



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59726

(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 ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ ХРОНІЧНОГО ТОНЗИЛІТУ У ДОРОСЛИХ

1

2

(21) 2002119474

(22) 28 11 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Напрасніков  
Сергій Миколайович, Деменков Валентин Романович,  
Соцька Яна Анатоліївна(73) Фролов Валерій Митрофанович, Напрасніков  
Сергій Миколайович, Деменков Валентин Романович,  
Соцька Яна Анатоліївна

(57) Спосіб лікування загострень хронічного тонзиліту у дорослих, що включає введення ципрофлоксацину, тимогену та амізону, який відрізняється тим, що додатково хворим вводять манакс по 90 мг три рази на добу протягом 10-15 діб поспіль

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до отоларингології.

Актуальність проблеми винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю захворюваності на хронічний тонзиліт (ХТ) серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, можливістю розвитку ускладнень з боку серця та нирок при загостреннях ХТ та недостатньою удосконаленістю існуючих способів лікування даної патології.

Існує спосіб лікування загострень ХТ, що включає введення хворим антибактеріальних та десенсибілізуючих препаратів, полівітамінів, аскорутину, та здійснення фізіотерапевтичних засобів на ділянку піднебінних мигдаликів (УФВ або КУФ), а також призначення протизапальних препаратів, зокрема аспірину (Попа В.А. Хронический тонзиллит - Кишинев Штинца, 1984 - С 99-102). Однак цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки він не забезпечує нормалізацію імунологічних показників у хворих на ХТ, і тому у частини пацієнтів потім виникають рецидиви захворювання.

Тому було запропоновано призначати хворим із загостренням ХТ додатково імунотерапевтичні препарати з групи гормонів тимусу та їхніх аналогів, зокрема левамізол або тималін (Заболотный Д.И., Мельников О.Ф. Теоретические аспекты генеза и терапии хронического тонзиллита - Киев Здоровье, 1999 - 122с). Цей спосіб забезпечує покращення імунологічних показників у хворих на ХТ, однак у частини пацієнтів можлива активація аутоімунних реакцій, що несприятливо впливає на організм хворих. Крім того, повторні курси введення антибіотиків обумовлюють розвиток дисбактеріозу.

Виходячи з цих обставин, був розроблений

спосіб лікування загострень ХТ у дорослих шляхом введення хворим в якості антибактеріального препарату ципрофлоксацину (комерційна назва - цифран), оскільки препарати групи фторхінолонів, до яких відноситься ципрофлоксацин, не викликають дисбактеріозу. В якості імунотерапевтичного препарату було запропоновано вводити хворим тимоген - препарат, який не містить у своєму складі баластних білків і тому не викликає посилення аутоімунних реакцій (Фролов В.М., Деменков В.Р. Опыт сочетанного применения цифрана и тимогена при хроническом тонзиллите в период обострения и его влияние на иммунные показатели у больных // Журнал ушных, носовых и горловых болезней - 1997 - №1 - С 33-27).

До недоліків способу відноситься те, що він не забезпечує швидкої ліквідації місцевих запальних явищ у піднебінних мигдаликах. Тому вказаний спосіб потребує подальшого удосконалення.

Найбільш ефективний з існуючих є спосіб лікування загострень хронічного тонзиліту у дорослих, що включає введення ципрофлоксацину в якості антибактеріального препарату, тимогену як імунотерапевтичного засобу та амізону - препарату, який володіє протизапальними та антиоксидантними властивостями (Патент України №49678 А «Спосіб лікування загострень хронічного тонзиліту» Фролов В.М., Соцька Я.А., Деменков В.Р., Напрасніков С.М. / пріоритет від 12 02 2002р - Опубл. 16 09 2002 р - Бюл. №9).

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих на ХТ зберігається зниженою природна антиінфекційна резистентність (ПАР), а також тривалий астеничний або астено-невротичний

(13) A

(11) 59726

(19) UA

синдром, що потребує додаткового лікування. У патогенетичному плані це сприяє подальшому розвитку загострень ХТ.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування загострень ХТ у дорослих, та поперед усього зниження ймовірності подальшого розвитку загострень ХТ, шляхом додаткового введення імуноактивного препарату рослинного походження манаксу, який воподіб властивостями стимулятора ПАР та імунітету, зменшує запальні явища, виявляє адаптогенний ефект.

