



(51) МПК

*A61K 38/43* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)*A61P 11/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006146545/14, 27.12.2006

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
27.12.2006

(45) Опубликовано: 20.07.2008 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2163097 C1, 20.02.2001. RU 2112542 C1, 10.06.1998. UA 13671 U, 17.04.2006.  
МИГИНД Н. Медикаментозное лечение аллергических ринитов и полипоза носа. // Рос. Ринология, 1996, №2-3, с.33-34.  
МАХЛИНОВСКАЯ Н. В. К вопросу о лечении рецидивирующих полипозных риносинуситов. // Рос. Ринология, 1996, №2-3, с.140-141.  
TAILLENS JP. [Nasal polypus; clinical study.] // Pract Otorhinolaryngol (Basel), 1952, 14(4-5), p.326-336.

Адрес для переписки:

115478, Москва, Каширское ш., 24, корп.2,  
ГПГНЦ "Институт Иммунологии ФМБА", пат.пов.  
Т.П. Ивановой

(72) Автор(ы):

Царев Сергей Владимирович (RU),  
Лусс Людмила Васильевна (RU),  
Ильина Наталья Ивановна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное предприятие Государственный  
центр "Институт иммунологии Федерального  
медико-биологического агентства" (RU)

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, оториноларингологии, и может быть использовано для лечения полипозного риносинусита. Для этого применяют препарат «Лонгидаза» в виде инъекций в ткань полипа по 3000 ЕД на процедуру. Проводят

курс 5-10 процедур с интервалом в 5 дней. При этом общая доза составляет от 15000 до 30000 ЕД. Проведение такой терапии позволяет повысить эффективность нехирургического лечения полипов носа, а также увеличить период ремиссии заболевания.

RU 2 329 059 C1

RU 2 329 059 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

**A61K 38/43** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006146545/14, 27.12.2006**

(24) Effective date for property rights: **27.12.2006**

(45) Date of publication: **20.07.2008 Bull. 20**

Mail address:

**115478, Moskva, Kashirskoe sh., 24, korp.2,  
GPGNTs "Institut Immunologii FMBA", pat.pov.  
T.P. Ivanovoj**

(72) Inventor(s):

**Tsarev Sergej Vladimirovich (RU),  
Luss Ljudmila Vasil'evna (RU),  
Il'ina Natal'ja Ivanovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe predpriyatje Gosudarstvennyj  
tsentr "Institut immunologii Federal'nogo  
mediko-biologicheskogo agentstva" (RU)**

(54) **METHOD OF POLYPOUS RHINOSINUSITIS TREATMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention can be used for treatment of polypous rhinosinusitis. For this purpose medicine preparation "Longidasa" is applied as injections to polyp tissue dosed 3000 UN per procedure. Course of 5-10 procedures is performed

every 5 days. Thus total dose makes 15000 to 30000 UN.

EFFECT: this therapy raises efficiency of non-surgical nose polyp treatment, and increases the disease remission period.

2 ex

RU 2 3 2 9 0 5 9 C 1

RU 2 3 2 9 0 5 9 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно, к оториноларингологии, и может быть использовано для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, прежде всего, полипозного риносинусита.

Больные с полипозным риносинуситом составляют до 5% всех обращающихся в ЛОР-кабинеты и около 4% пациентов, консультирующихся у аллергологов (Maran G.D. et al. Clinical rhinology. New York: Thieme, 1990, 84-98). Среди больных бронхиальной астмой полипы находят у 7-15% пациентов, а в случае аспириновой астмы - значительно чаще. Известно, что наличие патологического процесса в носу и пазухах утяжеляет течение бронхиальной астмы. Причинами этого явления могут стать назобронхиальный рефлекс, повышенная экспозиция холодного и/или сухого воздуха в бронхах из-за назальной обструкции, а также воздействие медиаторов воспаления, абсорбированных из носа и пазух, или аспирация инфицированного назального секрета.

Сочетание полипозной риносинусопатии, бронхиальной астмы и непереносимости аспирина носит название «астматической триады».

Традиционные способы лечения больных полипозным риносинуситом (Патент РФ №2163097, МКП А61В 17/24, оп. 2001 г.) предполагают комплексные методики, включающие медикаментозное лечение и хирургическую санацию полипов.

Однако такой комплексный подход не дает стойкого лечебного результата и не гарантирует от рецидива роста полипов, а при частых рецидивах и последующих им хирургических вмешательствах может привести к формированию хронического полипозного риносинусита.

Кроме того, повторные хирургические вмешательства, по клиническим наблюдениям, утяжеляют протекание астмы. Давно замечено, что хирургическое лечение полипов часто приводит к прогрессированию бронхиальной астмы. Причем полипы отличаются рецидивирующим течением, и повторное их удаление может являться одним из факторов, формирующих тяжелую, резистентную к терапии астму.

