

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202092007** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.11.30

(51) Int. Cl. *A61K 35/42* (2015.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.05.06

(54) **СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
ВЗРОСЛЫХ ПРИ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

(96) **KZ2020/028 (KZ) 2020.05.06**

(71) Заявитель:
**НАО "МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ СЕМЕЙ" (KZ)**

(72) Изобретатель:

**Танатаров Саят Замамбекович,
Жунусов Ерсин Турсынханович,
Мухамеджан Илияс Тунгышканулы,
Сандыбаев Марат Нурланбекович, Ли
Владимир Викторович (KZ)**

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к анестезиологии и реаниматологии, и используется для профилактики и лечения острой дыхательной недостаточности при вирусной этиологии заболевания (COVID-19) препаратом Сурфактант (Curosurf). Препарат применяется в дозе 200-400 мг одномоментно эндотрахеально. Вводится при условии интубации и осуществляемой искусственной вентиляции легких в начале фазы вдоха для более эффективного альвеолярного распределения. Введение осуществляется 1 раз в сутки. Рекомендуется вводить 4-5 доз, общая дозировка на курс лечения - 800-2000 мг. Предлагаемый способ обладает высокой эффективностью для лечения острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, позволяет в короткие сроки повысить дыхательную функцию легких у пациентов с COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких. Позволяет сократить сроки искусственной вентиляции легких и пребывания больных в палате интенсивной терапии.

202092007

A1

A1

202092007

Объект – способ

Авторы: Танатаров С.З.

Жунусов Е.Т.

Мухамеджан И.Т.

Сандыбаев М.Н.

Ли В.В.

МПК: А 61В 17/00

Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома взрослых при инфекции COVID-19

Коронавирусная инфекция COVID-19 получила широкое распространение в течение конца 2019-начала 2020 г. и потребовала осуществления беспрецедентных мероприятий по ее локализации во всемирном масштабе [1,2]. Одним из важных моментов, определяющих ее клиническую значимость, оказалась высокая частота развития тяжелых повреждений легочной ткани, приводящих к развитию респираторного-дистресс синдрома взрослых (РДСВ) и тяжелой дыхательной недостаточности [3]. Именно резкое увеличение потребности в проведении интенсивной терапии явилось причиной перегрузки системы здравоохранения во многих странах и увеличения смертности пациентов от данной вирусной инфекции [4].

Поэтому существенным моментом является совершенствование интенсивной терапии осложненного течения COVID-19, в том числе при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5]. Применяемый комплекс мероприятий, как показывают данные новейших исследований, не всегда обеспечивает адекватный результат [6].

В качестве средства для лечения РДС новорожденных с последней четверти XX века используются препараты легочного сурфактанта, который представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух-гликокаликс. Сурфактант регулирует поверхностное натяжение при

изменении объема легких. Сурфактант поддерживает стабильность альвеолярной структуры легких путем понижения поверхностного натяжения в альвеолах при уменьшении их объема на выдохе [7].

В ряде исследований проведена оценка применения препаратов сурфактанта для лечения взрослых пациентов с РДС [8,9]. Несмотря на неоднозначные результаты, общим выводом, полученным при сравнительном анализе, является позитивное влияние препарата на дыхательную функцию легких [10].

Изобретение относится к области медицины, именно к анестезиологии и реаниматологии и используется для профилактики и лечения острой дыхательной недостаточности при вирусной этиологии заболевания (COVID-19) препаратом Сурфактант (Curosurf).

Предлагаемый препарат относится к клинико-фармакологической группе препаратов для профилактики и лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Фармако-терапевтическая группа: Сурфактант. Средство, применяемое при респираторном дистресс-синдроме (РДС) новорожденных, представляет собой сурфактант животного происхождения. Легочный сурфактант покрывает внутреннюю поверхность альвеол и способствует снижению поверхностного натяжения в легких. Способствует стабилизации стенок альвеол, предотвращает их слипание в конце фазы выдоха, что обеспечивает поддержание адекватного газообмена в течение всего дыхательного цикла.

При интратрахеальном введении происходит восполнение дефицита и стимуляция продукции эндогенного сурфактанта в функционально незрелых легких недоношенных детей.

Целью способа является снижение степени дыхательной недостаточности, предотвращение отека легких и повышение функции газообмена у больных COVID-19 с РДСВ, подвергающихся интенсивной терапии.

1. Известен способ лечения отека легких [11].

2. Известен способ применения препарата легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации [10].

Задачей изобретения является разработка подхода к применению препарата легочного сурфактанта при интенсивной терапии пациентов с COVID-19, наиболее адекватного для улучшения дыхательной функции.

В качестве препарата сурфактанта использован Curosurf (Chiesi Farmaceutics, Италия).

