



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 115847

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 33/18 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 00143	(72) Винахідник(и): Коновалов Микола Федорович (UA), Коваль Юрій Миколайович (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.01.2017	(73) Власник(и): ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, провулок Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.12.2017	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: UA 85690 U, 25.11.2013 RU 2190414 C1, 10.10.2002 Стоматит и Ацикловир: правильное лечение – гарантия выздоровления [Интернет-публикация], Знайдено у Internet Archive Wayback Machine за допомогою Internet: <URL:https://web.archive.org/web/20160901161033/https://lecheniedetok.ru/stomatolog/atsiklovir-pri-stomatite-u-detej.html> (збережено Way Back Machine 01.09.2016, знайдено 17.08.2017) Баранаева Е.А., Меркулова Е.П. Острый герпетический стоматит у детей. Медицинские новости 2012; (9): 59–60 Компендиум 2000/2001 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П. Викторова. – К.:МОРИОН, 2000. – С-19-С-20; С-73; Л-298-Л-299 UA 32457 U, 12.05.2008 RU 2444372 C1, 10.03.2012 Герпес-вирусные инфекции у детей : метод. указ. для студентов. V–VI курсов и врачей-интернов / сост. С. В. Кузнецов, Т. А. Кирсанова, О. Н. Ольховская и др. – Харьков: ХНМУ, 2015. – 32 с. Лечение герпесного стоматита у ребенка [Интернет-публикация], Знайдено у Internet Archive Wayback Machine за допомогою Internet: <URL: https://web.archive.org/web/20160905230616/https://proherpes.com/u-detej/lechenie-gerpesnogo-stomatita-u-rebenka.html> (збережено Way Back Machine 05.09.2016, знайдено 17.08.2017)
(41) Публікація відомостей про заявку: 12.06.2017, Бюл.№ 11	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2017, Бюл.№ 24	

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕРПЕТИЧНОГО СТОМАТИТУ ПРИ НАЯВНОСТІ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ В ДІТЕЙ**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі медицини, а саме стоматології, та стосується способу комплексного лікування герпетичного стоматиту при наявності супутньої загальносоматичної патології в дітей шляхом використання препаратів з протівірусною дією та протизапальних нестероїдних засобів, причому призначають перорально протівірусний препарат Ацикловір у разовій дозі дітям до 2 років 200 мг (1 таблетка), 2-6 років - 400 мг, більше 6 років - 800 мг чотири рази на добу після їжі курсом 5-6 днів, а також імуномодуючий і протівірусний препарат Інозин паранобекс у кількості 500 мг (по 1 таблетці) на 10 кг маси тіла, незалежно від віку дитини, протягом 10-12 діб, на тлі медикаментозної обробки всієї слизової оболонки рота препаратом

UA 115847 C2

Йоддицерин, розведеним 1:1 або 1:2 гарячою кип'яченою водою, а потім остудженим до кімнатної температури.

Винахід належить до медицини, а саме стоматології, і може бути використаний для комплексного лікування герпетичного стоматиту при наявності супутньої загальносоматичної патології в дітей.

Герпетичний стоматит є найпоширенішим захворюванням слизової оболонки порожнини рота. За даними ВООЗ, 90 % населення Землі інфіковане вірусом простого герпесу, при цьому 20-30 % з них, серед яких переважна більшість дітей у віці від 6 місяців до 3 років, мають клінічні прояви цієї патології. Герпетична інфекція уражує шкіру, нервову систему, слизові оболонки, найчастіше - ротової порожнини. Герпетичний стоматит спричиняє страждання дитини внаслідок ускладнення процесу травлення а також інтоксикації організму і суттєво погіршує якість життя, тому що при певних умовах хвороба схильна до рецидивів. Традиційним методом лікування даної патології є медикаментозна терапія. При різноманітних ступенях тяжкості захворювання застосовують противірусні, гіпосенсибілізуючі, протизапальні та імунomodуючі препарати, які призначають як всередину, так і місцево.