Пропозиція щодо включення манаксу в лікувальний комплекс при загостреннях ХТ базується на вперше встановленій авторами винаходу в експериментальних умовах закономірності, потім підтверджений у клініці, що манакс та тимоген при одночасному введенні виявляють взаємопотенціюючі ефекти відносно показників ПАР та імунітету, а спільне призначення амізону та манаксу обумовлює взаємне посилення протизапального ефекту. Отже, одночасне введення тимогену, манаксу та амізону патогенетично обґрунтовано і забезпечує посилення як імуномодельючого ефекту, так і протизапальної дії, суттєво більш значущих, ніж проста сумація вказаних патогенетичних ефектів.

Манакс - препарат рослинного походження з тропічної ліани *Uncaria tomentosa* (котячий кіготь), вживається усередину у вигляді таблеток, кожна з яких містить 90 мг ліофілізованого екстракту кори вказаної рослини. Манакс зареєстрований у Бюро по реєстрації лікарських засобів МОЗ України в якості терапевтичного засобу з імуномодулюючими та протизапальними властивостями 25.02.1998 р. (реєстраційне посвідчення № 2903). Відомо, що до складу препарату входять алкалоїди, які володіють значним протизапальним ефектом, біологічно активні речовини, що посилюють фагоцитоз та глікозиди хінної кислоти, що мають значну антивірусну та антибактеріальну активність.

Технічно запропонований спосіб здійснюється таким чином. Дорослим хворим з діагнозом загострення хронічного тонзиліту призначають ципрофлоксацин по 250мг 2 рази на добу усередину, тимоген по 100мг внутрішньо-м'язово 1 раз на добу протягом 10 діб, амізон по 0,25г 3-4 рази на добу усередину протягом 7-10 діб поспіль та додатково манакс по 90мг 3 рази на добу усередину протягом

10-15 діб.

При розробці запропонованого способу було обстежено дві групи дорослих хворих у віці від 18 до 36 років - перша (60 осіб, у тому числі 25 чоловіків та 35 жінок), яка отримувала лікування згідно до запропонованого способу, та друга (56 осіб, у тому числі 26 чоловіків та 30 жінок), які лікувалися відповідно до існуючого способу-прототипу, тобто без введення манаксу. Обидві групи обстежених були рандомізовані за статтю, віком обстежених хворих, тривалістю хвороби, частотою загострень патологічного процесу в ротоглотці.

При співставленні результатів клінічного обстеження хворих обох груп було встановлено, що до початку лікування в обох групах відмічалася однотипова клініка загострення ХТ, яка характеризувалася синдромом загального токсикозу (слабкість, нездужання, пропасниця, головний біль, ломота у всьому тілі) та місцевими проявами з боку ротоглотки (наявність болю у горлі, пухляк та набряку піднебінних мигдаликів, болісності або чутливості підщелепних лімфатичних вузлів, казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів).

Під впливом запропонованого способу лікування у хворих першої групи відмічена чітка позитивна динаміка клінічних показників, яка характеризувалася ліквідацією як загальнотоксичних, так і місцевих проявів загострення ХТ. При використанні існуючого способу-прототипу у хворих другої групи була також відмічена позитивна динаміка клінічних показників, однак менш виражена, ніж при використанні запропонованого способу (таблиця 1).

З таблиці 1 видно, що під впливом запропонованого способу лікування загострень ХТ, у першій групі хворих відмічається суттєве скорочення тривалості збереження як загальнотоксичних, так і місцевих симптомів захворювання. Дійсно, в першій групі обстежених тривалість збереження пропасниці відносно другої групи скорочувалася в середньому на  $2,1 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ), загальної слабкості - на  $3,3 \pm 0,15$  дні ( $P < 0,05$ ), нездужання - на  $3,3 \pm 0,2$  ( $P < 0,05$ ), головного болю - на  $2,0 \pm 0,1$  дні ( $P < 0,05$ ), ломоти у всьому тілі - на  $2,4 \pm 0,15$  дні ( $P < 0,05$ ), зниження апетиту - на  $2,3 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ). Таким чином, під впливом запропонованого способу лікування вірогідно знижалася тривалість збереження загальнотоксичного синдрому в першій групі хворих із загостреннями ХТ.

