



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **11566** (13) **U**  
(51) МПК (2006)  
**A61K 31/18**  
**A61K 31/05 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДОРОСЛИХ ХВОРИХ**

1

(21) 2004010444

(22) 21.01.2004

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Фролов Аркадій Федорович, Терьошин Вадим Олександрович

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Фролов Аркадій Федорович, Терьошин Вадим Олександрович

2

(57) 1. Спосіб лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій у дорослих хворих, що включає введення амізону, який **відрізняється** тим, що додатково вводять циклоферон.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу протягом 5-7 діб поспіль одночасно із введенням амізону.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю у сучасних умовах захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) серед населення великих промислових регіонів, що насамперед тісно пов'язано у патогенетичному плані з розвитком вторинного імунodefіциту у таких хворих, наявністю та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування, що потребує подальшої розробки та удосконалення цих способів. Тому розробка раціонального способу лікування ГРВІ у дорослих хворих є важливою для клінічної практики, а саме інфекційних хвороб.

Відомий спосіб лікування ГРВІ у дорослих хворих шляхом призначення жарознижуючих та анальгезуючих препаратів, зокрема аспірину або анальгін, полівітамінів та введення інтраназально лейкоцитарного інтерферону [Справочник інфекціоніста / Под ред. Ю.В. Лобзина. - Л.: Медицина, 1993. - 3-е изд. - С.237-240]. Однак цей спосіб недостатньо ефективний і не забезпечує прискорення одужання хворих та зниження в них кількості запальних ускладнень бактеріальної етіології (бронхіти, пневмонії, гайморити та інше).

Відомий також спосіб лікування ГРВІ у дорослих хворих шляхом введення препаратів, які стимулюють синтез ендogenous інтерферону, тобто

індукторів інтерферогенезу, зокрема мефеномвої кислоти, яка вводиться хворим по 0,25-0,5г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 5-7 днів поспіль [Декларацийний патент України на винахід №52236А МПК<sup>7</sup> А61Р11/00. - Бюл. №12. від 2002р.]. Але мефеномова кислота викликає подразливу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту та викликає низку побічних реакцій, у тому числі диспептичного характеру.

Тому був запропонований спосіб лікування ГРВІ шляхом використання амізону в якості інтерфероніндукуючого, протизапального і жарознижуючого препарату [Рішення про видачу декларацийного патенту на винахід стосовно заявки №2003054850 МПК<sup>7</sup> А61К31/18. Спосіб лікування гострих респіраторних інфекцій у дорослих хворих з пріоритетом від 27.05.2003р., прийняте Укрпатентом від 9.12.2003р. / Вих. №26808/а від 17.12.2003р.].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, і тому він обраний в якості найближчого аналога.

До недоліків найближчого аналога відноситься те, що амізон у частини хворих, особливо при наявності у хворих вторинних імунodefіцитних станів, не забезпечує достатнього інтерферогенного та імуномодуючого ефектів, що в клінічному плані виражається збереженням субфебрилітету та підвищеною ймовірністю розвитку бактеріальних ускладнень у подальшому.

(19) **UA** (11) **11566** (13) **U**

Задачею корисної моделі є підвищення ефективності існуючого способу лікування ГРВІ у дорослих хворих, збільшення питомої ваги пацієнтів з відновленням імунологічного гомеостазу. Вказана задача вирішується шляхом додаткового введення хворим в якості індуктору ендogenous інтерферону - циклоферону.

Циклоферон - це імуноактивний препарат, який посилює продукцію ендogenous інтерферону, а також володіє протизапальними та імуномодуючими властивостями. У клінічній практиці відмічена здатність циклоферону регулювати антитілоутворення, природну кіперну активність Т-лімфоцитів і стимулювати фагоцитоз нейтрофілів та макрофагів.

