



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87586** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 11063	(72) Винахідник(и): Маніщенкова Юлія Олександрівна (UA), Голубова Ірина Вікторівна (UA), Коломієць Віктор Іванович (UA), Кладієв Вячеслав Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.09.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3	(73) Власник(и): Маніщенкова Юлія Олександрівна, кв. Степной, 15-б, кв. 20, м. Луганськ, 91015 (UA), Голубова Ірина Вікторівна, вул. 2-Краснознаменна, 47-а, кв. 34, м. Луганськ, 91031 (UA), Коломієць Віктор Іванович, кв. Комарова, 2-а, кв. 17, м. Луганськ, 91050 (UA), Кладієв Вячеслав Миколайович, кв. 50-річчя оборони Луганська, 12, м. Луганськ, 91000 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ВАГІТНИХ

(57) Реферат:

Спосіб лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у вагітних, а саме гострого вірусного риніту полягає у застосуванні Синупрету. Додатково застосовується Енгістол у фармакопейній дозі та режимі, що підтверджується скороченням строків та покращенням ефекту лікування.

UA 87586 U

Корисна модель належить до медицини: внутрішніх хвороб.

Гострий вірусний риніт виникає як наслідок впливу на слизову оболонку порожнини носа вірусної інфекції. При гострому риніті розвивається катаральне запалення слизової оболонки, що виявляється набряклістю тканин, найбільш вираженою в області носових раковин. Ураження поширюється на обидві половини носа. Захворювання починається частим чханням, слезотечею, закладеністю носа, зниженням нюху, загальним нездужанням. Потім з'являється рясні серозно-слизові виділення. Запалення слизової оболонки носа може поширюватися на придаткові пазухи, носослізний канал, евстахієву трубу, барабанну порожнину і інші відділи дихальних шляхів [12].

Індивідуальна сприйнятливість до вірусної інфекції залежить від багатьох факторів: віку, фізичного розвитку, санітарно-гігієнічних умов, ступеня адаптації до метеорологічних зрушень, загартованості організму до впливу низьких або контрастних температур, наявності інтеркурентних захворювань. Найбільш часто гострий інфекційний риніт викликають риновіруси. До більш рідкісним збудників відносять віруси грипу, парагрипу, аденовіруси, респіраторно-синцитіальних вірус, коронавіруси. Прийнято вважати, що риновірус викликають від 1/3 до половини всіх гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дорослих, у той час як коронавіруси - лише 10 %. В останні роки роль респіраторного вірусу у виникненні гострого інфекційного риніту зростає, вони відповідальні більш ніж за 80 % випадків захворювання під час осінньо-зимових епідемій [2].

Найбільш частими захворюваннями верхніх дихальних шляхів у вагітних є гострий риніт, ларингіт, трахеїт. ГРВІ виникають в різні терміни вагітності у 356 з 1000 відвідувачок жіночих консультацій. Найбільшу потенційну небезпеку для плода представляють вірусні інфекції, так як викликані ними захворювання призводять до інтоксикації, активізації латентної інфекції, ураження внутрішніх органів. Проникаючи через плаценту, віруси можуть зумовити внутрішньоутробне інфікування, передчасне переривання вагітності, вади розвитку і внутрішньоутробну загибель плода. Крім того, вірусна інфекція сприяє підвищенню крововтрати під час пологів або при перериванні вагітності. Тому лікування слід починати якомога раніше - з моменту контакту з хворим або при появі перших ознак захворювання [10].

Останніми роками у вітчизняній і зарубіжній літературі розширилося уявлення про патогенетичну роль синдрому ендогенної інтоксикації (СЕІ) при патології вагітності. Розвиток СЕІ зв'язаний з системною запальною відповіддю, яка супроводжується тканинною деструкцією, вираженою гіпоксією тканин і хронічною інтоксикацією організму вагітної і плоду. Серед основних чинників ризику виникнення СЕІ у вагітних разом із захворюваннями нирок і печінки, вагому роль відіграє активність вірусних інфекцій, тобто це всі інфекційні захворювання, що з'являються під час вагітності, у тому числі і ГРВІ. Адекватна фармакологічна корекція СЕІ значною мірою залежить від його своєчасної лабораторної діагностики [1].

