



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17706 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/18
A61K 31/05 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

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

1

(21) u200603261

(22) 27.03.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 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 та циклоферону у середньотерапевтичних дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять детоксикуючий препарат реамберин.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що реамберин вводять у вигляді 1,5 % розчину внутрішньовенно крапельно по 400 мл 1 раз на добу протягом 3-5 діб поспіль.

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.

Існує спосіб лікування ГРВІ у дорослих хворих шляхом призначення жарознижувачих та анальгезуючих препаратів, зокрема аспірину або анальгіну, полівітамінів та введення інтраназально лейкоцитарного інтерферону [Справочник инфекциониста / 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 мефена-

мової кислоти, яка вводиться хворим по 0,25-0,5г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 5-7 днів поспіль [Деклараційний патент України на винахід №52236А МПК⁷ А61Р11/00. - Бюл. №12. від 2002р.]. Але мефенамова 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 жарознижувачого препарату [Деклараційний патент України на винахід №65097А МПК⁷ А61К31/13. Спосіб лікування гострих респіраторних інфекцій у дорослих хворих. - Бюл. №3. від 15.03.2004р.].

До недоліків цього способу 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.

Тому цей спосіб був удосконалений шляхом додаткового введення циклоферону у вигляді 12,5% розчину внутрішньом'язово по 2мл 1 раз на добу протягом 5-7 діб поспіль одночасно із введенням амізону [Деклараційний патент України №11566 МПК⁷ Е21D11/38, А61К31/18, Е21D5/00, А61К31/05. Спосіб лікування гострих респіраторних інфекцій у дорослих хворих. - Опубл.

(19) UA (11) 17706 (13) U

16.01.2006. - Бюл. №1].

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

До недоліків прототипу відноситься те, що при тяжкому перебігу ГРВІ у дорослих хворих цей спосіб не забезпечує швидкого зниження інфекційного токсикозу та прискорення одужання хворих.

Задачею корисної моделі було підвищення ефективності існуючого способу лікування ГРВІ у дорослих хворих та скорочення терміну лікування, зокрема при тяжкому перебігу ГРВІ. Вказана задача досягається шляхом додаткового введення дорослим хворим на ГРВІ сучасного детоксикуючого препарату реамберину.

Реамберин - це сучасний, оригінальний, детоксикуючий препарат, який містить у своєму складі 1,5% солі бурштинової кислоти - сукцинату натрію, завдяки чому він має широкий спектр фармакологічної дії, в тому числі поряд з вираженим детоксикуючим ефектом, покращує енергетичний метаболізм, зменшує прояви гіпоксії, а також виявляє органопротекторну дію стосовно головного мозку, печінки, нирок та міокарду. Завдяки цьому при тяжкому перебігу ГРВІ введення реамберину не тільки прискорює ліквідацію інфекційного токсикозу, але також попереджає розвиток ускладнень з боку нервової системи, нирок та серця.

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

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому на ГРВІ з перших годин захворювання вводять амізон і циклоферон у середньотерапевтичних дозах та додатково реамберин у вигляді 1,5% розчину внутрішньовенно крапельно по 400мл 1 раз на добу протягом 3-5 діб поспіль.

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, тобто з додатковим використанням реамберину, хворі групи зіставлення (58 осіб) - згідно до відомого способу-прототипу.

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

міальгії, зниження працездатності, в низці випадків - при тяжкому перебігу захворювання також артралгії великих суглобів) та катаральних явищ з боку верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, ларингіт, ларинготрахеїт). Хворі на ГРВІ скаргилися на пропасницю, сухий кашель, закладення носу, нежить, помірний біль у горлі, захриплість голосу. При огляді встановлено наявність гіперемії та набрякості слизової оболонки ротоглотки, сухого кашлю, закладення носу, підвищення температури тіла стосовно тяжкості перебігу хвороби, а 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 у дорослих на клінічні показники ($M \pm m$)

