



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59813 (13) A

(51) 7 A61K35/28, A61K31/695

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) 20021210345

(22) 20 12 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Пустовий
Юрій Григорович, Гришина Віра Семенівна, Воль-
ман Олег Валерійович(73) Фролов Валерій Митрофанович, Пустовий
Юрій Григорович, Гришина Віра Семенівна, Воль-
ман Олег Валерійович(57) 1 Спосіб лікування алергічних захворювань,
що включає введення ентеросорбентів та гепато-
протекторів, який відрізняється тим, що ентеро-
сорбенти та гепатопротектори вводять разом,причому як гепатопротектор використовують
впчизняний препарат природного походження
спленін2 Спосіб за п 1, який відрізняється тим, що спле-
нін вводять внутрішньом'язово, по 2мл 2 рази на
добу протягом перших 5 днів лікування, потім по 2
мл 1 раз на добу ще 10-15 днів поспіль, залежно від
досягнутого ефекту3 Спосіб за пп 1, 2, який відрізняється тим, що
хворим вводять сучасні кремнеземні ентеросорбе-
нти у вигляді 1-2% водної суспензії по 100-200мл
усередину тричі на добу між прийомами їжі протя-
гом 7-14 днів, залежно від отриманих результатів
лікуванняВинахід відноситься до галузі медицини, а са-
ме до алергологіїАктуальність проблеми винаходу пов'язана зі
значним рівнем захворюваності на алергічні хво-
роби в сучасних умовах та недостатньою ефекти-
вністю існуючих способів лікування алергічних за-
хворюваньІснує спосіб лікування алергічних захворювань
шляхом введення хворим 2-10% розчинів вілозену
(Авт. свід. №1833740 СРСР, М. кл.
A61K35/26, опубл. 01.11.1990, БИ №30)Однак цей спосіб недостатньо ефективний,
оскільки при введенні вілозену лише підвищується
супресорна активність імунної системи, в той час
як існуючий спосіб не забезпечує елімінацію алер-
генів, тобто IgE з крові. Тому спосіб потребує по-
дальшого удосконаленняВідомий також спосіб лікування алергічних за-
хворювань шляхом перорального введення акти-
вованого вугілля щодня натщесерце в дозі 1,25-
1,75г (Авт. свід. №1205915 СРСР, М. кл.
A61M1/03, опубл. 23.01.1986, БИ №3). Активоване
вугілля при вживанні усередину сприяє зниженню
концентрації алергенів та токсичних речовин у
крові, однак, недостатньо інтенсивно. Тому спосіб
також потребує подальшого удосконаленняБув розроблений спосіб лікування алергічних
захворювань шляхом введення хворим вугільних
ентеросорбентів, які сприяють елімінації з організ-му, поперед усього з кишечника та крові, алерге-
нів, ЦІК та IgE (Фролов В.М., Векслер Х.М. Сове-
ременные подходы к лечению аллергических
заболеваний// Новое в патогенезе и терапии ал-
лергических болезней - Рига. Звайгзне, 1991 - С.
113-119)Однак, при клінічному вивченні даної пробле-
ми було встановлено, що суттєву роль у патогене-
зі алергічних захворювань крім накопичених алер-
генів, ЦІК і реагентів, має також зниження
функціональної активності гепатоцитівТому спосіб лікування алергічних захворювань
був удосконалений шляхом додаткового введення
після завершення курсу ентеросорбентів протягом
10 днів за допомогою вугільного ентеросорбенту,
препаратів гепатопротекторної дії, зокрема сілібо-
ру або рібоксину протягом 3-4 тижнів (Патент
України на винахід №225 01 А "Спосіб профілакти-
ки і лікування алергічних захворювань" -
МПК6A61K33/44. Пріоритет від 19.04.94 стосовно
заявки 9404109 -Опубл. 30.06.1998р. -Бюл. №3)Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і
тому обраний нами в прототипДо недоліків прототипу відноситься те, що
спосіб лікування тривалий - сумарно він
здійснюється протягом 31-38 днів поспіль. Крім
того, ті гепатопротектори, які використовують
відносно до способу-прототипу, можуть також
обумовити розвиток алергічних станів, зокрема

(13) A

(11) 59813

(19) UA

медикаментозної алергії. У теперішній час існують кремнеземні ентеросорбенти, активність яких суттєво вища, ніж вугільних. Тому існуючий спосіб лікування алергічних захворювань потребує подальшого удосконалення.