Пропозиція щодо додаткового включення циклоферону в комплекс лікування ГРВІ у дорослих хворих базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах, а потім підтвердженій в клініці закономірності, яка полягає в сумарній та взаємному потенціюванні фармакологічної дії амізону та циклоферону при їх спільному введенні в плані нормалізації показників імунологічного гомеостазу, та стимуляції продукції ендogenous інтерферону, а також суттєвому підвищенню природної антиінфекційної резистентності. Клініко-патогенетичний ефект спільного введення амізону та циклоферону суттєво перевищує просту сумарну ефектів вказаних препаратів при їхньому окремому введенні дорослим хворим на ГРВІ. Раніше циклоферон при лікуванні ГРВІ у дорослих хворих не використовувався.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на ГРВІ бажано з перших годин захворювання вводити амізон у середньотерапевтичних дозах та додатково циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу

протягом 5-7 діб поспіль водночас із введенням амізону.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих на ГРВІ, які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу захворювання та терміном початку лікування (на перший або другий день хвороби).

Хворі на ГРВІ основної групи (60 осіб) отримували лікування згідно до заявленого способу, з тобто використанням циклоферону, хворі групи зіставлення (58 осіб) - згідно до відомого способу-найближчого аналога.

До початку лікування клінічна картина хвороби в обох групах була типовою і характеризувалася наявністю загальнотоксичного синдрому (загальна слабкість, нездужання, пропасниця, зниження апетиту, головний біль, ломота у всьому тілі, дифузні міалгії, зниження працездатності, в низці випадків - помірно виражені артралгії великих суглобів) та катаральних явищ з боку верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, ларингіт, ларинготрахеїт). Хворі на ГРВІ скаржилися на пропасницю, сухий кашель, закладеність носу, нежить, помірний біль у горлі, захриплість голосу. При огляді встановлено наявність гіперемії та набряклості слизової оболонки ротоглотки, сухого кашлю, закладеності носу, підвищення температури тіла, в низці випадків також кон'юнктивіту.

При співставленні клінічного ефекту заявленого та відомого способів лікування ГРВІ у хворих шляхом динамічного обстеження обох груп пацієнтів, що були під наглядом, встановлено, що в основній групі, яка лікувалася за допомогою заявленого способу, відмічено вірогідне зниження тривалості збереження як загальнотоксичного синдрому, так і катаральних явищ з боку верхніх дихальних шляхів (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів лікування ГРВІ на клінічні показники (M±m)

Клінічні показники	Групи хворих на ГРВІ		Р
	основна (n=60)	зіставлення (n=58)	
Тривалість збереження (діб)			
пропасниці	1,9±0,1	5,2±0,2	<0,05
загальної слабкості	3,5±0,1	6,4±0,2	<0,05
нездужання	3,4±0,1	6,3±0,15	<0,05
зниження апетиту	3,3±0,1	6,1±0,2	<0,05
головного болю	2,1±0,05	4,9±0,2	<0,01
ломоти у всьому тілі	2,2±0,15	5,1±0,1	<0,05
дифузних міалгій	2,1±0,1	5,2±0,2	<0,05
нежиті	2,7±0,15	5,3±0,2	<0,05
болю у горлі	2,7±0,1	5,3±0,15	<0,05
захриплості голосу	3,3±0,1	5,7±0,2	0,05
гіперемії та набряку слизової оболонки ротоглотки	3,4±0,1	5,8±0,2	<0,05
сухого кашлю	4,1±0,15	7,9±0,2	<0,05

Примітка: показник P обчислений між показниками основної групи та групи зіставлення.