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

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

З таблиці 1 видно, що тривалість збереження пропасниці у хворих основної групи скорочувалася в середньому на 3,5±0,1 дні відносно групи зіставлення ($P<0,05$), загальної слабкості - на 3,2±0,1 дні ($P<0,05$), нездужання - на 3,1±0,1 дні ($P<0,05$), зниження апетиту - на 3,0±0,08 дні ($P<0,05$), головного болю - на 3,9±0,6 дні ($P<0,01$), ломоти у всьому тілі - на 3,1±0,1 дні ($P<0,05$), дифузних міалгій - на 3,2±0,1 дні ($P<0,05$), нежиті - на 2,8±0,1 дні ($P<0,05$), болю у горлі - на 2,9±0,1 дні ($P<0,05$), захриплості голосу - на 2,5±0,08 дні ($P<0,05$), гіпе-

ремії та набряку слизової оболонки ротоглотки - на $2,6 \pm 0,1$ дні ($P < 0,05$), сухого кашлю - на $4,0 \pm 0,1$ 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, концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також рівень так званих "середніх молекул" (СМ), за яким оцінювали наявність синдрому ендогенної "метаболічної" інтоксикації (СМІ). 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. Щодо рівня СМ, то даний показник у пацієнтів основної групи та групи зіставлення був підвищеним у середньому в 4 рази стосовно норми, що свідчить про наявність у цих хворих СМІ (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). Така ж динаміка відмічена і відносно рівня СМ. Так, в основній групі цей показник понизився практично до верхньої межі норми і становив у середньому $0,54 \pm 0,02$ г/л, у групі зіставлення теж була відмічена позитивна динаміка даного показника, однак він перевищував норму в 3,3 рази, що свідчило про наявність у пацієнтів із групи зіставлення СМІ. 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 у дорослих на імунологічні показники та концентрацію СМ ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		основна (n=60)	зіставлення (n=58)	
CD3+, %		50,3±2,3	50,2±2,1	>0,1
	69,2±2,2	69,1±2,1	56,7±1,5	<0,05
CD4+, %	45,6±1,2	36,2±1,5	36,1±1,6	>0,1

		45,5±1,0	38,5±1,2	<0,05
CD8+, %		22,2±0,8	22,3±0,7	>0,1
	22,8±0,9	22,6±0,6	22,3±0,6	>0,1
CD4/CD8		1,63±0,03	1,62±0,02	>0,1
	2,0±0,003	2,01±0,04	1,73±0,03	<0,05
ЦІК, г/л		3,26±0,12	3,21±0,11	>0,1
	1,88±0,03	1,89±0,06	2,45±0,08	<0,01
(11S-19S), %/л		46,9±1,8	46,7±1,7	>0,1
	30,9±1,2	32,3±1,6	40,4±1,6	<0,05
		1,53±0,06	1,50±0,05	>0,05
	0,58±0,002	0,61±0,03	0,99±0,04	<0,01
СМ, г/л		2,09±0,03	2,07±0,06	>0,05
	0,52±0,02	0,54±0,02	1,73±0,02	<0,01

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

У хворих групи зіставлення, яка лікувалася за допомогою відомого способу-прототипу, 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. Поряд з цим мав місце СМІ, про що свідчило підвищення рівня СМ у сироватці крові.

Таким чином, отримані дані свідчать про позитивний вплив заявленого способу лікування ГРВІ на динаміку імунологічних та метаболічних 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 хворими, не викликає яких-небудь побічних ефектів, в тому числі і алергічних реакцій. Препарат реамберин дозволений для використання в Україні без обмежень. Він є в достатній кількості в аптечній мережі України та доступний за ціною. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає 230 гривень на 1 хворого.

Наводимо приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора М., 35 років, домогосподарка, захворіла гостро, раптово, коли підвищилася температура тіла до $38,1^{\circ}\text{C}$, 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 середньотяжкий, температура тіла $38,5^{\circ}\text{C}$. 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 102 уд./хв., задовільних якостей, відповідає температурі тіла. АТ 110/60 мм рт.ст.

Живіт м'який, безболісний. Стілець та сечовиділення нормальні.

Ан. крові загальний: Ер. - $3,6 \cdot 10^{12}/л$, Нб - $137г/л$, КП - 0,9, Л - $4,3 \cdot 10^9/л$, е - 1%, п - 6%, с - 53%, л - 35%, м - 5%; ШОЕ - 17мм/год. Ан. сечі - без патології.

Встановлений діагноз гострої респіраторної вірусної інфекції, середньотяжкого перебігу хвороби.