Впродовж останніх років загальноновизнаним біохімічним маркером наявності і оцінки ступеня тяжкості СЕІ є вміст речовин низької і середньої молекулярної маси (інша назва - "молекул середньої маси" або "середніх молекул") у крові. Вони являють собою небілкові речовини будь-якої природи (сечовина, молочна і інші органічні кислоти, амінокислоти, фосфоліпіди, продукти вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), проміжного метаболізму), що накопичуються в організмі в підвищених концентрації. Накопичення середніх молекул не лише є маркером ендотоксикації, надалі вони посилюють течію патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність усіх систем і органів. Середньомолекулярні пептиди здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції. Показана можливість впливу середніх молекул на тонус гладком'язових клітин і трансваскулярний транспорт. Середні молекули можуть проникати через плацентарний бар'єр, здійснюючи безпосередній токсичний вплив на плід, викликаючи поліорганні порушення різного характеру. Джерела літератури свідчать про прямий зв'язок між підвищеним рівнем середніх молекул в крові матері і плоду і наявністю у останнього гіпоксії, інтоксикації, дихальних розладів, незрілості, набряклого синдрому і травматичних ушкоджень центральної нервової системи [6, 11].

Особливий інтерес також представляють дослідження, що свідчать про важливу роль оксиду азоту (NO) в патогенезі запального і імунного процесів при вагітності, ускладненій ГРВІ. Оксид азоту є одним з найбільш важливих медіаторів організму, який утворюється, разом з іншими радикалами, при запаленні різного генезу, бере участь в пригніченні активності вірусних і бактеріальних клітин шляхом блокування деяких їх ферментів. Так, активація гамма-інтерфероном і ліпополісахаридом макрофагів і нейтрофілів при запальних процесах, супроводжується посиленням синтезу оксиду азоту, обумовленим збільшенням продукції в гладенькій мускулатурі судин індукцибельної NO-синтази (iNOS). При взаємодії оксиду азоту і

супероксидного аніон-радикалу і вивільненні в результаті цієї реакції сильного окисника - пероксинітрита реалізується пряма цитотоксична і імуногенна дія оксиду азоту, що викликає загибель клітин і тканин за механізмом апоптозу і некрозу, а також виявляється інгібуючий вплив на агрегацію тромбоцитів, посилюється судинна проникність, формується набряк. У вагітних жінок, з нормальним перебігом, спостерігається збільшення концентрації оксиду азоту в порівнянні з невагітними жінками. За даними ряду авторів зниження концентрації оксиду азоту в крові у вагітних корелює з підвищенням скорочувальної здатності міометрія. Крім того важлива роль у розвитку процесів ендогенної інтоксикації належить фактору некрозу пухлин та інтерлейкінам, що приводять, у свою чергу, до посилення синтезу NO і збільшення змісту NO-похідних у крові [14, 15].

При лікуванні дана категорія пацієнток вимагає особливої уваги, тому що необхідно використовувати лікарські засоби тільки з встановленою безпекою застосування під час вагітності, з відомими шляхами метаболізму, щоб передбачити можливі побічні ефекти; необхідно враховувати термін вагітності. Медикаментозна терапія ГРВІ у вагітних має багато особливостей, бо багато лікарських засобів протипоказані [5,7].

У зв'язку з цим необхідним є розробка оптимального способу ефективного лікування вагітних хворих на ГРВІ.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки способу лікування ГРВІ, гострого вірусного риніту у вагітних шляхом застосування комбінації препаратів Енгістол та Синупрет, оцінити ефективність застосування препаратів Енгістол та Синупрету комплексній терапії ГРВІ, гострого вірусного риніту у вагітних жінок, через визначення динаміки клінічної картини активності запального процесу верхніх дихальних шляхів, зміни рівня середніх молекул та оксиду азоту.