Задачею винаходу було підвищення ефективності та зменшення тривалості лікування алергічних захворювань шляхом одночасного проведення ентеросорбції та гепатозахисної терапії при використанні сучасних кремнеземних ентеросорбентів вітчизняного виробництва та як гепатопротектор - українського препарату природного походження - спленіну.

Наша пропозиція щодо одночасного проведення ентеросорбції та гепатозахисної терапії базується на вперше встановленій авторами заявки закономірності, що при використанні сучасних кремнеземних ентеросорбентів концентрація ЦІК, реагентів (IgE) та середніх молекул (СМ) знижується в сироватці крові досить швидко, що здійснює умови для реалізації ефектів гепатозахисних препаратів. Нами також пропонується використання як гепатопротектор вітчизняного препарату природного походження спленіну, який містить у своєму складі безбілковий екстракт селезінки великої рогатої худоби, оскільки спленін крім гепатозахисної дії, також сприяє нормалізації імунологічного гомеостазу, знижує активність імунотоксичних реакцій та володіє детоксикуючими властивостями.

Комбінація сучасних кремнеземних ентеросорбентів та спленіну для лікування алергічних захворювань нами пропонується вперше.

У технічному плані заявлений спосіб лікування алергічних захворювань використовують таким чином. Хворому з алергічним захворюванням призначають сучасні кремнеземні ентеросорбенти (сілард П, полісорб, ентеросорб, ентеросгель та інші) у вигляді 1-2% водної суспензії по 100-200мл усередину тричі на добу між прийомами їжі та спленін внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом перших 5 діб, потім по 2мл 1 раз на добу ще 10-15 діб поспіль, в залежності від досягнутого ефекту. Курс ентеросорбції повинен тривати від 7 до 14 діб, в залежності від отриманих результатів лікування.

При розробці заявленого способу лікування алергічних захворювань нами було обстежено дві групи хворих з алергічними захворюваннями, переважно бронхіальною астмою I ст. Середньотяж-

кого перебігу на тлі полінозу або медикаментозної алергії, а також рецидивуючою кропив'ячкою на тлі поліалергії. Перша група (30 осіб) отримувала лікування згідно до заявленого способу, та друга група (26 осіб) - згідно до відомого способу-прототипу.

При динамічному нагляді було встановлено, що в першій групі клінічні ознаки алергічного стану зникли протягом перших 7 діб лікування у 25 осіб (83,3±4,5%), протягом 8-10 доби з початку лікування у останніх 5 осіб (16,7±2,2%). У другій групі алергічні прояви за перші 7 діб лікування зникли у 16 осіб (61,5±4,0%), за 8-10 добу - у 6 осіб (23,1±2,5%), за 11-16 добу - у останніх 4 осіб (15,4±2%). Отже, встановлено прискорення ліквідації клінічних проявів алергічного стану у обстежених хворих при використанні заявленого способу лікування алергічних захворювань.

При додатковому вивченні деяких лабораторних показників було встановлено, що до початку лікування в обох групах обстежених мали місце суттєві зсуви вивчених показників, а саме підвищення концентрації ЦІК, СМ та IgE в сироватці крові. У подальшому відмічалось зниження вказаних лабораторних показників, більш виражене при використанні запропонованого способу. Дійсно, до початку лікування в першій групі у 24 хворих (80%) та в другій групі у 23 хворих (88,5%) концентрація ЦІК у сироватці крові була в межах 2,6-3,3г/л при нормі 1,88±0,03г/л (таблиця 1). При цьому найчастіше відмічена концентрація ЦІК від 2,90 до 3,3г/л (в першій групі у 70,1% хворих, в другій - у 77% хворих). На 15-ту добу з початку лікування в першій групі хворих у 23 (77,2%) концентрація ЦІК була в межах 1,9-2,5г/л, тоді як в другій групі - лише у 13 хворих (50%). Таким чином, використання заявленого способу лікування алергічних захворювань сприяє більш швидкому зниженню концентрації ЦІК в сироватці крові.