З таблиці 1 видно, що тривалість збереження пропасниці у хворих основної групи скорочувалася в середньому на 3,3±0,1 дні відносно групи зіставлення (P<0,05), загальної слабкості - на 2,9±0,1 дні

(P<0,05), нездужання - також на 2,9±0,1 дні (P<0,05), зниження апетиту - на 2,8±0,08 дні (P<0,05), головного болю - на 2,8±0,6 дні (P<0,01), ломоти у всьому тілі - на 2,9±0,1 дні (P<0,05), ди-

фузних міальгій - на  $3,1 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ), нежиті - на  $2,6 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ), болю у горлі - на  $2,6 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ), захриплості голосу - на  $2,4 \pm 0,08$  дні ( $P < 0,05$ ), гіперемії та набряку слизової оболонки ротоглотки - на  $2,4 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ), сухого кашлю - на  $3,8 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ).

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу лікування ГРВІ сприяє вірогідному скороченню тривалості збереження як загального інфекційного токсикозу, так і місцевих катаральних проявів з боку верхніх дихальних шляхів, що в цілому забезпечує більш швидке одужання хворих.

Було також вивчено деякі імунологічні показники, а саме кількість загальної популяції Т-клітин (CD3+), число Т-хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+), імунорегуляторний індекс CD4/CD8, концентрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). До початку лікування в обох групах обстежених хворих були однотипові зсуви імунологічних показників, які характеризувалися Т-

лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+), у зв'язку з чим імунорегуляторний індекс CD4/CD8 був зниженим. Концентрація ЦІК була підвищена, переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S) імунних комплексів (таблиця 2).

З таблиці 2 видно, що після завершення курсу лікування у хворих основної групи відмічається нормалізація імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лімфопенії, підвищення до норми кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+), нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження концентрації ЦІК до верхньої межі норми та вмісту найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S). Отже, під впливом заявленого способу лікування в обстежених хворих з основної групи відмічається практично повна нормалізація вивчених імунологічних показників.

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування ГРВІ на імунологічні показники ( $M \pm m$ )

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		основна (n=60)	зіставлення (n=58)	
CD3+, %	$69,2 \pm 2,2$	$50,2 \pm 2,3$ $69,0 \pm 2,1$	$50,3 \pm 2,1$ $56,9 \pm 1,5$	$> 0,1$ $< 0,05$
CD4+, %	$45,6 \pm 1,2$	$36,1 \pm 1,5$ $45,4 \pm 1,0$	$36,2 \pm 1,6$ $38,6 \pm 1,2$	$> 0,1$ $< 0,05$
CD8+, %	$22,8 \pm 0,9$	$22,2 \pm 0,8$ $22,6 \pm 0,6$	$22,3 \pm 0,7$ $22,3 \pm 0,6$	$> 0,1$ $> 0,1$
CD4/CD8	$2,0 \pm 0,003$	$1,61 \pm 0,03$ $2,01 \pm 0,04$	$1,62 \pm 0,02$ $1,77 \pm 0,03$	$> 0,1$ $< 0,05$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,25 \pm 0,12$ $1,91 \pm 0,06$	$3,16 \pm 0,11$ $2,46 \pm 0,08$	$> 0,1$ $< 0,01$
(11S-19S), %, г/л	$31,1 \pm 1,2$	$46,7 \pm 1,8$ $30,9 \pm 1,6$	$46,5 \pm 1,7$ $40,4 \pm 1,6$	$> 0,1$ $< 0,05$
	$0,58 \pm 0,002$	$1,51 \pm 0,06$ $0,61 \pm 0,03$	$1,49 \pm 0,05$ $0,98 \pm 0,04$	$> 0,05$ $< 0,01$

Примітки: у чисельнику показники до початку лікування, у знаменнику - після його завершення; у стовпці Р - вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зі ставлення.