Таблиця 1

Вплив запропонованого та існуючого способів лікування загострень ХТ на динаміку клінічних показників ( $M \pm m$ )

Клінічні показники	Групи обстежених хворих		Р
	перша (n=80)	друга (n=56)	
Тривалість збереження симптомів (діб)			
пропасниці	2,8±0,2	4,9±0,25	<0,05
загальної слабкості	3,6±0,3	6,9±0,25	<0,05
нездужання	3,7±0,25	7,0±0,3	<0,05
головного болю	2,8±0,15	4,8±0,3	<0,05
ломоти в усьому тілі	2,6±0,15	5,0±0,3	<0,05
зниження апетиту	2,6±0,2	4,9±0,3	<0,05

Клінічні показники	Групи обстежених хворих		Р
	перша (n=60)	друга (n=56)	
Тривалість збереження симптомів (дів)			
болю в горлі	3,0±0,2	4,4±0,2	<0,05
гіперемії слизової оболонки ротоглотки	4,3±0,25	6,5±0,3	<0,05
набряку піднебінних мигдаликів	4,2±0,3	6,8±0,25	<0,05
більшості підщелепних лімфовузлів	5,0±0,25	7,2±0,3	<0,05
казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів	4,6±0,3	6,9±0,35	<0,05
Частота астеничних проявів в періоді реконвалесценції (абс і %)	<div>5 8,3±1,1</div>	<div>10 17,9±1,5</div>	<0,01

Крім того, у хворих першої групи відмічено також суттєве прискорення ліквідації місцевого запального процесу в ротоглотці, а саме гіперемії слизової оболонки ротоглотки - на 2,2±0,2 дні (P<0,05), набряку піднебінних мигдаликів - на 2,6±0,2 дні (P<0,05), більшості підщелепних лімфатичних вузлів - на 2,2±0,15 дні (P<0,05), болю в горлі - на 1,4±0,1 дні (P<0,05), збереження казеозних пробок у лакунах мигдаликів - на 2,3±0,2 дні (P<0,05).

За даними диспансерного обстеження, в періоді реконвалесценції\* астеничні прояви (слабкість, підвищена стомлюваність, дратівливість) мали місце в 2,2 рази частіше та зберігалися більш тривало у хворих другої групи (P<0,01). Отже, отримані дані свідчать, що запропонований спосіб лікування загострень ХТ має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу, оскільки він обумовлює прискорення ліквідації загальнотоксичного синдрому та місцевих запальних явищ у ротоглотці, а також зниження частоти розвитку астеничного синдрому в періоді реконвалесценції.

Для вивчення патогенетичних особливостей запропонованого способу лікування загострення ХТ у дорослих нами були також вивчені деякі лабораторні показники, а саме концентрація "середніх молекул" (СМ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові та бактеріологічні

показники виділень із лакун піднебінних мигдаликів (наявність та кількісні характеристики мікрофлори).

До початку лікування у хворих обох груп відмічалася підвищення концентрації СМ та ЦІК, значне зростання кількості колоній мікроорганізмів у виділеннях із лакун піднебінних мигдаликів, причому у хворих переважали патогенні мікроорганізми (*Strept pyogenes* та *Staph aureus*), які складали 93,2±4,5% у першій групі та 92,8±4,6% у хворих другої групи (таблиця 2).

Після завершення лікування в першій групі хворих концентрація ЦІК знизилася до верхньої межі норми в 1,5 рази відносно вихідного рівня, СМ - в 5,2 рази. В другій групі обстежених рівень ЦІК знизився в 1,2 рази, СМ - в 2,3 рази, причому відносно першої групи ці показники зберігалися відповідно в 1,2 (ЦІК) та 2,2 рази (СМ) вище (P<0,01). Проведене лікування забезпечило в першій групі хворих зниження кількості колоній мікроорганізмів у виділенні із лакун піднебінних мигдаликів у 13 разів, тоді як у другій групі - лише в 4,25 разів (див таблицю 2). Отже, в першій групі після завершення лікування кількість мікроорганізмів у виділеннях з лакун піднебінних мигдаликів була в 2,8 рази меншою, ніж у хворих другої групи, а % патогенних мікробів - у 5,1 рази менше.

