



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60130

(13) A

(51) 7 A61K35/00

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

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДОРОСЛИХ ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ АНГІНИ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

1

2

(21) 2003020925

(22) 03 02 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Терьошин Вадим Олександрович, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Терьошин Вадим Олександрович, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1 Спосіб медичної реабілітації дорослих хворих, що перенесли ангіни бактеріальної етіології,

що включає введення метилурацилу, який відрізняється тим, що додатково вводять усередину імуноактивний препарат рослинного походження манакс

2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що манакс вводять за схемою по 90мг 3 рази на день протягом 7-10 днів поспіль, потім по 90мг 2 рази на день ще 15-20 днів, та в подальшому по 90мг 1 раз на день протягом 1 місяця

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування та медичної реабілітації хворих на інфекційні хвороби

Актуальність предмету винаходу пов'язана зі значним рівнем захворюваності на ангіни бактеріальної етіології (АБЕ) осіб молодого, найбільш працездатного віку, та недостатньою ефективністю існуючих способів медичної реабілітації хворих, що перенесли АБЕ, тому і можливе виникнення повторних ангін та формування хронічної тонзиллярної патології

Існує спосіб медичної реабілітації осіб, що перенесли на АБЕ, шляхом проведення загальнозміцнюючих водних процедур, лікувальної фізичної культури, раціонального загартовування, вживання полівітамінів (Пляшенко Ю.І., Ангіна - Л. Медицина 1986 - С 134-136)

Однак цей спосіб медичної реабілітації недостатньо ефективний, не забезпечує у низки хворих профілактику повторних ангін та формування хронічного тонзиліту (ХТ)

Тому був розроблений спосіб медичної реабілітації дорослих хворих на АБЕ шляхом введення препаратів, що посилюють природну антиінфекційну резистентність (ПАР) та одночасно стимулюють регенерацію тканини піднебінних мигдаликів та процеси місцевого антитілогенезу в мигдаликах, найкращі результати отримані при цьому при введенні метилурацилу по 0,5г 3-4 рази на добу усередину протягом 10-14 діб поспіль у періоді реконвалесценції після перенесеної АБЕ (Дифференціальна діагностика и лечение ан-

гин. Методич. рекомендації / В.М. Фролов и соавт. - Киев, Луганск, 1991 - С 36-40)

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих не завжди відмічається достатня тривалість періоду реконвалесценції з досить високим рівнем ПАР, тому через 2-3 місяці після завершення введення метилурацилу можуть виникати повторні ангіни. Крім того, введення метилурацилу не завжди забезпечує досить ефективний імунокорегуючий ефект та відновлення імунологічного гомеостазу, тому у частини хворих після перенесеної ангіни зберігається вторинний імунодефіцит, що особливо характерно для осіб, які постійно мешкають в умовах екологічно забруднених регіонів зі значною кількістю ксенобіотиків у повітрі.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу медичної реабілітації дорослих хворих на АБЕ, скорочення терміну досягнення повного одужання, зменшення ймовірності розвитку повторних ангін та виникнення ХТ, покращення імунологічних показників шляхом додаткового введення нового імуноактивного препарату рослинного походження манаксу.

Манакс - препарат, що містить у своєму складі ліофілізований екстракт з кори тропічної ліани *Uncaria tomentosa* (котячий кіготь), який має багатofакторну фармакологічну дію - зміцнює імунітет, підвищує ПАР і в той же час виявляє протизапальний і адаптогенний ефект, володіє протиалергічною активністю. Він не має протипоказів для вве-

(13) A

(11) 60130

(19) UA

дення, добре переноситься хворими і охоче ними приймається. Оскільки манакс вводиться всередину, він може використовуватися в амбулаторних умовах та на дому, не потребує яких-небудь спеціальних умов для вживання.