У хворих групи зіставлення, яка лікувалася за допомогою відомого способу-найближчого аналога, також відмічена тенденція до поліпшення імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж у хворих основної групи. Тому після завершення лікування у хворих групи зіставлення зберігалася помірна Т-лімфопенія, вірогідне зниження кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення концентрації ЦІК, переважно за рахунок збільшення вмісту найбільш патогенної середньомолекулярної фракції.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив заявленого способу лікування ГРВІ на динаміку імунологічних показників. Це дозволяє вважати, що заявлений спосіб лікування ГРВІ у дорослих хворих патогенетично обґрунтований, доцільний та перспективний для клінічної практики. Заявлений спосіб не потребує коштовних та дефіцитних ліків. Він добре переноситься хвори-

ми, не викликає яких-небудь побічних ефектів, в тому числі і алергічних реакцій. Препарати, які використовуються для реалізації даного способу, вітчизняного виробництва, доступні за ціною та є в достатній кількості в аптечній мережі України. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає 178 гривень на 1 хворого.

Наводимо приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Л., 36 років, вчитель біології середньої школи, захворіла гостро, раптово, коли підвищилася температура тіла до  $38,2^{\circ}\text{C}$ , з'явилися озноб, головний біль, нездужання, загальна слабкість, та одночасно кашель, нежить, біль у ротоглотці, ломота у всьому тілі, захриплість голосу, зниження апетиту та працездатності. При огляді на другу добу хвороби: загальний стан хворої середньотя-

жкий, температура тіла 38,5 °С. Відмічається яскрава гіперемія та набряклість слизової оболонки ротоглотки, сухий кашель, нежить, захриплість голосу, помірний кон'юнктивіт. У легенях - жорстке дихання, поодинокі сухі хрипи. Тони серця помірно приглушені, тахікардія. Пульс 100 уд/хв, задовільних 9 якостей, відповідає температурі тіла. АТ 110/60 мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Стілець та сечовиділення нормальні.

Ан. крові загальний: Ер. -  $3,3 \cdot 10^{12}/л$ , Нв - 136 г/л, КР - 0,9, Л -  $4,2 \cdot 10^9/л$ , е - 1%, п - 5%, с - 53%, л - 36%, м - 5%; ШОЕ - 17 мм/год. Ан. сечі - без патології.

Встановлений діагноз гострої респіраторної вірусної інфекції, середньо-тяжкий перебіг хвороби.

Хворій було призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме амізон у середньотерапевтичних дозах та додатково циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2 мл 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль одночасно із введенням амізону.

Під впливом проведеного курсу лікування як загальний стан хворої, так і її самопочуття суттєво покращилися, пропасниці зникла вже на другу добу з початку лікування, на третю добу ліквідувалися такі симптоми інфекційного токсикозу, як загальна слабкість, нездужання, головний біль, а також біль у горлі. На четверту добу лікування нормалізувався апетит, зникли нежить, кашель, захриплість голосу, ліквідувалися гіперемія та набряк слизової оболонки ротоглотки. На п'яту добу з початку вживання загальний стан та самопочуття хворої вже були задовільними, скарг на стан здоров'я не було, клінічно хвора одужала. При повторному проведенні аналізу крові було встановлено нормалізація її показників, а саме, підвищення кількості лейкоцитів до  $6,1 \cdot 10^9/л$ , зниження ШОЕ до 9 мм/год, відновлення нормального співвідношення між окремими формами лейкоцитів.

При імунологічному обстеженні до початку лікування у хворої Л. виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3+) до 48%, Т-хелперів (CD4+) - до 35%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - до 1,61, підвищення концентрації ЦІК до 3,07 г/л, у тому числі середньомолекулярної фракції (11S-19S) - до 46,6%, тобто 1,43 г/л. Після завершення курсу лікування, відповідно до заявленого способу, кількість СОЗ-клітин збільшилася до 68%, Т-хелперів (CD4+) - до 46%, коефіцієнт CD4/CD8 - до 2,04, рівень ЦІК знизився до 1,89 г/л, вміст середньомолекулярної фракції імунних комплексів - до 31%, тобто 0,595 г/л.

Отже, хвора Л. повністю одужала на 5-ту добу проведення лікування, ускладнень у неї не відмічено, поряд з клінічним одужанням відмічена також нормалізація імунологічних показників.