Відомий спосіб лікування гострого герпетичного стоматиту в дітей раннього віку шляхом фітотерапії, в якому як фітопрепарати використовують розчин препарату Протефлазид і додатково ділянки ураження і слизову оболонку ясен обробляють гелем на основі лікарських трав (1).

Недоліком даного способу є відсутність противірусної системної дії на дитячий організм, а також недостатня глибина проникнення використаного фітокомплексу в слизову оболонку порожнини рота і пов'язана з цим нетривала дія зазначеної композиції.

Відомий спосіб лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей шляхом призначення імунomodюлятора циклоферону і обробки вогнищ ураження маззю ацикловір 5 % (2).

Вадами цього способу є тривалі терміни лікування і наявність лише противірусної дії, при цьому відсутня комплексна знеболююча, протизапальна дія вказаних препаратів.

Загальним недоліком вказаних вище способів є нетривала противірусна і протизапальна дія, що спричиняє недостатню ефективність і потребує додаткових призначень лікувальних засобів, які виснажують організм дитини, особливо при наявності системної загальносоматичної патології.

Відомий спосіб лікування гострого герпетичного стоматиту у дітей, узятий за прототип (3). Спосіб-прототип полягає в тому, що як загальний противірусний препарат використовують всередину таблетки алпізарину, а також адаптогени - екстракт родіоли рожевої та настій меліси лікарської, і ректально - свічки віферону. Місцево на вогнище ураження призначають 5 % анестезинову емульсію, йодинол, 2 % алпізаринову мазь. Згідно зі способом-прототипом, лікування гострого герпетичного стоматиту проводиться індивідуально на підставі співвідношення пошкоджених і здорових клітин у цитологічному мазку.

Недоліком способу-прототипу є складність методики виконання, велика кількість використаних препаратів, дублювання препаратів для системного і місцевого впливу (алпізарин у формі таблеток і мазі), а також необхідність багаторазового взяття мазків та лише локальний вплив препаратів на вогнища ураження слизової оболонки порожнини рота дитини.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування герпетичного стоматиту при наявності супутньої загальносоматичної патології в дітей шляхом сполучного застосування противірусного, імунomodуючого та протизапального препаратів, що дозволить посилити комплексний вплив на організм дитини, а також скоротити термін лікування вказаної патології.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, призначають перорально противірусний препарат Ацикловір у разовій дозі дітям до 2 років 200 мг (1 таблетка), 2-6 років - 400 мг, більше 6 років - 800 мг чотири рази на добу після їжі курсом 5-6 днів, а також імунomodуючий і противірусний препарат Інозин паранобекс у кількості 500 мг (по 1 таблетці) на 10 кг маси тіла, незалежно від віку дитини, протягом 10-12 днів, на тлі медикаментозної обробки всієї слизової оболонки рота препаратом Йоддицерин, розведеним 1:1 або 1:2 гарячою кип'яченою водою, а потім остиглим до кімнатної температури.

Ацикловір - широко відомий синтетичний аналог компонентів ДНК людини та герпес-вірусу, який має виражену здатність селективно імітувати активність ДНК-вмісних вірусів простого герпесу.

Йоддицерин - антибактеріальний препарат широкого спектра дії - бактерицидний, протизапальний, місцево-знеболюючий. Широкий спектр протимікробної та противірусної активності пов'язаний з тотожним механізмом його впливу на поверхневі полісахариди, ліпіди і білки біополімерів клітинної стінки збудників різних інфекцій. Бактерицидна дія Йоддицерину поширюється на стафілококи, стрептококи, менінгококи, гонококи, пневмококи, ейшерихії, сальмонели, клебсієли, протей, цитробактерії, гемофілну паличку, псевдомонади,