Препарат применяется в дозе 200-400 мг одномоментно эндотрахеально. Вводится при условии интубации и осуществляемой искусственной вентиляции легких в начале фазы вдоха для более эффективного альвеолярного распределения. Введение осуществляется 1 раз в сутки. Рекомендуется вводить 4-5 доз, общая дозировка на курс лечения – 800-2000 мг.

Ниже приведен пример осуществления способа.

Пример.

Пациент К., 60 лет, находился на лечении с диагнозом: Коронавирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей. Двусторонняя пневмония. COVID-19 тяжелой степени. Острый РДСВ.

Больной госпитализирован в состоянии средней тяжести. В ходе лечения наблюдалось прогрессирование патологического процесса в легких с ухудшением состояния до критического. Пациент переведен в палату интенсивной терапии (ПИТ), начата искусственная вентиляция легких аппаратом SAVINA на фоне комплекса рекомендованных мероприятий по ведению больных с РДСВ и противовирусная терапия по рекомендациям протоколов МЗ РК.

При поступлении в ПИТ: число дыхательных движений (ЧДД) – 30 в 1 минуту, сатурация кислородом снижалась до 61%.

Использование препарата сурфактанта со 2 суток пребывания пациента в ПИТ. Дозировка 200 мг, введены 4 дозы. Введение осуществлялось в фазе

вдоха через интубационную трубку с положительным давлением в конце вдоха 12 мбар.

После получения первой дозы препарата наблюдалось повышение сатурации кислородом в течение 0,5-3 часов до 92%. Далее отмечалось умеренное снижение показателя (до 83%). Стабилизация показателя сатурации на уровне 90-95% была получена после введения 3-й дозы (фигура 1).

Аналогично показателю сатурации имел динамику уровень дыхательного коэффициента (фигура 2). После введения сурфактанта в каждый срок наблюдалось повышение показателя, сменяющееся снижением до уровня, заметно превышающего исходный в те же сроки относительно применения препарата. После 4-го введения использование комплекса лечебных мероприятий обеспечило практическое отсутствие его негативной динамики.

Также проводилась оценка состояния пациента и риска негативного исхода по шкале SOFA (фигура 3).

В процессе лечения наблюдалось постепенное снижение данного показателя, соответствующее уменьшению степени риска. При этом заметны ступенчатые изменения, непосредственно связанные с введением препарата сурфактанта (3-6 часов после первого введения, 6-18 часов после второго, 3-6 часов – после третьего, обусловленные улучшением функционального состояния дыхательной системы). При завершении курса показатель по шкале SOFA стабилизировался на уровне 3 балла.

Пациент переведен на спонтанное дыхание на 5 сутки, экстубирован на 6 сутки, переведен из ПИТ для последующего лечения и наблюдения на 10 сутки.

Использованные источники:

1. Siordia JA Jr. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol.* 2020 Apr 10;127:104357. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104357.
2. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha M, Agha R. The Socio-Economic Implications of the Coronavirus and COVID-19 Pandemic: A Review. *Int J Surg.* 2020 Apr 16. pii: S1743-9191(20)30316-2. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.04.018.
3. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020 Apr 2. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
4. Zhu S, Guo X, Geary K, Zhang D. Emerging Therapeutic Strategies for COVID-19 patients. *Discoveries (Craiova).* 2020 Mar 12;8(1):e105. doi: 10.15190/d.2020.2.
5. Bein B, Bachmann M, Huggett S, Wegermann P. SARS CoV-2/COVID-19: Evidence-Based Recommendation on Diagnosis and Therapy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2020 Apr;55(4):257-265. doi: 10.1055/a-1146-8674.
6. Li L, Li R, Wu Z, Yang X, Zhao M, Liu J, Chen D. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Ann Intensive Care.* 2020 Apr 20;10(1):45. doi: 10.1186/s13613-020-00661-z.
7. Niemarkt HJ, Hütten MC, Kramer BW. Surfactant for Respiratory Distress Syndrome: New Ideas on a Familiar Drug with Innovative Applications. *Neonatology.* 2017;111(4):408-414. doi: 10.1159/000458466.
8. Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):88-90.
9. Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E., Findlay G.P., Rouby J.J., Holzapfel L., et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):989-94. doi:10.1164/rccm.200812-1955OC.

10. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):50-65. doi.10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65.

11. Предварительный патент Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №20887 от 16.03.2009 г.