Приклад 2.

Хворий Ц., 32 років, менеджер на приватному підприємстві, захворів гостро, коли виник озноб, підвищення температури тіла до 39,5 °С, одночасно з'явилися загальна слабкість, нездужання, біль у горлі, ломота у всьому тілі, виникли дифузні міалгії, головний біль, захриплість голосу. При огляді: загальний стан хворого середньотяжкий, тем-

пература тіла 38,8 °С. Відмічаються яскрава гіперемія та набряк слизової оболонки ротоглотки, сухий кашель, нежить, захриплість голосу, помірно виражений склерит та кон'юнктивіт. Серце - тони помірно приглушені, тахікардія. Пульс 108 уд/хв., задовільних якостей, відповідає температурі тіла. АТ 110/65 мм рт.ст. У легенях - жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи. Живіт м'який, безболісний.

Ан. крові загальний: Ер. -  $3,6 \cdot 10^{12}/л$ , Нв - 127 г/л, КР - 0,85, Л -  $4,2 \cdot 10^9/л$ , е - 1, п - 6, с - 51, л - 35, м - 7; ШОЕ - 22 мм/год. Ан. сечі - без патології.

Встановлений діагноз гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), середньотяжкий перебіг хвороби.

Хворому призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме амізон у середньотерапевтичних дозах та додатково циклоферон у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2 мл 1 раз на добу протягом 7 діб поспіль. Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво поліпшилися, пропасниці зникла вже на третю добу від початку лікування циклофероном. Пропасниці зникла на другу добу від початку проведення лікування, загальна слабкість та нездужання, а також головний біль - на третю добу, на четверту добу лікування нормалізувався апетит, зникли гіперемія та набряк слизової оболонки ротоглотки. На п'яту добу лікування зник сухий кашель, нормалізувалася працездатність. Ускладнень зареєстровано не було. На шосту добу лікування - загальний стан та самопочуття хворого повністю нормалізувалися, скарги на стан здоров'я відсутні.

При повторному лабораторному обстеженні після завершення лікування за допомогою циклоферону була встановлена нормалізація показників периферійної крові. Вивчення імунологічних показників у динаміці дозволило встановити, що до початку лікування у хворого Ц. відмічалася Т-лімфопенія (48% CD3+-лімфоцитів), зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (37% CD4+-лімфоцитів), а також коефіцієнту CD4/CD8 (1,54), підвищення концентрації ЦІК у крові (3,08 г/л), переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції вміст якої склав 46,7%, тобто 1,44 г/л. Після завершення лікування згідно до заявленого способу, при повторному імунологічному обстеженні було встановлено підвищення кількості СВЗ+-лімфоцитів до 68%, CD4+-клітин - до 47% та коефіцієнту CD4/CD8 - до 2,07, зниження концентрації ЦІК у периферійній крові до 1,93 г/л та вмісту середньомолекулярної фракції імунних комплексів до 32%, тобто до 0,65 г/л.

Отже, проведення лікування ГРВІ у дорослих хворих циклофероном, згідно із заявленим способом, сприяє прискоренню одужання хворих, суттєвому зменшенню тривалості збереження клінічних симптомів ГРВІ та нормалізації імунологічних показників, тобто було патогенетично обґрунтованим.

Отримані дані дозволяють вважати заявлений спосіб лікування ГРВІ ефективним та перспективним для використання в умовах як інфекційних стаціонарів, так і в амбулаторно-поліклінічних закладах. Заявлений спосіб має суттєві переваги

відносно відомого способу-найближчого аналога і тому може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці. Використання заявленого способу базується на введенні хворим вітчизняного препарату циклоферону, який в дос-

татній кількості є в аптечній мережі України, недорогий, що робить його широко доступним, та не викликає яких-небудь побічних ефектів. Отже, заявлений спосіб рекомендується для широкого використання у лікувальній практиці.