фузобактерії, клостридії, неклостридіальні анаероби, пептококи, мікоплазми, хламідії, віруси простого герпесу та вітряної віспи. На відміну від інших препаратів йоду, які використовуються місцево, Йоддицерин не концентрується і не накопичується у зоні дії, що виключає больову, подразнюючу та некротизуючу дію. Завдяки наявності в препараті діоксидину легко проникає крізь біомембрани, не пошкоджуючи мембранні структури. Крім того, диметилсульфоксид (димексид) здатний іонізувати молекули йоду, які спричиняють сильну бактерицидну дію на мікроорганізми, безпосередньо в місцях локалізації запального процесу. Йоддицерин швидко всмоктується із місця нанесення і проникає в тканини неушкодженої шкіри і слизових оболонок на глибину, яка зумовлена дозою препарату і терміном його контакту із поверхнею. Ефект кумуляції відсутній. При однократному нанесенні і середньому ступеню накопичення ексудату ефект зберігається протягом 12 годин. Переважна частина йоду виводиться нирками. Препарат Йоддицерин широко використовується в хірургічній, акушерсько-гінекологічній, дерматологічній практиці, в стоматологічній практиці рекомендовано його використання при захворюваннях пародонта і слизової оболонки порожнини рота у дорослих і дітей (4).

Інозин пранобекс - комбінований препарат, який складається із двох компонентів: Інозину - активного компонента, що є метаболітом пурину, і солі 4-ацетамідобензійної кислоти з N, N-диметиламіну-2-пропанол (ДІП) - допоміжним компонентом, що підвищує доступність інозину для лімфоцитів. Активний і допоміжний компоненти знаходяться в молярному співвідношенні 1:3. Активна речовина Інозин пранобекс надає пряму противірусну та імунomodulatory дію. Пряму противірусну дію обумовлено зв'язуванням з рибосомами уражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної матричної РНК (mRNA) і призводить до пригнічення реплікації РНК- і ДНК-геномних вірусів; опосередкований вплив пояснюється потужною індукцією інтерфероноутворення. В ході відомих досліджень *in vivo* виявлено, що Інозин пранобекс активізує знижений синтез mRNA білків лімфоцитів і ефективність процесу трансляції з одночасним гальмуванням синтезу вірусної РНК в наступних механізмах: включення пов'язаної з інозином оротової кислоти в полірибосоми, гальмування приєднання поліаденілової кислоти до вірусної mRNA і реструктуризація лімфоцитарних внутрішньомембранних плазматичних частинок (IMP), що призводить до майже триразового підвищення їх щільності. Імунomodulatory ефект Інозину пранобексу обумовлений впливом на Т-лімфоцити (активізація синтезу цитокінів) і підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. Під впливом препарату посилюється диференціювання пре-Т-лімфоцитів, стимулюється індуквана мітогенами проліферація Т- і В-лімфоцитів, підвищується функціональна активність Т-лімфоцитів, в тому числі їх здатність до утворення лімфокінів, нормалізується співвідношення між субпопуляціями CD4 + / CD8 + і утворення Т-клітин пам'яті (5).

Під наглядом знаходилися 27 дітей з різноманітними формами епілепсії, а також 30 дітей з хронічними захворюваннями ЛОР-органів у поєднанні із наявністю стоматологічної патології.

Наводимо приклади конкретного застосування способу лікування.

Приклад 1. Дівчинка К., 6 років.

Діагноз загальносоматичного захворювання: доброякісна епілепсія дитячого віку з центральнотемпоральними спайками, роландична. Період ремісії. Знаходиться на обліку у дитячого лікаря-невролога протягом 2 років.

Скарги на біль та печіння у роті, слабкість, відсутність апетиту, складності при вживанні їжі, температура тіла 38,2 °С. Хворіє протягом 3 років. За останні 2 роки рецидиви виникали 3-4 рази на рік. Лікування проводилося згідно клінічному протоколу лікування герпетичного стоматиту у дітей.

Об'єктивно: температура тіла 38,5 °С. На гіперемованій слизовій оболонці твердого та м'якого піднебіння, дорсальній поверхні язика наявні численні болісні ерозії полігональної форми. Підщелепні лімфовузли збільшені.

Діагноз: рецидивуючий герпетичний стоматит середнього ступеня тяжкості, період висипань.

