві повік та очного яблука багаточисельні фолікули, гнійний секрет. При біомікроскопії за допомогою щілинної лампи по всій рогівці відмічаються крапкові субепітеліальні інфільтрати.

Діагноз: аденовірусний кератокон'юнктивіт обох очей.

Імунограма сльози: IgA - 0,15 г/л, лізоцим - 0,5 мг/мл, титр АТ до С-Аг до 1:164.

Хворому було призначено лікування згідно до запропонованого способу інстиляції в уражене око розчину віаферону в дозі 100000 МО препарату в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію 8 раз на добу, 0,25% розчину левоміцетину 3 рази на добу, закладання за повіки 0,25% тетрафенової мазі 2 рази на добу, а також додатково інстиляції 2,5% розчину амінону 8 раз на добу протягом 14 днів поспіль.

В результаті проведеного лікування зникнення фолікулів кон'юнктиви у хворого відмічено через 10 днів, рогівкових інфільтратів - через 15 днів, відновлення гостроти зору до 1,0 од. на обох очах відмічено через 16 днів.

При огляді через 16 днів після початку лікування OD: гострота зору - 1,0, R-E. Око спокійне, фолікулів кон'юнктиви і субепітеліальних інфільтратів рогівки не відмічається.

OS: гострота зору - 1,0, R-E. Око спокійне, фолікулів кон'юнктиви і субепітеліальних інфільтратів рогівки не відмічається.

Імунограма сльози: IgA - 0,26 г/л, лізоцим - 1,0 мг/мл, титр АТ до С-Аг до 1:32. В імунному статусі після завершення лікування встановлено суттєве підвищення концентрації IgA і лізоциму сльози, зниження активності аутоімунних реакцій.

Таким чином, у хворого П. під впливом запропонованого лікування відмічено прискорення видужання, відновлення гостроти зору, не розвивалися помутніння рогівки та затяжний перебіг хвороби.

Отже, наведені дані свідчать про те, що використання запропонованого способу лікування хворих на АКК корисне, оскільки він дозволяє прискорити видужання хворих, суттєво скоротити частоту розвитку ускладнень з боку рогівки та затяжного перебігу хвороби. Спосіб патогенетичне обґрунтований, так як він сприяє нормалізації показників місцевого імунітету.

Запропонований спосіб легко доступний для використання, оскільки не потребує коштовних препаратів, він заснований на призначенні хворим на АКК додатково до терапії вітчизняного препарату амізон, який є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступний за ціною, добре переноситься хворими. Нами не відмічено несприятливих побічних реакцій на введення цього препарату в тих дозах, які вказані в заяві. Виходячи з вищевказаного, запропонований спосіб може бути рекомендований для поширеного використання в офтальмологічній практиці.