Проведення лабораторного дослідження на 20-ту добу з початку лікування дозволило встановити чітку позитивну динаміку лабораторних показників у хворих першої групи, яка отримувала лікування згідно до заявленого способу. Так, до початку лікування рівень ЦІК у хворих першої групи був в середньому в 1,7 рази вище за норму, на 20-ту добу з початку лікування він знижувався до верхньої межі норми, концентрація СМ до початку лікування була в середньому в 5,5 рази вище за норму, на 20-ту добу

Таблиця 1

Динаміка ЦІК у обстежених хворих при використанні заявленого та відомого способів лікування алергічних захворювань ($M \pm m$)

| Концентрація ЦІК (г/л) | Заявлений спосіб (n=30) | | Відомий спосіб (n=26) | |
|------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | до початку лікування | на 15-ту добу від початку лікування | до початку лікування | на 15-ту добу лікування |
| 1,9-2,2 | 0 | $\frac{33,3 \pm 3,0}{10}$ | 0 | $\frac{19,2 \pm 2,2}{5}$ |
| 2,3-2,5 | $\frac{3,3 \pm 0,3}{1}$ | $\frac{43,9 \pm 3,5}{13}$ | 0 | $\frac{30,8 \pm 4,0}{8}$ |
| 2,6-2,8 | $\frac{10 \pm 1,5}{3}$ | $\frac{16,7 \pm 2,2}{5}$ | $\frac{11,5 \pm 2,0}{3}$ | $\frac{23,2 \pm 2,8}{6}$ |
| 2,9-3,0 | $\frac{40,1 \pm 4,2}{12}$ | $\frac{6,7 \pm 0,8}{2}$ | $\frac{38,5 \pm 4,5}{10}$ | $\frac{19,2 \pm 2,2}{5}$ |
| 3,1-3,3 | $\frac{30 \pm 0,8}{9}$ | 0 | $\frac{38,5 \pm 4,5}{10}$ | $\frac{3,8 \pm 0,4}{1}$ |
| 3,4-3,6 | $\frac{6,7 \pm 0,8}{2}$ | 0 | $\frac{3,8 \pm 0,4}{1}$ | $\frac{3,8 \pm 0,4}{1}$ |
| 3,7-3,9 | $\frac{3,3 \pm 0,3}{1}$ | 0 | $\frac{3,8 \pm 0,4}{1}$ | 0 |
| 4,0-4,2 | $\frac{3,3 \pm 0,3}{1}$ | 0 | $\frac{3,8 \pm 0,4}{1}$ | 0 |
| 4,3-4,5 | $\frac{3,3 \pm 0,3}{1}$ | 0 | 0 | 0 |
| Норма - 1,88 0,03г/л | | | | |

Примітка

в чисельнику - % ($M \pm m$), в знаменнику - абсолютні значення (кількість хворих за даним показником)

з початку лікування цей показник знижувався в 3,4 рази відносно вихідного рівня ($P < 0,01$). Концентрація IgE у хворих першої групи до початку лікування була в 4,4 рази вище норми. На 20-ту добу з початку проведення лікування рівень IgE знизився в першій групі в 3 рази відносно вихідного значення даного показника ($P < 0,01$).