Хворій було призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме амізон циклоферон у середньотерапевтичній дозі та додатково реамберин у вигляді 1,5% розчину внутрішньовенно крапельно по 400мл 1 раз на добу протягом 3 діб поспіль.

Під впливом проведеного курсу лікування як загальний стан хворої, так і її самопочуття суттєво покращилися, пропасниця 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 9мм/год, відновлення нормального співвідношення між окремими формами лейкоцитів.

При імунологічному обстеженні до початку лікування у хворої М. виявлено зниження кількості Т-лімфоцитів (CD3+) до 48%, Т-хелперів (CD4+) - до 35%, імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - до 1,61, підвищення концентрації ПІК до 3,07г/л, у тому числі середньомолекулярної фракції (11S-19S) - до 46,6%, тобто 1,43г/л, рівень СМ - 1,78г/л. Після завершення курсу лікування, відповідно до заявленого способу, кількість CD3-клітин збільшилася до 68%, Т-хелперів (CD4+) - до 46%, коефіцієнт CD4/CD8 - до 2,04, рівень ПІК знизився до 1,89 г/л, вміст середньомолекулярної фракції імунних комплексів - до 31%, тобто 0,59г/л. Рівень СМ понизився до верхньої межі норми, тобто до 0,53г/л.

Отже, хвора М. повністю одужала, ускладнень у неї не відмічено, поряд з клінічним одужанням відмічена також нормалізація імунологічних та метаболічних показників.

Приклад 2.

Хворий К., 35 років, економіст, захворів гостро, коли виник озноб, підвищення температури тіла до $39,6^{\circ}C$, одночасно появилися загальна слабкість, нездужання, біль у горлі, ломота у всьому тілі, виникли дифузії м'яльгії, головний біль, захриплість голосу. При огляді: загальний стан хворого середньотяжкий, температура тіла $38,8^{\circ}C$. 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 108уд./хв., задовільних яскостей, відповідає температурі тіла. АТ 110/65мм рт.ст. У легенях - жорстке дихання, розсіяні сухі хрипи.

Живіт м'який, безболісний.

Ан. крові загальний: Ер. - $3,5 \cdot 10^{12}/л$, Нб - $124г/л$, КП - 0,85, Л - $4,2 \cdot 10^9/л$, е - 1, п - 6, с - 52, л - 34, м - 7; ШОЕ - 22мм/год. Ан. сечі - сліди білку.

Встановлений діагноз гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ), тяжкого перебігу хвороби.

Хворому призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме амізон та циклоферон у середньотерапевтичних дозах та додатково реамберин у вигляді 1,5% розчину внутрішньовенно крапельно по 400мл 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль. Під впливом проведеного лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво поліпшилися, пропасниця 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 заявленого способу була встановлена нормалізація показників периферійної крові. Вивчення імунологічних показників у динаміці дозволило встановити, що до початку лікування у хворого К. 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 (3,08г/л), переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції вміст якої склав 46,7%, тобто 1,44г/л; рівень СМ був підвищеним до 3,02г/л, що свідчило про наявність СМІ. Після завершення лікування згідно до заявленого способу, при повторному імунологічному обстеженні було встановлено підвищення кількості CD3+-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 0,65г/л, вміст - СМ понизився до 0,54г/л, тобто був ліквідований СМІ.

Таким чином, хворий К. повністю одужав, ускладнень ГРВІ не відмічено.

Отже, проведення лікування ГРВІ у дорослих хворих згідно із заявленим способом, сприяє прискоренню одужання хворих, суттєвому зменшенню тривалості збереження клінічних симптомів ГРВІ, відсутності ускладнень та нормалізації імунологічних та біохімічних 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-прототипу і тому може бути рекомендований для поширеного використання в клінічній практиці. Використання заявленого способу базується на введенні хворим препарату реамберину, який в достатній кількості є в аптечці

мережі України, недорогий, що робить його широко доступним, та не викликає яких-небудь побічних ефектів, в тому числі алергічних реакцій. Отже, заявлений спосіб рекомендується для широкого

використання у лікувальній практиці в умовах інфекційних стаціонарів та амбулаторно-поліклінічних закладів.