Наша пропозиція щодо сумісного введення метилурацилу та манаксу базується на вперше встановленій авторами винаходу в експериментальних умовах, та потім підтвердженій у клініці закономірності, що манакс та метилурацил при спільному введенні виявляють взаємнопотенціюючий ефект відносно позитивного впливу на імунітет та стан ПАР. Тому при одночасному введенні метилурацилу та манаксу забезпечують відновлення імунологічного гомеостазу і а в клінічному плані суттєво зменшують можливість розвитку повторних ангі.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Після завершення лікування з приводу АБЕ, при виписці зі стаціонару, реконвалесценту в якості курсу медичної реабілітації призначають метилурацил усередину по 0,5г 3-4 рази на день протягом 10-14 діб поспіль та додатково новий імуноактивний препарат рослинного походження манакс по 90 мг 3 рази на день усередину протягом 7-10 діб поспіль, потім по 90мг 2 рази на день ще 15-20 днів, в подальшому - по 90мг (1 таблетці) манаксу 1 раз на день ще протягом місяця. Дана схема введення манаксу створена нами досвідним шляхом з урахування результатів імунологічного моніторингу пацієнтів, що перехворіли на АБЕ, і є складовою частиною предмету винаходу. Нами було встановлено, що саме така схема введення манаксу забезпечує максимальний імунокоригуючий ефект у осіб, що перехворіли на АБЕ та підлягають проведенню медичної реабілітації.

При розробці заявленого способу медичної реабілітації дорослих хворих на АБЕ, було обстежено 2 групи пацієнтів віком від 20 до 45 років. Основна група включала 106 осіб (50 чоловіків та 56 жінок), які отримували після завершення лікування в умовах спеціалізованого інфекційного стаціонару курс медичної реабілітації за допомогою заявленого способу. Група зіставлення, що включала 102 хворих (48 чоловіків та 54 жінки), отримувала курс медичної реабілітації відповідно до відомого способу-прототипу.

До початку проведення медичної реабілітації у обстежених в обох і групах були однотипові клінічні прояви патології та імунологічні зсуви. У хворих, що перенесли АБЕ та підлягали проведенню медичної реабілітації, відмічалися помірно виражені залишкові явища перенесеного захворювання, такі, як загальна слабкість, нездужання, знижена працездатність, неприємні відчуття у горлі, які більшість обстежених характеризували як "садніння". У частини обстежених відмічався також субфебрилітет ($37,1-37,4^{\circ}\text{C}$) у вечірній час. При огляді ротоглотки у більшості обстежених відмічалася гіпертрофія піднебінних мигдаликів І-ІІ ст., а також збільшення та помірна болючість або чутливість регіональних (підщелепних) лімфатичних вузлів. При проведенні курсу медичної реабілітації реконвалесцентів основної групи досить швидко зникли симптоми, то характеризували залишкові явища

перенесеного захворювання (таблиця 1). При цьому встановлено, що швидкість ліквідації вказаної симптоматики у хворих основної групи була суттєво більшою, ніж у трині зіставлення.

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів медичної реабілітації реконвалесцентів після перенесеної АБЕ на клінічні показники ($M \pm n$)

Клінічні показники	Групи обстежених реконвалесцентів		Р
	основна (n=106)	зіставлення (n=102)	
Термін збереження (діб)			
загальної слабкості	5,8±0,3	10,6±0,5	<0,01
нездужання	6,0±0,25	10,8±0,5	<0,05
зниження працездатності	70±0,3	14,0±0,6	<0,01
неприємного відчуття у горлі	5,2±0,3	12,5±0,5	<0,01
збільшення підщелепних лімфовузлів	8,6±0,35	15,8±0,8	<0,01
чутливості регіонарних лімфовузлів	6,6±0,4	13,0±0,7	<0,01
гіпертрофії піднебінних мигдаликів	7,2±0,4	14,6±0,8	<0,01
субфебрилітету	5,5±0,3	12,4±0,4	<0,01