Поставлена задача вирішується тим, що нами додатково використані препарати Енгістол та Синупрет. Дія препарату Енгістол (Hell, Німеччина) обумовлена сумою дій речовин, які входять до його складу. Він знижує інтоксикацію, що грає важливу роль при терапії вірусних захворювань, для яких характерне впровадження вірусу в клітину, надає дренажну дію на мезенхіму і лімфатичну систему, яка грає одну з ключових ролей у становленні імунітету, сприяє виведенню надлишків гістаміну. Комплексний рослинний препарат Синупрет ("Bionorica AG", Німеччина) має комплексну активність, яка виявляється у секретолітичній дії, усуненні бронхоконстрикції, протизапальному, імуностимулюючому та противірусному ефектах. Склад Синупрету включає наступні рослинні складові: корінь горечавки (*Radix Gentianae*), квітки первоцвіту з чашечкою (*Flores Primulae cum Calycibus*), трава щавлю (*Herba Rumicis*), квітки бузини (*Flores Sambuci*), трава вербени (*Herba Verbenae*).

Як аналоги нами розглядалися нижче перераховані методи лікування з використанням Енгістолу та Синупрету:

1. Використання препарату Енгістол для лікування хворих на гострі респіраторні вірусні інфекції. Зареєстрована противірусна та імуномодуюча дія Енгістолу [8]. Проте даний спосіб не використовувався у вагітних.

2. Застосування Енгістолу при лікуванні лімфаденопатій інфекційного ґенезу у дітей. Була відмічена висока ефективність та безпечність препарату, дані рекомендації до використання у медичній практиці педіатрів, інфекціоністів, отоларингологів та лікарів загальної практики [9]. Але цей спосіб використаний в педіатричній практиці.

3. Використання препарату Синупрет при гострих респіраторних вірусних інфекціях у дітей. Відмічено підвищення активності неспецифічних факторів захисту і посилення місцевого імунітету слизових оболонок за рахунок збільшення фагоцитарного рівня секреторного IgA і лізоциму в слині, концентрації IgA і IgM в сироватці крові, а також підвищення противірусного імунітету за рахунок збільшення продукції α - і γ — інтерферонів [4]. Проте даний спосіб застосовувався в дитячому віці (від 2 до 15 років)

4. Використання препарату Синупрет при лікуванні захворювань порожнини носа та середнього вуха. Зареєстровано протизапальний, муколітичний, легкий антибактеріальний ефект препарату [3]. Але цей спосіб застосовувався в отоларингологічній практиці.

Як найближчий аналог взято спосіб лікування респіраторних інфекцій у вагітних [13].

Згідно найближчого аналогу у хворих вагітних з частими гострими респіраторними вірусними інфекціями на тлі хронічного риніту та синуситу використовували препарат Синупрет в дозі 50 крапель 3 рази на добу в період активного запального процесу з переходом на профілактичне лікування до 3 місяців. За результатами проведеного лікування, спостерігалось усунення блокади носового дихання, чхання, кашлю, виділень з носа, виділення мокротиння. Ефект виявлявся з перших днів лікування і продовжував наростати в наступні тижні.

Але застосований спосіб лікування за найближчим аналогом має наступні недоліки:

1. Використання Синупрету не сприяє протівірусному захисту організму, що особливо важливо для швидкого усунення симптомів ГРВІ у вагітних.

2. Використання Синупрету не супроводжується антигістамінною дією, що треба враховувати при лікуванні вагітних жінок, тому що класичні антигістамінні препарати у період вагітності мають протипоказання до використання.

3. При використанні даного способу лікування хворих з ГРВІ необхідно призначення дезінтоксикаційної терапії для корекції обмінних процесів та попередження розвитку токсикозу вагітних.