Таблиця 2

Вплив запропонованого та існуючого способу лікування загострень ХТ на деякі лабораторні показники у обстежених хворих (M±t)

Вивчені лабораторні показники	Групи обстежених		Р
	перша (n=60)	друга (n=56)	
ЦІК, г/л	3,12 ± 0,12	3,05 ± 0,11	>0,1
	2,05 ± 0,09	2,46 ± 0,08	<0,01
СМ, г/л	3,48 ± 0,14	3,36 ± 0,12	>0,1
	0,66 ± 0,08	1,43 ± 0,08	<0,01
Кількість колоній на 0,05 мл виділень з лакун	236 ± 12	221 ± 14	>0,1
	18 ± 2	52 ± 3	<0,01
% патогенних мікроорганізмів	93,2 ± 4,5	92,8 ± 4,6	>0,1
	5,6 ± 1,0	28,8 ± 2,2	<0,01

Примітка: в чисельнику дані до початку лікування, в знаменнику - після його завершення

Таким чином, запропонований спосіб лікування загострень ХТ патогенетично обґрунтований, оскільки він сприяє зменшенню концентрації СМ та ЦІК у сироватці крові та суттєвому зниженню кількості бактерій, особливо патогенних, у лакун піднебінних мигдаликів. Тому спосіб корисний для практичної медицини. Він не потребує коштовних та дефіцитних ліків, добре переноситься хворими. Умовний економічний ефект від використання запропонованого способу складає біля 128 грн на 1 хворого.

#### Приклад 1

Хворий К., 32 років, хворіє на ХТ протягом останніх шести років, загострення тонзиліту відмічаються 2-3 рази на рік. Останнє загострення почалося 2 дні тому. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, зниження апетиту, лому у всьому тілі, біль у горлі, який посилювався при ковтанні, головний біль, підвищену температуру тіла.

При огляді загальний стан хворого середньотяжкий, температура тіла  $38,2^{\circ}\text{C}$ , відмічається суттєве збільшення (до 1,5-2 см у діаметрі) та болісність підщелепних лімфатичних вузлів. Піднебінні мигдалики гіпертрофовані, гіперемовані, набряклі, в лакунах казеозні пробки біло-сірого кольору.

Пульс 100 уд/хв, задовільних якостей. АТ 130/80 мм рт.ст. Серце - тони ритмічні, помірно приглушені. У легенях - жорстке дихання, хрипів немає.

Ан. крові клінічний: Ер -  $3,36 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб -  $136\text{г}/\text{л}$ , КП -  $0,9$ , Л -  $9,2 \times 10^9/\text{л}$ , е - 1, п - 6, с - 62, л - 27, м - 4, ШОЕ -  $19\text{мм}/\text{год}$ . Ан. сечі - без патології. Концентрація ЦІК -  $3,12\text{г}/\text{л}$ , СМ -  $2,89\text{г}/\text{л}$ . При бактеріологічному дослідженні з виділень лакун піднебінних мигдаликів виділено *Str. pyogenes* у чистій культурі, 220 колоній на 0,05 мл виділень.

Клінічний діагноз: хронічний тонзиліт у фазі загострення, середнь-тяжкий перебіг.

Хворому було призначено лікування відповідно до запропонованого способу, а саме - ципрофлоксацин по 250 мг 2 рази на добу усередину протягом 7 діб, тимоген по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб, амізон по 0,25 г 3 рази на добу усередину після їжі протягом 7 діб поспіль та додатково - манакс по 90 мг 3 рази на добу усередину протягом 10 діб поспіль.

Під впливом запропонованого способу лікування стан та самопочуття хворого суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склапає 3 дні, загальної слабкості, нездужання, головного болю, лому у всьому тілі, зниження апетиту та болю в горлі - біля 3 діб, набряку та болісності підщелепних лімфовузлів - 4 доби, казеозних пробок у лакунах піднебінних мигдаликів - 5 діб. Хворий одужав протягом тижня з початку лікування, досягнута стійка ремісія ХТ. У періоді реконвалесценції астеничних проявів не було. При повторному вивченні лабораторних показників на 10-ту добу, тобто в день завершення лікування, було встановлено, що концентрація ЦІК у обстеженого знизилася до  $2,05\text{г}/\text{л}$ , СМ - до  $0,65\text{г}/\text{л}$ , з боку загального аналізу крові - нормалізувалася кількість лейкоцитів ( $6,6 \times 10^9/\text{л}$ ) та показник ШОЕ ( $8\text{мм}/\text{год}$ ). При бактеріологічному до-

слідженні мазків з поверхні та з лакун піднебінних мигдаликів - ріст патогенних мікроорганізмів відсутній.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість та тривалість досягнутої ремісії ХТ, загострень патологічного процесу не було, загальний стан хворого та його самопочуття весь термін диспансерного нагляду були задовільними.