З таблиці 1 видно, що в основній групі реконвалесцентів відмічається скорочення терміну збереження загальної слабкості в середньому на $4,8 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), нездужання - на $4,8 \pm 0,25$ дні ($P < 0,05$), зниження працездатності - на $7,0 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), неприємного відчуття у горлі - $7,3 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), збільшення регіональних лімфатичних вузлів - на $7,2 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), чутливості підщелепних лімфовузлів при пальпації - $6,4 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$), гіпертрофії піднебінних мигдаликів - на $7,4 \pm 0,35$ дні ($P < 0,01$), субфебрилітету - на $6,9 \pm 0,3$ дні ($P < 0,01$). Отже, використання заявленого способу медичної реабілітації дорослих пацієнтів, що перехворіли на АБЕ, сприяє досягненню стійкої ремісії в середньому за $8,6 \pm 0,35$ добу з початку проведення курсу медичної реабілітації, тоді, як у групі зіставлення — на $15,8 \pm 0,7$ добу, тобто на $7,2 \pm 0,5$ доби пізніше ($P < 0,01$). Тому заявлений спосіб корисний для практичної медицини. Умовний економічний ефект від його використання складає біля 146грн на 1 хворого.

Проведення імунологічного обстеження дозволило встановити, що до початку проведення курсу медичної реабілітації у реконвалесцентів АБЕ, що підлягали медичній реабілітації, в обох групах, що були під наглядом, відмічалися однотипові зсуви імунологічних показників у вигляді помірної Т-лімфопенії, зниження кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (CD4^{+}) та помірного зменшення імунорегуляторного індексу $\text{CD4}/\text{CD8}$, підвищення концентрації циркулюючих імунних комплексів - ЦІК (таблиця 2). Таким чином, у обстежених хворих мали місце

ознаки вторинної імунодефіцитного стану, переважно за відносним супресорним варіантом

Проведення курсу медичної реабілітації в основній групі реконвалесцентів відповідно до заявленого способу, сприяло нормалізації імунологічних показників. Дійсно, після завершення курсу медичної реабілітації, в основній групі хворих нормалізувалася загальна кількість CD3+ - лімфоцитів, тобто тотальна кількість Т-клітин ($68,9 \pm 2,0\%$), число циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (підвищилася кількість CD4+ - клітин до $44,8 \pm 1,2\%$), нормалізувався імунорегуляторний індекс ($2,05 \pm 0,02$), знижалася концентрація ЦІК до верхньої межі норми ($1,92 \pm 0,05$ г/л).

У групі зіставлення також відмічена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж у реконвалесцентів основної групи. Тому у обстежених пацієнтів із групи зіставлення після завершення курсу медичної реабілітації відповідно до відомого способу-прототипу, зберігалася помірна Т-лімфопенія ($59,5 \pm 1,8\%$ CD3+ - клітин), вірогідне зниження кількості Т-хелперів/індукторів ($38,9 \pm 1,3\%$ CD4+ - лімфоцитів при нормі $45,3 \pm 1,8\%$, $P < 0,05$) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8 ($1,74 \pm 0,03$ при нормі $1,99 \pm 0,03$, $P < 0,01$), підвищення концентрації ЦІК ($2,45 \pm 0,06$ г/л при нормі $1,88 \pm 0,03$ г/л, $P < 0,01$). Отже, заявлений спосіб медичної реабілітації має

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування АБЕ на деякі імунологічні показники у дорослих хворих ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Основна група (n=106)	Група зіставлення (n=102)	P
CD3+ %	$69,3 \pm 2,3$	$55,1 \pm 1,8$ $68,8 \pm 2,0$	$56,0 \pm 1,6$ $59,5 \pm 1,8$	$>0,1$ $<0,05$
Г/л	$1,28 \pm 0,04$	$0,91 \pm 0,03$ $1,24 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,03$ $1,01 \pm 0,03$	$>0,1$ $<0,05$
CD4+ %	$45,3 \pm 1,8$	$36,6 \pm 1,1$ $44,8 \pm 1,2$	$36,8 \pm 1,0$ $38,9 \pm 1,3$	$>0,1$ $<0,05$
Г/л	$0,84 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,02$ $0,81 \pm 0,02$	$0,61 \pm 0,01$ $0,66 \pm 0,02$	$>0,1$ $<0,05$
CD8+ %	$22,8 \pm 0,9$	$21,5 \pm 0,8$ $21,9 \pm 0,7$	$21,8 \pm 0,7$ $22,13 \pm 0,9$	$>0,1$ $>0,05$
Г/л	$0,42 \pm 0,02$	$0,35 \pm 0,01$ $0,39 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$ $0,38 \pm 0,02$	$>0,1$ $>0,05$
CD4/CD8	$1,99 \pm 0,03$	$1,7 \pm 0,02$ $2,05 \pm 0,02$	$1,69 \pm 0,02$ $1,74 \pm 0,02$	$>0,1$ $<0,01$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$2,88 \pm 0,11$ $1,92 \pm 0,05$	$2,78 \pm 0,09$ $2,45 \pm 0,06$	$>0,1$ $<0,01$