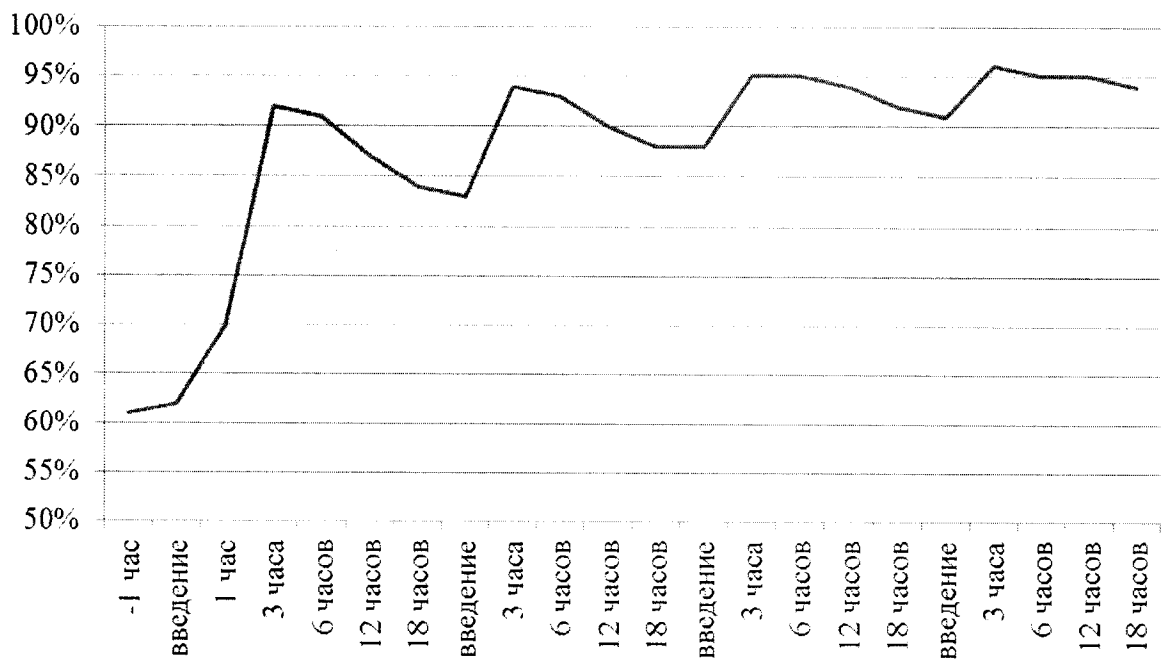
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения острого респираторного дистресс-синдрома взрослых при инфекции COVID-19

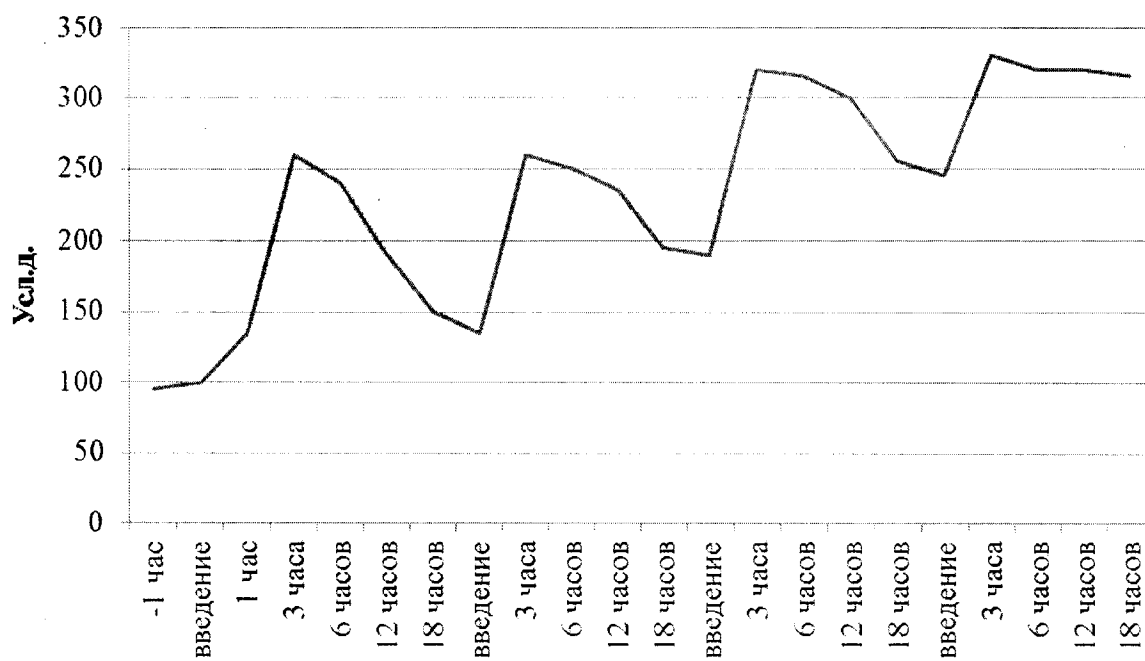
Способ интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома взрослых при COVID-19, включающий искусственную вентиляцию легких, отличающийся тем, что вводят препарат сурфактанта (Curosurf) интратрахеально в начале фазы вдоха в дозе 200-400 мг 1 раз в сутки 4-5 суток подряд.