#### Приклад 2

Хвора С., 38 років, хворіє протягом останніх 5 років на ХТ. Загострення патологічного процесу в піднебінних мигдаликах відмічаються 3-4 рази на рік. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, біль у горлі, що посилювався при ковтанні, головний біль, зниження апетиту, лому у всьому тілі. Загострення ХТ почалося 2 дні тому.

При огляді загальний стан хворої середньотяжкий, температура тіла  $38,4^{\circ}\text{C}$ . Пульс 100 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей. АТ 130/80 мм рт.ст. Тони серця помірно приглушені, ритмічні. Піднебінні мигдалики збільшені у розмірах, відмічається їх набряк, у лакунах - казеозні пробки білого кольору. Відмічається збільшення та болісність підщелепних лімфатичних вузлів. Ан. крові клінічний: Ер -  $3,21 \times 10^{12}/\text{л}$ , Нб -  $132\text{г}/\text{л}$ , Л -  $10,3 \times 10^9/\text{л}$ , е - 1, п - 6, с - 66, л - 23, м - 4, ШОЕ -  $29\text{мм}/\text{год}$ . Ан. сечі - без патології. ЦІК -  $3,04\text{г}/\text{л}$ , СМ -  $2,82\text{г}/\text{л}$ . При бактеріологічному дослідженні виділень із лакун піднебінних мигдаликів виділена чиста культура *Str. pyogenes* (гемолітичного стрептококу), 226 колоній на 0,5 мл виділень.

Клінічний діагноз: хронічний тонзиліт у фазі загострення, середнь-тяжкий перебіг захворювання.

Хворій С. було призначено лікування відповідно до запропонованого способу, яке включало введення ципрофлоксацину по 250 мг 2 рази на добу усередину протягом 7 діб, тимогену по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 10 діб, амізону по 0,25 г 4 рази на добу усередину після їжі протягом 10 діб та додатково - манаксу по 90 мг 3 рази на добу усередину протягом 15 діб поспіль.

Під впливом запропонованого способу лікування загальний стан хворої та її самопочуття суттєво покращилися вже на третю добу від початку проведення лікування. Загальнотоксичний синдром ліквідувався протягом 3 діб, місцеві запальні явища в ротоглотці - протягом 4-5 діб. Стійка клінічна ремісія досягнута на шосту добу від початку лікування.

В періоді реконвалесценції астеничних проявів не відмічено. При повторному вивченні лабораторних показників на 10-ту добу з початку лікування, було встановлено, що загальна концентрація ЦІК у хворої С знизилася до  $2,09\text{г}/\text{л}$ , показник СМ - до  $0,69\text{г}/\text{л}$ . Відмічена також нормалізація картини периферійної крові, а саме, зниження загальної кількості лейкоцитів до  $6,4 \times 10^9/\text{л}$  та ШОЕ - до  $11\text{мм}/\text{год}$ . При бактеріологічному дослідженні мазків з поверхні та із лакун піднебінних мигдаликів патогенної мікрофлори не виділено.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити стійкість та тривалість досягнутої

ремсії ХТ. За цей період загострень патологічного процесу у ротоглотці не відбувалося, загальний стан хворої та її самопочуття залишалися задовільними.

Отже, запропонований спосіб лікування загострень ХТ у дорослих має суттєві переваги відносно способу-прототипу. Він не потребує дефіцитних та коштовних ліків, патогенетичне обґрунтований, добре переноситься хворими,

немає протипоказань. При використанні запропонованого способу не відмічено небажаних побічних ефектів від введення манаксу хворим із загостренням ХТ. Тому запропонований спосіб лікування загострень ХТ у дорослих може бути рекомендований для широкого впровадження в умовах оториноларінгологічних відділень та в амбулаторно-поліклінічній практиці.