Суть коричневої моделі.

Для ліквідації недоліків в аналогах і найближчому аналозі нами для лікування гострого вірусного риніту у вагітних використано спосіб лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у вагітних, що включає застосування у хворих при появі перших симптомів захворювання комбінації препаратів Енгістол по 1 таблетці 3 рази на день через 2 години після або за 30 хвилин до прийому їжі сублінгвально та рослинного препарату Синупрет по 50 крапель 3 рази на добу незалежно від прийому їжі впродовж двох тижнів поспіль, щоденно в умовах стаціонару. Спосіб проводився наступним чином.

При появі перших симптомів захворювання на ГРВІ, гострий риніт вагітним жінкам призначався комплексний антигомтоксичний препарат Енгістол (Hell, Німеччина). Використовували препарат по 1 таблетці 3 рази на день через 2 години після або за 30 хвилин до прийому їжі сублінгвально щоденно протягом 2 тижнів.

Унікальність дії Енгістолу обумовлена його складовими, а саме: колоїдна сірка сприяє відновленню ферментних функцій і активує окремі складові системи імунітету в організмі людини, регулюючи фізіологічні і ферментативні функції в організмі нормалізує процес детоксикації. Діючи безпосередньо на сульфідні групи різних ферментів, знижує їх зв'язування важкими металами, препаратами сульфаніламідного ряду, антибіотиками. Поєднання вінцетоксину і асклепієвої кислоти за рахунок нормалізації роботи симпатичної ланки вегетативної нервової системи покращує роботу судин, тим самим, відновлюючи нормальний метаболізм в тканинах. Препарат так само робить дренажну дію на мезенхіму і лімфатичну систему, яка відіграє одну з ключових ролей у становленні імунітету. Показаннями до застосування Енгістолу є вірусні інфекції: грип, гострі та хронічні риновірусні інфекції, вірусний гепатит, інші вірусні захворювання й ускладнення після них (отит, бронхіт, ларингіт), лихоманка нез'ясованої етіології. Можливе застосування препарату при вагітності і в період лактації без зміни дози і кратності прийому. Все це сприяє лікуванню вагітних на ГРВІ, гострий риніт. Протипоказанням до прийому Енгістолу є підвищена чутливість до компонентів препарату.

Одночасно призначався комплексний рослинний препарат Синупрет ("Bionorica AG", Німеччина) по 50 крапель 3 рази на добу незалежно від прийому їжі впродовж двох тижнів поспіль, щоденно.

Під впливом препарату Синупрет регулюється секреція і нормалізується в'язкість слизу, усувається мукостаз, полегшується відходження слизу та мокротиння. Зменшується набряк тканин. Відновлюється дренаж і вентиляція навколо носових пазух, усувається закладеність носа. Нормалізується захисна функція епітелію дихальних шляхів і виявляється імуностимулююча дія. Підвищується ефективність антибіотикотерапії. Показанням до застосування є гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). За період застосування препарату Синупрет протягом багатьох років данні, що вказують на ризик обумовлений його застосуванням під час вагітності та при годуванні груддю, відсутні, тому Синупрет є безпечним лікарським засобом.

Для оцінки ефективності розробленого способу лікування вагітних на ГРВІ, гострий риніт призначалася наступна терапія в умовах стаціонару протягом 2 тижнів.

Лікування здійснювалось у 2-х групах хворих. Перша група 35 пацієнток, що отримували при перших ознаках захворювання лише Синупрет по 50 крапель 3 рази на добу незалежно від прийому їжі впродовж двох тижнів поспіль, щоденно. Друга група - 36 пацієнток, що використовували комбінацію препаратів Енгістол по 1 таблетці 3 рази на день сублінгвально та рослинного препарату Синупрет по 50 крапель 3 рази на день впродовж двох тижнів поспіль.