У хворих другої групи вихідні показники концентрації ЦІК, СМ, та рівня IgE були практично однакові з аналогічними показниками в першій групі до початку лікування (таблиця 2). Повторне

обстеження на 20-ту добу з початку лікування дозволило відмітити позитивну динаміку вивчених показників, однак суттєво менш виражену, ніж у першій групі. Дійсно, на цей період усі вивчені показники у хворих другої групи вірогідно перевищували як показники норми, так і аналогічні показники в першій групі (див. таблицю 2). У цілому концентрація ЦІК на 20-ту добу з початку лікування була в другій групі в 1,3 рази нижче, ніж у першій ($P < 0,05$), показник СМ - в 1,8 рази вище ($P < 0,01$), концентрація IgE - в 1,9 рази вище ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування алергічних захворювань на деякі лабораторні показники ($M \pm m$)

| Лабораторні показники | Норма | Заявлений спосіб (n=30) | Відомий спосіб (n=26) | P |
|-----------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|
| ЦІК, г/л | $1,88 \pm 0,03$ | $\frac{3,22 \pm 0,06}{1,98 \pm 0,08}$ | $\frac{3,16 \pm 0,05}{2,55 \pm 0,09}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| СМ, г/л | $0,52 \pm 0,03$ | $\frac{2,88 \pm 0,12}{0,85 \pm 0,06}$ | $\frac{2,91 \pm 0,14}{1,54 \pm 0,08}$ | $>0,1$ $<0,05$ |
| IgE, мкг/мл | $2,26 \pm 0,2$ | $\frac{9,85 \pm 0,8}{3,28 \pm 0,5}$ | $\frac{9,54 \pm 0,75}{6,12 \pm 0,6}$ | $>0,1$ $<0,05$ |

Примітка

в чисельнику - показники до початку лікування, в знаменнику - на 20-ту добу лікування, P підраховано між показниками першої та другої груп

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу лікування алергічних захворювань має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу, які заключаються в зменшенні тривалості лікування та покращення його результатів, що свідчить про досягнення рішення задачі винаходу. Оскільки заявлений спосіб сприяє прискоренню зниження концентрації ЦІК, СМ та вмісту IgE в периферичній крові, його можна рахувати патогенетично обґрунтованим. У зв'язку з скороченням терміну лікування умовний економічний ефект від заявленого способу складає біля 128 гривень на 1 хворого.

Спосіб добре переноситься хворими, не викликає небажаних побічних реакцій. Він не потребує коштовних або дефіцитних ліків, оскільки в ньому повністю використовуються тільки вітчизняні лікарські засоби.

Приводимо конкретні клінічні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хвора С., 43 років, хворіє на алергічні захворювання вже понад 10 років. Спочатку відмічалася лише харчова алергія (на молоко, цитрусові, яйця), потім відмічена також медикаментозна алергія (на сульфаніаміди, пеніцилін), останні 3 роки знаходиться на диспансерному обліку у алерголога з діагнозом "Бронхіальна астма І ст., атопічна форма середнього ступеня тяжкості, полівалентна алергія".

У теперішній час - загострення бронхіальної астми протягом останнього тижня. Лікувалася еуфіліном внутрішньовенне та отримувала інгаляції беротека, однак напади бронхіальної астми зберігалися. У легенях при аускультативній відмічалася сухі розсіяні хрипи, скаржилася на задишку, періодично (2-3 рази на добу) виникали напади задухи. Виходячи з цього, хворій було призначено лікування згідно з заявленим способом, а саме кремнеземний ентеросорбент вітчизняного виробництва, сілард П у вигляді 1% водної суспензії по 100мл 3 рази на добу усередину між прийомами їжі протягом 7 діб поспіль та спленін по 2мл 2 рази на добу протягом перших 5 діб, потім по 2мл 1 раз на добу ще 10 діб.

Під впливом проведеного лікування покращення самопочуття та загального стану хворої відмічено вже на 3-4 добу з початку лікування - суттєво зменшилася кількість нападів бронхіальної астми та їхня тривалість. До 10 доби лікування напади бронхіальної астми повністю зникли, в легенях при аускультативній - везикулярне дихання, хрипи були відсутні, самопочуття та загальний стан хворої - задовільні.

При лабораторному обстеженні до початку лікування рівень ЦІК склав 3,18г/л, СМ - 2,86г/л, IgE - 10,36мкг/мл. Після завершення лікування, на 15-ту добу від його початку - концентрація ЦІК знизилася до 1,92г/л, СМ - до 0,74г/л, вміст IgE в сироватці крові - до 2,56мкг/мл.