Примітки: в чисельнику - показники до початку проведення медичної реабілітації, в знаменнику - після її завершення, P обчислено між показниками основної групи та групи зіставлення

суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки він, поряд з прискоренням ліквідації залишкових явищ перенесеної АБЕ, сприяє також нормалізації імунологічних показ-

ників, тобто поновленню імунологічного гомеостазу

Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення курсу медичної реабілітації дозволив встановити, що за цей термін в основній групі повторні ангини були лише у 3 пацієнтів (2,8%), у той час, як у групі зіставлення - у 12 (11,8%), тобто у 4,2 рази частіше ($P < 0,01$). Формування ХТ у пацієнтів основної групи було відсутнє, тоді, як у групі зіставлення за даними диспансерного нагляду ознаки ХТ через 1 рік після завершення медичної реабілітації були у 6 пацієнтів (5,9%). Таким чином, встановлено досягнення задачі винаходу при проведенні медичної реабілітації відповідно до заявленого способу - скорочення терміну досягнення повного одужання хворих, що перенесли АБЕ, зменшення ймовірності розвитку повторних ангін та формування ХТ, покращення імунологічних показників.

Наводимо приклади конкретного використання заявленого способу

Приклад 1

Хворий А, 23 років, військовослужбовець, захворів гостро, раптово, був встановлений діагноз пакуарної ангини бактеріальної (стрептококової) етіології, підтверджений виділенням з гнійних нальотів на піднебінних мигдаликах монокультури гемолітичного стрептокока (*Strept. pyogenes*). Лікувався протягом 9 діб у спеціалізованому інфекційному відділенні для госпіталізації хворих на ангину, отримував антибактеріальні препарати (ампіцилін та бісептол), антигістамінні (дімедрол), та протизапальні (аспирин) засоби, КУФ короткоплотки. Після завершення курсу лікування у хворого А відмічалися помірно виражені явища перенесеної інфекційної хвороби у вигляді астеничного синдрому (загальна слабкість, нездужання, зниження апетиту та працездатності), зберігалися також неприємні відчуття у горлі, які хворий характеризував як "садіння". При огляді встановлено наявність збільшення та чутливості при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів, гіпертрофії піднебінних мигдаликів II ст, суб-фебрилітету у вечірній час. При імунологічному обстеженні у реконвалесцента А відмічена наявність зсувів імунологічних показників, а саме Т-лімфопенії (CD3+ - лімфоцити - 55%), зниження кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+ - лімфоцити - 36%), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,69), та підвищення концентрації ЦПС ($2,96$ г/л).

Пацієнту А був призначений курс медичної реабілітації згідно до заявленого способу, а саме метилурацил по 0,5 г 3 рази на день усередину протягом 10 діб поспіль та додатково новий імуноактивний препарат рослинного походження манакс у вигляді таблеток по 90мг усередину 3 рази на день протягом 7 днів поспіль, потім по 90мг 2 рази на день ще 15 днів, в подальшому по 90мг (1 таблетці) 1 раз на день протягом 1 місяця.