Лікування. Призначали перорально противірусний препарат Ацикловір у разовій дозі 400 мг (2 таблетки) чотири рази на добу після їжі курсом 6 днів, а також імунomodulatory препарат Інозин пранобекс (Гропрінозин) у кількості 1,25 г (1,5 таблетки) на добу протягом 10 днів. Місцеве лікування починали з гігієнічної обробки порожнини рота дистильованою водою з наступним нанесенням на слизову оболонку препарату Йоддицерин, попередньо розведеного 1:2 гарячою кип'яченою водою і остиглого до кімнатної температури. Місцеву обробку порожнини рота дівчинці проводили 6 разів на добу після харчування, яке здійснювалося не подразнюючою, напіврідкою їжею.

Через 5 днів від початку лікування болі у ротовій порожнині і гіперемія слизової зменшилися, температура тіла знизилася до 37,0 °С, нових висипів у порожнині рота не з'явилося. Поверхні ерозій очистилися від нальоту. На 8 день загальний стан хворої нормалізувався. Повна

епітелізація ерозій відбулась на 10 день після звернення по допомогу до стоматолога. Явища катарального гінгівіту зникли на 12 день.

Рецидив герпетичного стоматиту був відсутнім протягом 7 місяців з початку періоду клінічного одужання.

5 Приклад 2. Дівчинка С, 12 років.

Діагноз загальносоматичного захворювання: симптоматична лобноскронева епілепсія, статусний перебіг. Період ремісії. Знаходиться на обліку у дитячого лікаря-невролога протягом 4 років.

10 Звернулася по допомогу до лікаря-стоматолога зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,7 °С, наявність болісних висипань у порожнині рота, кровоточивість ясен. Дитина хворіє 3-й день. Оглянута дитячим неврологом, та з попереднім діагнозом "Гострий герпетичний стоматит" направлена для лікування до стоматолога. З анамнезу з'ясовано, що подібні явища спостерігалися регулярно, приблизно 1-2 рази на рік протягом останніх 5 років. Раніше лікування проводилося амбулаторно, згідно з клінічного протоколу лікування гострого

15 герпетичного стоматиту в дітей.
Об'єктивно: температура тіла 38,5 °С, шкіра бліда, обличчя симетричне, під нижньощелепні лімфовузли збільшені, болючі, не спаяні, щільноеластичної консистенції. Червона облямівка губ суха. Ясна на верхній і нижній щелепах набряклі, яскраво гіперемовані, кровоточать, болючі. На слизовій оболонці щоки ліворуч визначаються 5 різко болісних ерозій діаметром 2-3 мм. На 20 мигдаликах і м'якому піднебінні - 6 подібних елементів ураження.

Діагноз: рецидивуючий герпетичний стоматит середнього ступеня тяжкості, період висипань.

Лікування. Було призначено перорально протівірусний препарат Ацикловір у разовій дозі 800 мг (4 таблетки) чотири рази на добу після їжі курсом 6 днів, а також імуномодуючий і протівірусний препарат Інозин паранобекс (Гропрінозин) у кількості 2,0 г (4 таблетки) на добу 25 протягом 10 днів. Місцеве лікування починали з гігієнічної обробки порожнини рота дистильованою водою з наступним зрошенням слизової оболонки препаратом Йоддицерин, попередньо розведеним 1:1 гарячою кип'яченою водою і остудженим до кімнатної температури. Місцеву обробку порожнини рота дівчинці проводили 5 разів на добу після харчування, яке здійснювалося непомітною, напіврідкою їжею.

30 Через 6 днів від початку лікування болі у ротовій порожнині зменшилися. Температура тіла знизилася до 36,8 °С, нових висипів у порожнині рота не з'явилося. Поверхні ерозій очистилися від нальоту. На 10 день загальний стан дівчинки повністю нормалізувався. Епітелізація ерозій відбулася також на 10 день після звернення по допомогу до стоматолога. Явища катарального гінгівіту зникли на 11 день.