Авторы:

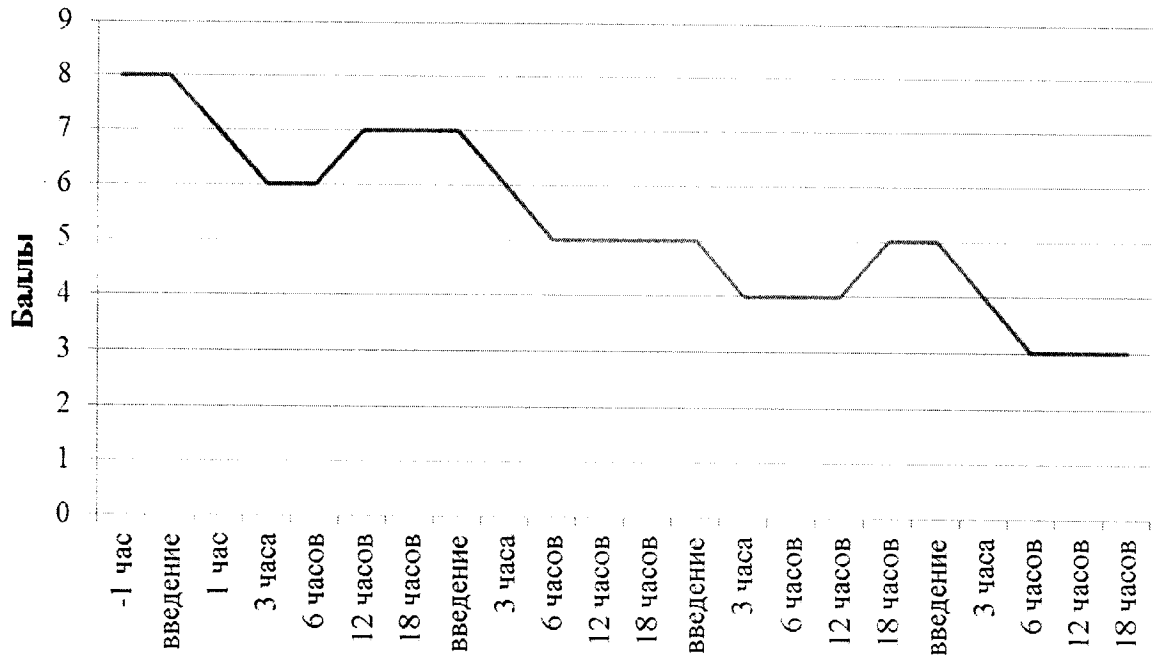
1. Танатаров С.З.
2. Жунусов Е.Т.
3. Мухамеджан И.Т.
4. Сандыбаев М.Н.
5. Ли В.В.



Фигура 1 – Показатели сатурации (SpO₂) у пациента в динамике проведения терапии



Фигура 2 – Уровень дыхательного коэффициента (PaO_2/FiO_2) у пациента в динамике проведения терапии



Фигура 3 – Показатели пациента в динамике проведения терапии по шкале SOFA

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202092007

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 35/42 (2015.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 35/42, A61P 11/00, 31/14, A61H 31/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, USPTO, elibrary.ru, Embase, PubMed, Google, Яндекс

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	ВЛАСЕНКО А. В. и др. Применение сурфактанта-VL у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом. ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ, 2005, Том I, № 6 г. с. 21-29 doi.org/10.15360/1813-9779-2005-6-21-29 реферат, раздел «Выводы»	1
Y	RU 2149016 C1 (ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РЕНТГЕ-НО-РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ, ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ) 2000-05-20 реферат, формула	1
Y	Technion-Israel Institute of Technology Spokesperson. New hope for coronavirus patients with Acute Respiratory Distress Syndrome 2020-04-16 [онлайн] [найдено 2021-10-11] Найдено в < https://mfa.gov.il/mfa/innovativeisrael/sciencetech/pages/new-hope-for-coronavirus-patients-with-acute-respiratory-distress-syndrome-16-april-2020.aspx > весь текст	1
A	WO 2008/148469 A1 (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A et al.) 2008-12-11 реферат, формула	1
A	WO 2013/160129 A1 (CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. et al.) 2013-10-31 реферат, формула	1

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«T» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **12/10/2021**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины



А.В. Чебан