Поэтому современные стандарты лечения полипозного риносинусита предполагают применение интраназальных или системных глюкокортикостероидов (Ринит. Резюме Международного соглашения по диагностике и лечению ринитов. // Ref. Allergy Supplement. - 1994, vol.49, №19), которые позволяют в большинстве случаев отказаться от хирургического вмешательства.

Однако применение кортикостероидных гормонов имеет ряд нежелательных последствий. Так при их системном применении возможно развитие гипергликемии («стероидный диабет»), появление артериальной гипертензии, образование эрозий и язв в желудочно-кишечном тракте, снижение иммунного ответа, микотические поражения, нарушение жирового обмена, развитие стероидного васкулита, снижение продукции собственных кортикостероидов и другие нарушения, которые значительно ограничивают применение кортикостероидов.

Интраназальное применение гормонов также не исключает развитие системных побочных эффектов, но при этом возможны и местные осложнения. В первую очередь это изменение состояния слизистой оболочки носа: появление эрозий и носовых кровотечений, постепенное развитие атрофии слизистой оболочки, снижение местного иммунного ответа, наблюдаются случаи развития перфорации носовой перегородки при длительном приеме.

Достижимый терапевтический эффект недостаточно стабилен, обострения заболевания возникают уже через непродолжительный срок или сразу после прекращения приема назальных кортикостероидов, клиническая картина характеризуется наличием вялотекущего хронического воспаления, трудно поддающегося лечению, сопровождающегося ухудшением общего состояния больного, что требует повторных курсов лечения.

При неэффективности гормональной терапии приходится прибегать к хирургическому лечению полипов, что приводит к указанным выше нежелательным последствиям.

Таким образом, технический результат, получаемый от использования описываемого изобретения, состоит в создании эффективного и щадящего способа нехирургического

удаления полипов, в повышении эффективности и сокращении сроков лечения, а также в увеличении периода ремиссии воспалительно-деструктивных заболеваний полости носа.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе лечения полипозного риносинусита, включающем терапию лекарственными средствами, в качестве

5 лекарственного средства используют препарат «Лонгидаза», которую используют в виде инъекций в ткань полипа по 3000 ЕД на процедуру, курсом 5-10 процедур с интервалом в 5 дней, с общей дозой от 15000 до 30000 ЕД.

Лонгидаза - лекарственное средство обладает ферментативной (гиалуронидазной) активностью, иммуномодулирующими, антиоксидантными и умеренными  
10 противовоспалительными свойствами. Фармакологические свойства препарата обусловлены химическим соединением фермента гиалуронидазы с полиоксидонием, обладающим собственной фармакологической активностью. Соединение с полиоксидонием значительно увеличивает устойчивость фермента к разрушающему действию ингибиторов и подавляет аллергические свойства фермента.

15 Установлено, что благодаря указанным свойствам лонгидаза обладает способностью не только рассасывать спайки, келоидные рубцы, склеротическую ткань, но и подавлять рост соединительной ткани при ее избыточном образовании.

При длительном введении Лонгидаза не нарушает нормального функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, нервной системы, функции печени и почек,  
20 гематологических и биохимических показателей крови. Лонгидаза не обладает мутагенными, канцерогенными свойствами. Препарат не влияет на репродуктивную функцию и постнатальное развитие потомства.

Одним из главных оснований для лечения Лонгидазой полипозного процесса в носу и пазухах является гистологическая структура полипа, на которую можно воздействовать гиалуронидазой. Полип представляет собой поврежденный эпителий на утолщенной  
25 базальной мембране и отечную строму. Строма представлена фибробластами, формирующими опорный каркас, эозинофилами и некоторыми другими клетками, псевдокистами, небольшим количеством сосудов. Под влиянием гиалуронидазы гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат), составляющие основу матрикса соединительной ткани, входящей в  
30 состав полипа, теряют свои основные свойства: вязкость, способность связывать воду, ионы металлов, затрудняется формирование коллагеновых белков в волокна, увеличивается проницаемость тканевых барьеров, облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве. Однако нативная гиалуронидаза действует только на гиперплазию соединительной ткани. «Лонгидаза» по механизму действия существенно  
35 отличается от всех препаратов на основе гиалуронидазы, обладая иммуномодулирующими, антиоксидантными и детоксицирующими свойствами, она является мощным противовоспалительным агентом и поэтому влияет на первопричину гиперплазии - на воспалительный процесс. Ковалентная связь с полиоксидонием значительно увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям и  
40 действию ингибиторов, образующихся в воспалительном очаге: ферментативная активность Лонгидазы сохраняется при нагревании до 37°C в течение 20 суток, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. Связывание с полиоксидонием подавляет аллергические свойства  
45 фермента.