35 Рецидив герпетичного стоматиту у цієї дитини був відсутнім протягом 6 місяців з початку періоду клінічного одужання.

Приклад 3. Дівчинка Т., 12 років.

Діагноз загальносоматичного захворювання: Хронічний тонзиліт протягом 3 років. Рецидиви 1-2 рази на рік. В даний час захворювання в стадії ремісії. Знаходиться на обліку у дитячого 40 оториноларинголога.

Скарги на слабкість, швидку стомлюваність, дратівливість. Болісність при прийомі їжі через висипання в порожнині рота. З анамнезу відомо, що рецидиви висипань повторюються 1-2 рази протягом 3 років. Скарги з боку гінгиви - скаржиться на незначну болючість ясен, відчуття напруженості, турбує кровоточивість ясен при чищенні зубів.

45 Об'єктивно: шкіра обличчя і червона облямівка губ не змінені, чисті. Температура тіла 36,6 °С. У порожнині рота на слизовій оболонці поодинокі елементи ураження - ерозії діаметром від 3 до 5 мм. Локалізуються на бічних поверхнях язика, піднебіння, ясен. Визначається незначний набряк і гіперемія ясен з ціанотичним відтінком. Спостерігається зміна рельєфу маргінального краю у вигляді його валикоподібного потовщення. Проба Шиллера-Писарева 50 позитивна (++) . Індекс РМА в модифікації Рамга-35 %. Показник гігієни порожнини рота за Green-Vermillion (OHI-S) - 1,8, що розцінюється як високий показник оцінки ОHI-S, а гігієна порожнини рота - як незадовільна.

Діагноз: рецидивуючий герпетичний стоматит. Легкий ступінь тяжкості, період висипань. Загострення хронічного генералізованого катарального гінгівіту середнього ступеня тяжкості.

55 Лікування: призначали перорально протівірусний препарат Ацикловір у разовій дозі 800 мг (4 таблетки) чотири рази на добу після їжі курсом 5 днів, а також імуномодуючий і протівірусний препарат Інозин паранобекс (Гропрінозин) у кількості 2,0 г (4 таблетки) протягом 10 днів, на тлі медикаментозної обробки всієї слизової оболонки рота препаратом Йоддицерин, розведеним 1:1 або 1:2 гарячою кип'яченою водою, а потім остудженим до кімнатної 60 температури протягом 7 днів.

Через 3 дні від початку лікування болі у ротовій порожнині були відсутні, і гіперемія слизової зменшилася, температура тіла знизилася до 36,7 °С, нових висипів у порожнині рота не з'явилося. Проба Шиллера-Писарева слабопозитивна (+). РМА по Парма-25 %, що відповідає легкому ступеню хронічного катарального гінгівіту. Поверхні ерозій очистилися від нальоту.

Повна епітелізація ерозій відбулася на 5 день після звернення по допомогу до стоматолога.

Рецидив герпетичного стоматиту був відсутнім протягом 10 місяців з початку періоду клінічного одужання.

Приклад 4. Хлопчик С, 13 років.

Діагноз загальносоматичного захворювання: Хронічний фарингіт. Хворіє протягом 2 років, (рецидиви 1-2 рази на рік). Знаходиться на диспансерному обліку у дитячого оториноларинголога. В даний час захворювання в стадії ремісії.

Скарги на швидку стомлюваність, дратівливість. Болісність при прийомі їжі через висипання в порожнині рота. Скарги з боку ясен - скаржитися на болючість і кровоточивість ясен, особливо під час чищення зубів. З анамнезу відомо, що рецидиви висипань повторюються 1-2 рази на рік. Дитина три роки хворіє на хронічний катаральний гінгівіт. Знаходиться на лікуванні у дитячого пародонтолога.

