



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17888 (13) U
(51) МПК
A61K 31/195 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А В ПЕРІОД СПАЛАХУ ЗАХВОРЮВАНOSTI

1

(21) u200604433

(22) 20.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Фролов Аркадій Федорович, Луговсков Олексій Дмитрович, Фролов Валерій Митрофанович

(73) Фролов Аркадій Федорович, Луговсков Олексій Дмитрович, Фролов Валерій Митрофанович

(57) 1. Спосіб профілактики вірусного гепатиту А (ВГА) в період спалаху захворюваності, що включає введення препаратів з протівірусною, імуномодулюючою та інтерфероніндукуючою дією, який **відрізняється** тим, що як препарат з протівірусною, імуномодулюючою та інтерфероніндукуючою дією вводять амізон.

2

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що з профілактичною метою в осередку ВГА дітям у віці 6-11 років амізон вводять усередину після прийому їжі по 0,125 г 2 рази на день 5 днів поспіль, потім по 0,125 г 1 раз на день 5 днів поспіль, після цього по 0,125 г через день протягом 14 днів поспіль (на курс 2,75 г амізону), дітям у віці 12-14 років - перші 5 днів по 0,25 г 1 раз на день зранку, потім по 0,125 г через день протягом 14 днів поспіль (на курс 2,125 г препарату), підліткам і дорослим амізон призначають усередину по 0,25 г протягом 5 днів поспіль, потім по 0,25 г через день протягом 2 тижнів, потім по 0,25 г через 2 дні протягом 3 тижнів (на курс 4 г препарату).

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до інфекційних хвороб та епідеміології.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним розповсюдженням вірусного гепатиту А (ВГА) у сучасних умовах, особливо серед осіб молодого віку, які мешкають в екологічно несприятливих регіонах з великим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, що робить вельми актуальною розробку раціональних, патогенетичне обгрунтованих способів профілактики даної патології в період епідемії.

Існує спосіб профілактики ВГА в період спалаху захворюваності шляхом введення нормального імуноглобуліну людини [Рихтер В.В. и соавт. Опыт вакцинопрофилактики в эпидемических очагах вирусного гепатита А //Военно-медицинский журнал. - 2001. - №8. - С.61-64].

Однак цей спосіб недостатньо ефективний, так як не забезпечує високого і тривалого рівня захисту і вимагає багаторазового повторення.

Відомий також спосіб профілактики ВГА в період спалаху захворюваності шляхом проведення вакцинопрофілактики [Брико Н.И. и соавт. Клинико-эпидемиологическая характеристика и основные направления профилактики гепатита А //Лечащий врач. - 2001. - №5. - С.23-45].

Хоча вакцинопрофілактику вважають найбільш ефективною, однак більшість з розроблених вакцин не можуть бути використані для масового використання з економічних міркувань із-за своєї дороговизни. Отже і цей спосіб недостатньо ефективний, оскільки з моменту введення вакцини до розвитку специфічного імунітету проходить два-три тижні, а за цей період контактні можуть захворіти на ВГА.

Існує спосіб профілактики ВГА в період спалаху захворюваності, при якому з профілактичною метою вводять препарат з протівірусною та водночас імуномодулюючою та інтерфероніндукуючою дією аміксину (тилорону) по 0,125г (1 таблетці) 1 раз на тиждень протягом 4-6 тижнів [Современные лекарственные средства, витамины и минералы. -М: Эксмо; СПб: Сова, 2003. -С.35-36].

Однак цей спосіб також має недоліки, оскільки аміксин дуже кошковий препарат, що робить неможливим проведення масової профілактики ВГА з використанням цього препарату. Крім того, в осіб з вихідними низькими показниками імунітету, особливо тих, які мешкають в екологічно несприятливих регіонах, введення аміксину 1 раз на тиждень не забезпечує нормалізацію імунологічних показників.

(19) UA (11) 17888 (13) U

Тому було запропоновано спосіб профілактики ВГА в період спалаху захворюваності шляхом введення мефенамової кислоти у середньотерапевтичному віковому дозуванні [Фролов А.Ф., Гураль А.Л., Гамазин Ю.А. и др. Профилактическая активность мефенаминовой кислоты при гепатите А // Медицинский вестник. - 1998. - №1. - С.51-52]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, і тому він обраний в як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що мефенамова кислота не у всіх осіб забезпечує повну профілактику ВГА, а також вона протипоказана при виразковій хворобі шлунку і дванадцятипалої кишки і при запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, крім того, при вихідних низьких показниках імунітету (що досить часто зустрічається у тих осіб, які мешкають в екологічно несприятливих регіонах) введення мефенамової кислоти не забезпечує нормалізацію імунологічних показників, а в епідеміологічному плані - не сприяє суттєвому зниженню ймовірності захворюваності на ВГА у період спалаху захворюваності. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було покращення відомого способу профілактики ВГА в період спалаху захворюваності, зниження ймовірності захворювання на ВГА, а в патогенетичному плані - нормалізація в осіб імунологічних показників та зниження вартості способу профілактики ВГА в період спалаху захворюваності.

Вказана задача досягається шляхом використання в якості препарату з протівірусною, імуномодулюючою та інтерфероніндукуючою дією - амізону. Амізон - це вітчизняний препарат, що виробляється фармацевтичною компанією „Фармак” (Київ), який володіє інтерфероногенною, протизапальною, антиоксидантною дією. Він суттєво підвищує рівень сироваткового інтерферону, особливо при низькому вихідному рівні, нормалізує імунологічні показники, і тому сприяє ліквідації вторинних імунодефіцитних станів. Амізон може широко використовуватися в епідеміологічній практиці, як вельми доступний за ціною для населення.