У ході оцінки ефективності терапії, що проводилася при лікуванні ГРВІ, гострого риніту у вагітних жінок використовувалися об'єктивні критерії ендогенної інтоксикації - концентрація у крові молекул середньої маси і стабільних метаболітів оксиду азоту (нітратів і нітритів, які підсумовувалися у загальний оксид азоту).

За результатами проведеного клінічного спостереження у двох групах хворих була позитивна динаміка: зниження симптомів інтоксикації, закладеності носу та ринореї, проте в

другій групі вагітних суб'єктивне покращення самопочуття вагітні відмічали на 3-4 дні раніше, ніж у першій групі.

На початку лікування вивчаємі показники у пацієнток першої та другої груп істотно не відрізнялись. При аналізі концентрації середніх молекул виявлено, що на початку захворювання цей показник був підвищений в обох групах, а саме в першій групі в 1,41 раза (довжина хвилі 254 нм) і в 1,34 раза (довжина хвилі 280 нм; в другій групі 1,47 раза (довжина хвилі 254 нм) і в 1,32 раза (довжина хвилі 280 нм) ($p > 0,05$). Така динаміка рівня молекул середньої маси в сироватці крові свідчить про посилений їх синтез у тканинах як результат гіперкатаболізму і активації тканинних протеаз при одночасному зниженні детоксикаційних функцій нирок і печінки, у відповідь на розвиток ГРВІ. В результаті проведеного лікування зареєстровано зниження рівня середніх молекул в першій групі, однак до показників норми не наблизились: $0,287 \pm 0,011$ у.о. при довжині хвилі 254 нм і $0,272 \pm 0,017$ у.о. ($p < 0,05$) при довжині хвилі 280 нм (норма $0,22 - 0,26$ у.о.). При застосуванні комбінації препаратів енгістол і Синупрет, вміст в крові середньомолекулярних пептидів знизився практично до нормальних показників - $0,268 \pm 0,018$ у.о. при довжині хвилі 254 нм і $0,248 \pm 0,022$ у.о. ($p < 0,05$) при довжині хвилі 280 нм (норма $0,22 - 0,26$ у.о.).

Динаміка показників оксиду азоту була наступною: в перші дні захворювання концентрація оксиду азоту підвищилася у 2,23 раза у вагітних першої групи та у 2,24 раза у вагітних другої групи у порівнянні з нормативними показниками у вагітних з фізіологічним перебігом гестаційного процесу ($9,05 \pm 0,64$ мкмоль/л). Після проведеного лікування ГРВІ, гострого риніту з використанням лише Синупрету оксид азоту достовірно знизився до $15,8$ мкмоль/л, що в 1,74 рази перевищує нормальний показник, проте при використанні комбінації препаратів Енгістол і Синупрет рівень оксиду азоту достовірно знизився до $9,5$ мкмоль/л, що знаходиться в межах нормальних значень при фізіологічній течії вагітності і певною мірою свідчить про зниження скорочувальній активності матки, а також є сприятливим чинником що перешкоджає розвитку ендотеліальної дисфункції, різних форм гестозів і гіпоксії плоду.

Вищенаведені дані свідчать про більш виразний позитивний ефект лікування пацієнтів другої групи, де був застосований розроблений спосіб лікування. Тому вельми актуальними є застосування комбінованої терапії вищенаведеними препаратами при гострих ринітах у вагітних.

Таким чином, запропонований спосіб лікування вагітних хворих на ГРВІ, гострий риніт є ефективним і має такі відмінності:

1. Проведення комплексного лікування вагітних з ГРВІ, гострим ринітом із застосуванням Енгістолу в комбінації з Синупретом має патогенетичну спрямованість завдяки протизапальним, дезінтоксикаційним, протівірусним, антигістамінним, секретолітичним та імуномодельючим властивостям препаратів.

2. Використання Енгістолу поряд з Синупретом посилює ефективність терапії ГРВІ за рахунок синергізму протизапального ефекту.