Під впливом проведеного курсу медичної реабілітації як самопочуття, так і загальний стан хворого нормалізувалися. Термін збереження загальної слабкості склав 5 діб, нездужання та зниження працездатності - 6 діб, неприємного самопочуття у горлі - 5 діб. Субфебрилітет зник на 5 добу від початку проведення курсу медичної реабілітації,

чутливість підщелепних лімфатичних вузлів - на шосту добу Збільшення підщелепних лімфатичних вузлів тривало 8 діб, гіпертрофія піднебінних мигдаликів - 7 діб. Отже, стійка клінічна ремісія була досягнута вже на 9 добу з початку проведення курсу медичної реабілітації згідно до заявленого способу.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації встановлена нормалізація кількості Т-лімфоцитів (CD3+), вміст яких підвищився до 68%, Т-хелперів/індукторів (CD4+), - 45%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - до 2,04, тобто мало місце повне відновлення імунологічного гомеостазу. Концентрація ЦІК знижалася до 1,96 г/л, тобто до верхньої межі норми. Отже, проведення курсу медичної реабілітації обумовило нормалізацію імунологічних показників у обстеженого хворого. Таким чином, проведення курсу медичної реабілітації у реконвалесцента після захворювання на АБЕ обумовило повне одужання та відновлення імунологічного гомеостазу.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року повторних ангінів у А не було, стан здоров'я та самопочуття пацієнта задовільні, скарги на стан здоров'я не відмічалось.

Приклад 2

Хвора У, 34 років, лікар-гінеколог, перенесла лакунарну ангіну середньої тяжкості бактеріальної (стафілококової) етіології. Діагноз ангіни бактеріальної (стафілококової) етіології був підтверджений виділенням з лакун піднебінних мигдаликів культури патогеного золотистого плазмодокоагулюючого стафілококу (*Staph aureus*). На день виписки зі стаціонару після завершення лікування (антибактеріальні, антигістамінні, протизапальні препарати, полівітаміни, КУФ ротоглотки) пред'являла скарги на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту та працездатності, неприємні відчуття у горлі, які пацієнтка характеризувала як «садіння» і «шкрябання». Відмічався субфебрилітет у вечірній час, збільшення піднебінних мигдаликів (гіпертрофія II ст), збільшення та чутливість при пальпації підщелепних лімфатичних вузлів. При імунологічному обстеженні були виявлені зсуви з боку імунологічних показників, що носили характер вторинного імунодефіцитного стану. Так, рівень Т-клітин (CD3+) склав 56%, Т-хелперів/індукторів

(CD4+) - 36%, коефіцієнт CD4/CD8 - 1,72, концентрація ЦІК була підвищена до 2,92 г/л.

Пацієнтці У був призначений курс медичної реабілітації згідно до заявленого способу, а саме метилурацил по 0,5 г 4 рази на день усередину протягом 14 діб поспіль та додатково новий імуноактивний препарат рослинного походження манакс у вигляді таблеток по 90 мг усередину 3 рази на день протягом 10 днів поспіль, потім по 90 мг 2 рази на день ще 20 днів, та в подальшому по 90 мг (1 таблетці) 1 раз на день протягом 1 місяця.

Під впливом проведеного курсу медичної реабілітації у хворої У відмічена чітка позитивна динаміка клінічних показників. Тривалість збереження загальної слабкості, нездужання та зниження працездатності склала 6 діб, неприємного відчуття у горлі - також 6 діб. Субфебрилітет зник вже на 5 добу від початку проведення курсу медичної реабілітації, чутливість підщелепних лімфатичних вузлів при пальпації - на шосту добу. Збільшення підщелепних лімфатичних вузлів тривало 8 діб, гіпертрофія піднебінних мигдаликів - 7 діб. Стійка клінічна ремісія була досягнута вже на десяту добу з початку проведення курсу медичної реабілітації згідно до заявленого способу.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення курсу медичної реабілітації встановлена нормалізація загальної кількості Т-лімфоцитів, тобто CD3+ - клітин (67)%, а також числа Т-хелперів/індукторів (CD4+) - 44%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - до 2,0, зниження концентрації ЦІК в сироватці крові до 2,06 г/л, тобто до верхньої межі норми.

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року повторних ангінів у хворої У не було, загальний стан здоров'я та самопочуття хворої зберігалися задовільними.

Отже, проведення курсу медичної реабілітації хворої У за допомогою заявленого способу забезпечує нормалізацію імунологічних показників та відновлення імунологічного гомеостазу.

Заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, не має протипоказів для проведення, не потребує коштовних або дефіцитних ліків. Тому він може бути рекомендований для поширеного використання в умовах клінічної практики.