Об'єктивно: загальний стан порушено - слабкість. Температура тіла 37,2 °С. На набряклій і гіперемованій оболонці порожнини рота спостерігаються ерозії діаметром 3-5 мм. Локалізуються на бічних поверхнях язика, піднебіння, ясен, губ і щік. На шкірі обличчя, в кутах рота спостерігаються міхурці з серозним вмістом. Елементи ураження згруповані по 2-3 і більше. Така сама картина спостерігається на червоній облямівці нижньої губи. Спостерігається набряк і гіперемія зубоясеневих сосочків і маргінального краю ясен у вигляді валикоподібного його потовщення. Проба Шиллера-Писарева позитивна - (++). Індекс РМА в модифікації Парма-40 %. Показник гігієни порожнини рота за Green-Vermillion (OHI-S) - 2,1, що розцінюється як високий показник оцінки ОНІ-S, а гігієна порожнини рота - як незадовільна.

Діагноз: Рецидивуючий герпетичний стоматит. Середній ступінь тяжкості, період висипань. Загострення хронічного генералізованого катарального гінгівіту середнього ступеня тяжкості.

Лікування: призначали перорально протівірусний препарат Ацикловір у разовій дозі 800 мг (4 таблетки) чотири рази на добу після їжі курсом 6 діб, а також імуномодуючий і протівірусний препарат Інозин пранобекс (Гропрінозин) у кількості 2,5 г (5 таблеток) протягом 10 діб, на тлі медикаментозної обробки всієї слизової оболонки рота препаратом Йоддицерин, розведеним 1:1 або 1:2 гарячою кип'яченою водою, а потім остудженим до кімнатної температури протягом 10 діб.

Через 6 днів від початку лікування болі у ротовій порожнині зменшилися. Температура тіла знизилася до 37,0 °С, нових висипів у порожнині рота не з'явилося. Поверхні ерозій очистилися від нальоту на 7 день. На 9 день загальний стан хлопчика повністю нормалізувався. На 10 день після звернення по допомогу до стоматолога - епітелізація елементів ураження. Проба Шиллера-Писарева слабо позитивна (+). Індекс РМА по Парма-20 %, що відповідає легкому ступеню хронічного катарального гінгівіту.

Рецидив герпетичного стоматиту у цієї дитини був відсутнім протягом 7 місяців після описаного вище рецидиву.

Таким чином, у порівнянні з прототипом, запропонований спосіб лікування герпетичного стоматиту у дітей, анамнез і об'єктивний стан яких обтяжений наявністю супутньої загальносоматичної патології, дозволяє скоротити терміни лікування, а також зменшити частоту виникнення рецидивів герпетичної інфекції у цих хворих.

Джерела інформації:

1. Патент України № 85690, МПК А61К 35/00, опубл. 25.11.2013, бюл. № 22.
2. Страхова С.Ю. Острый герпетический стоматит у детей / С.Ю. Страхова, Л.Н. Дроботько // Российская стоматология. - 2009. - № 1. - С. 26-29.
3. Патент РФ № 2190414, МПК А61К 33/18, опубл. 10.10.2002.
4. Ларионов Г.М., Подпрятков С.Е. Йоддицерин - больше, чем йод // Аптека. - 2005. - № 20 (491). - С. 15-16.
5. Інструкція для медичного застосування препарату Гропрінозин. Затверджено наказом МОЗ України № 1153 від 27.12.2013. Реєстраційне посвідчення № UA/6286/01.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб комплексного лікування герпетичного стоматиту при наявності супутньої загальносоматичної патології в дітей шляхом використання препаратів з протівірусною дією та

- протизапальних нестероїдних засобів, який **відрізняється** тим, що призначають перорально протівірусний препарат Ацикловір у разовій дозі дітям до 2 років 200 мг (1 таблетка), 2-6 років - 400 мг, більше 6 років - 800 мг чотири рази на добу після їжі курсом 5-6 днів, а також імуномодуючий і протівірусний препарат Інозин паранобекс у кількості 500 мг (по 1 таблетці) на 10 кг маси тіла, незалежно від віку дитини, протягом 10-12 діб, на тлі медикаментозної обробки всієї слизової оболонки рота препаратом Йоддицерин, розведеним 1:1 або 1:2 гарячою кип'яченою водою, а потім остудженим до кімнатної температури.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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