Отже, під впливом заявленого способу лікування алергічних захворювань, у хворої С. була досягнута стійка клінічна ремісія бронхіальної астми, яка супроводжувалася майже повною нормалізацією концентрації ЦІК, СМ та вмісту IgE в крові.

хворої

За даними диспансерного обстеження протягом 1 року встановлена тривалість досягнутої ремісії протягом усього періоду диспансерного нагляду, загострень бронхіальної астми не було.

Приклад 2

Хворий М., 42 років, страждає на алергічне захворювання протягом останніх 5 років. Раніше робота була пов'язана з дією професійних шкідливостей (працював апаратником на НПО "Азот"). Останні роки неодноразово контактував з хімічно шкідливими речовинами. У хворого відмічається рецидивуюча кропив'янка на тлі алергії харчового генезу (на молоко, полуницю, яйця) та медикаментозної алергії (на антибіотики пеніцилинового ряду, анальгін, бутадіон та інш.).

З приводу чергового рецидиву кропив'янки на тлі алергічного набряку шкіри обличчя (за типом набряку Квінке) було призначено лікування відповідно до заявленого способу, а саме ентеросорбція шляхом введення усередину 2% водної суспензії ентеросгелю по 200мл тричі на добу між прийомами їжі 14 діб поспіль та спленін внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу протягом перших 5 діб, потім по 2мл 1 раз на добу ще 15 діб поспіль.

Під впливом проведеного лікування загальний стан та самопочуття хворого поступово покращилися. На третю добу з початку лікування суттєво зменшився, та на п'яту добу повністю зник алергічний набряк шкіри обличчя, на шосту добу ліквідувалися місцеві прояви кропив'янки на шкірі тулуба та кінцівок. Вже на восьму добу з початку проведення лікування загальний стан хворого М. був задовільний, самопочуття добре, усі клінічні симптоми алергічного захворювання ліквідувалися.

До початку лікування при лабораторному обстеженні у хворого М. встановлені такі показники: рівень ЦІК - 3,28г/л, концентрація СМ - 2,96г/л, вміст IgE - 10,26мкг/мл. Після завершення лікування відмічено зниження рівня ЦІК до 1,99г/л, концентрації СМ - до 0,89г/л, вмісту IgE - до 3,22мкг/мл. Таким чином, проведення лікування відповідно до заявленого способу у хворого М. забезпечило ліквідацію клінічно маніфестних ознак алергічного захворювання (алергічний набряк шкіри обличчя, рецидив кропив'янки) та одночасно сприяло суттєвому зниженню концентрації ЦІК та СМ, а також вмісту IgE в крові хворого, що в патогенетичному плані корисно, оскільки зменшує ймовірність подальшого розвитку рецидивів кропив'янки.

Дійсно, за даними диспансерного нагляду протягом 1 року, рецидивів алергічної патології у хворого М. не було.

Отже, отримані дані дозволяють рахувати заявлений спосіб корисними для практичної медицини, оскільки він сприяє прискоренню одужання хворих та зменшує ймовірність подальшого розвитку рецидивів або загострень алергічних захворювань. За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення лікування, в першій групі рецидивів або загострень алергічних захворювань були в 6 випадках (20±4%), у другій групі -

в 12 випадках ($46,2 \pm 6\%$), тобто в 2,3 рази частіше. При цьому загальна тривалість ремісії при розвитку рецидивів або захворювань у першій групі скла-ла в середньому $10,9 \pm 0,3$ місяця, тоді як у другій групі - в середньому $6,6 \pm 0,2$ місяця, тобто на $4,3 \pm 0,1$ місяця менш ($P < 0,01$).

Таким чином, використання заявленого спосо-бу лікування алергічних захворювань сприяє

зменшенню частоти подальших загострень та ре-цидивів алергічних хвороб і збільшує тривалість ремісії захворювання в середньому в 1,7 рази в тих випадках, коли загострення алергічного проце-су все ж таки має місце. Це дозволяє рекоменду-вати заявлений спосіб для широкого використання в умовах практичної медицини.