3. Використання Синупрету позитивно впливає на секретолітичні процеси, які покращують відходження слизу та супроводжуються полегшенням носового дихання, що є чинником попереджаючим гіпоксичні ураження плоду.

4. Даний спосіб лікування представляє сумарну дію препаратів, що призводить до усунення загострень запального процесу в верхніх дихальних шляхах, а також має імуномодулюючу властивість.

5. Нами встановлено, що серед інших методів лікування ГРВІ у вагітних, запропонована терапія є високоефективною, не має побічних ефектів та добре переноситься вагітними жінками. Спосіб є доступним, не завдає шкоди, може бути застосований у практиці лікарів, сприяє оптимізації лікування вагітних, що забезпечує його доцільність та можливість масового використання.

Джерела інформації:

1. Банин В.В. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации // -Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. - СПб.-1994. - С. 10-17.

2. Возианова Ж.Б. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) / Ж.Б. Возианова, Н.М. Ковалева // Сучасні інфекції.-1999.-№1.-С. 16-22.

3. Гаращенко Т. Н. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха / Т. Н. Гаращенко, М. Р. Богомильский, Е. Ю. Радциг // Рос. ринол.-2002. - № 3. - С. 38-42.

4. Гляделова Н.П. Применение синупрета в терапии острых респираторных инфекций у детей /Н.П. Гляделова, Н.К. Унич// Современная педиатрия.-2012.- № 5(33).- С.77-82.

5. Замотаев И.П. Тактика применения лекарств при беременности. -М, 1983.

6. Исследовательские приемы эндогенной интоксикации организма. Методические рекомендации /Андрейчин М.А., Бех М.Д., Демьяненко В.В. и др. // МЗ Украины. Киев.-1998. - С. 1-31.
7. Москалюк В.Д. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції / В.Д. Москалюк, М.А. Андрейчин, В.О. Качор// Методичні рекомендації. - К., 2006.-28 с
8. Никоненко А.Г. Энгистол - эффективный антивирусный, иммуномодулирующий препарат / А.Г. Никоненко // Здоров'я України.- № 3(112).-2005.- С. 43.
9. Орлюк И.Б. Антигомотоксическая терапия лимфаденопатий у детей(взгляд на проблему)/ И.Б. Орлюк, В.Г. Козачук // Современная педиатрия.-2012.- №5(45).- С. 14-20.
10. Приступа Л.Н. Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції у вагітних: особливості лікування та профілактики / Медицинские аспекты здоровья женщины// 2008.- № 5(14).- С. 27-31.
11. Рябых О.В. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных и их матерей при гестозе различной степени тяжести / О.В. Рябых, М.Я. Малахова, Г.С. Шеремет // Эфферентная терапия.-1999. -Т.5.-№1. -С. 41-45.
12. Стремоухов А. А. Лечение ринита при острых респираторных вирусных инфекциях антигистаминными препаратами I поколения /А. А. Стремоухов, Е. Б. Мищенко// Лечащий врач.- 2003,- №2.- С. 15-18.
13. Эффективность и безопасность лечения респираторных инфекций у беременных / Г.И. Дрынов, О.К. Иванюшина, Н.Ф. Ульянова и др. // Гинекология.- Том 4.- № 1.-2002.- С. 16-20.
14. Alison B. Nitric oxide regulation of free radical and enzymemediated lipid and lipoprotein oxidation // Atherosclerosis, Thrombosis and Vase. Biol. 2000. V. 20. № 7. P. 1707-1715.
15. Kanaehi Shigeyki Nitric oxide synthase and postischemic liver injury // Biochem. And Biophys. Res. Commun. V. 200, 276, № 3. P. 851-854.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гострої респіраторної вірусної інфекції у вагітних, а саме гострого вірусного риніту, що полягає у застосуванні Синупрету, який **відрізняється** тим, що додатково застосовується Енгістол у фармакопейній дозі та режимі, що підтверджується скороченням строків та покращенням ефекту лікування.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601