Применение Лонгидазы в терапии полипозного риносинусита по соответствующей схеме лечения позволяет оказывать ферментативное (гиалуронидазное), иммуномодулирующее, антиоксидантное и умеренное противовоспалительное действие, т.е. обладает  
50 способностью воздействовать на ткань полипа, рассасывая его, а также уменьшать степень воспалительной реакции в носу и пазухах, препятствуя рецидиву роста полипов.

Описываемый способ лечения полипозной риносинуситопатии осуществляют следующим образом.

После клинической и лабораторной диагностики полипозного риносинусита больному в

течение 25-50 дней в ткань полипа (в основание полипа) вводят инъекции «Лонгидазы» в дозе 3000 ЕД с интервалом в 5 дней между инъекциями.

При этом при наличии двустороннего полипоза указанная доза (3000 ЕД) разбивается на все подлежащие лечению полипы

5 Курс лечения составляет 5-10 инъекций.

У больных, получающих инъекции Лонгидазы, отмечается хорошая переносимость препарата, отсутствие местных и общих аллергических реакций на его введение.

Предлагаемый способ апробирован в Научно-консультативном отделении ГНЦ - Института иммунологии у 15 больных. Во всех случаях отмечался положительный эффект -  
10 исчезновение или значительное уменьшение размеров полипов. Ни в одном случае не было зарегистрировано местных или системных побочных эффектов.

Возможность практического применения описываемого способа лечения подтверждается следующими клиническими примерами.

15 Пример 1. Больная Ч., 69 лет. Диагноз: астматическая триада. В течение 25 лет отмечает периодические эпизоды заложенности носа и насморков без видимых причин и с эффектом от применения антигистаминных средств. В течение последних 6 месяцев (перед обращением) заложенность носа приобрела постоянный характер, возникли эпизоды затрудненного дыхания, нехватки воздуха. Однократно приступ экспираторной одышки был спровоцирован аспирином. При обследовании выявлена эозинофилия  
20 периферической крови 14%. Спирография - обструкция 1 степени, положительный тест с вентолином. В цитологическом мазке из носа - 50-60% эозинофилов. Кожные тесты с атопическими аллергенами - отрицательные. При эндоскопии в правой половине носа выявлен крупный полип серого цвета, исходящий на ножке из верхнечелюстной пазухи. Слева - полип небольшого размера. Диагноз: бронхиальная астма, неатопическая форма,  
25 легкой степени тяжести; двусторонний полипозный гайморозтмоидит, полипоз носа.

В процессе лечения проведены 5 инъекций «Лонгидазы» по 3000 ЕД в ткань полипов. Инъекции проводились с интервалом в 4-5 дней. Уже после второй инъекции исчезла заложенность носа. Начиная со второй инъекции субъективные жалобы на состояние носа прекратились. Никаких побочных эффектов применения «Лонгидазы» не наблюдалось.

30 После 5-й инъекции визуально отмечался полип небольшого размера лишь в среднем носовом ходе справа, общий и нижний носовые ходы свободны. После проведения еще 3-х инъекций полипы визуально не определялись

Пример 2. Больной П., 58 лет. В течение 2-х лет страдает бронхиальной астмой (атопическая форма, бытовая и эпидермальная сенсibilизация), двусторонним  
35 полипозным гайморозтмоидитом, полипозом носа. Трижды проводилась полипотомия и всегда отмечался рецидив роста полипов. Регулярно принимает топические стероиды интраназально. При эндоскопии в средних и общих носовых ходах выявлены множественные полипы серого цвета.

Больному проведено 5 инъекций «Лонгидазы» с интервалом в 4-5 дней по 3000 ЕД в  
40 ткань полипа. После 2-й инъекции пациент отметил улучшение носового дыхания. Начиная с 3-й инъекции, носовое дыхание субъективно стало нормальным. По окончании курса из 5-ти инъекций: при объективном осмотре (риноскопии) полипов в общих носовых ходах не выявлено; в средних - полипы небольшого размера.

45 Лечение было продолжено. Сделано еще 5 инъекций по указанной схеме. После проведенного лечения (всего 10 инъекций) носовое дыхание пациента было свободным. Визуально полипы не определялись.

По сравнению с известными способами лечения полипов представленный способ позволяет достигнуть желаемого эффекта без применения оперативного вмешательства или введения кортикостероидных гормонов.

50

#### Формула изобретения

Способ лечения полипозного риносинусита, включающий терапию лекарственными средствами, отличающийся тем, что в качестве лекарственного средства применяют

препарат «Лонгидаза», которую используют в виде инъекций в ткань полипа по 3000 ЕД на процедуру, курсом 5-10 процедур с интервалом в 5 дней, с общей дозой от 15000 до 30000 ЕД.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50