Пропозиція щодо використання амізону в якості способу профілактики ВГА у період спалаху захворюваності, виходить з проведених нами експериментальних даних, виходячи з яких було встановлено, що амізон на моделі експериментального ВГА обумовлює захист тварин від зараження вірусом гепатиту А, що в патогенетичному плані пов'язано з активацією імунної системи та суттєвим посиленням продукції ендогенного інтерферону. Потім дані щодо захисної дії амізону при експериментальному ВГА були підтверджені в епідеміологічній практиці, виходячи з призначення амізону з профілактичною метою особам у період спалаху захворюваності в м. Суходольську. Виходячи з цього і був розроблений заявлений спосіб профілактики профілактики ВГА в період спалаху захворюваності.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. У період спалаху захворюваності, коли встановлені перші випадки ВГА у даному населеному пункті,

амізон призначається дітям у від 6 до 14 років, підліткам 15-17 років і дорослим у віці 18-30 років. Препарат призначається по наступній схемі: з профілактичною ціллю в осередку ВГА дітям у віці 6-11 років амізон вводять усередину після прийому їжі по 0,125г 2 рази в день 5 днів поспіль, потім по 0,125г 1 раз в день 5 днів поспіль, після цього по 0,125г через день протягом 14 днів поспіль (на курс 2,75г амізону); у віці 12-14 років - перші 5 днів по 0,25г 1 раз в день зранку, потім по 0,125г через день протягом 14 днів поспіль (на курс 2,125г препарату); підліткам і дорослим амізон призначається усередину по 0,25г протягом 5 днів поспіль, потім по 0,25г через день протягом 2 тижнів, потім по 0,25г через 2 дні протягом 3 тижнів (на курс 4г препарату). Введення амізону краще проводити після вживання їжі, запиваючи невеликою кількістю води або молока. Треба також підкреслити, що при масовому використанні амізону з профілактичною метою, не було встановлено ніяких побічних ефектів від вживання вказаного препарату, що дає можливість для його поширеного використання в осіб для профілактики ВГА у період спалаху захворюваності. Оскільки оптимальні дози введення амізону були розроблені нами досвідним шляхом, вони також є предметом корисної моделі.

При розробці заявленого способу профілактики ВГА у період спалаху захворюваності нами було обстежено дві групи пацієнтів у віці від 10 до 55 років, які знаходилися в однакових епідеміологічних умовах: основна (271 особа), якій профілактика ВГА здійснювалася за допомогою заявленого способу, та група зіставлення (275 осіб), які отримували профілактику ВГА за допомогою відомого способу-прототипу. Усі обстежені, що були під наглядом, мешкали в однакових умовах в одному населеному пункті; вони навчалися чи працювали в одних і тих же закладах, що робило соціальні та епідеміологічні умови мешкання цих людей майже однаковими. Групи осіб, що знаходилися під наглядом, були ран-домізовані за віком, статтю та умовами постійного мешкання.

Особам основної групи при появі перших випадків ВГА у населеному пункті, де проводилися епідеміологічні дослідження, проводили профілактику за допомогою заявленого способу, а саме вони отримували амізон усередину після вживання їжі у дозах, які відповідають їх віковій категорії. Обстежені із групи зіставлення отримували профілактику ВГА згідно з існуючим способом-прототипом, тобто мефенамовою кислотою у середньотерапевтичних дозах залежно від віку.

У результаті проведених епідеміологічних та клінічних досліджень було встановлено, що за період епідемії ВГА в групі, яка отримувала профілактику ВГА за допомогою амізону, на ВГА захворіло 2 особи (0,74%), у групі обстежених, які отримували профілактику ВГА за допомогою мефенамової кислоти, за період епідемії на ВГА захворіло 5 осіб (1,8%), коефіцієнт захисту склав 2,43. Отже, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно способу-прототипу, оскільки при його використанні захворюваність на грип знизилася в 2,43 рази - з 1,8% до 0,74% ($P < 0,01$). Отже, за даними епідеміологіч-

ного дослідження, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки захворюваність на ВГА знижувалася в основній групі в 2,43 рази відносно групи зіставлення.

При розробці заявленого способу було також вивчено вплив амізону (при здійсненні заявленого способу) та мефенамової кислоти (при використанні способу-прототипу) на деякі імунологічні показники. При цьому було встановлено, що до початку проведення профілактики ВГА в обох групах осіб мали місце помірно виражені порушення з боку імунологічних показників (таблиця 1).

Ці обставини можна пояснити тим, що усі обстежені постійно мешкали в екологічно несприятливих умовах, у великому індустріальному регіоні з високим рівнем забруднення довкілля відходами та викидами великих промислових підприємств

гірновугільної, хімічної, металургійної, коксохімічної промисловості, що негативно впливає на стан імунної системи та сприяє формуванню вторинного імунодефіциту.

Так, з таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених до початку проведення профілактики ВГА у період спалаху захворюваності мала місце помірна Т-лімфопенія (зниження кількості CD3+ лімфоцитів у відносному числі в 1 рази та абсолютної кількості - в 1,5 рази відносно норми), зниження числа циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) у відносному підрахунку 1,2 рази та абсолютному - в 1,4 рази ($P < 0,01$), вірогідне зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження показника реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) у середньому в 1,5 рази ($P < 0,01$), що свідчить про суттєве пригнічення функціональної активності лімфоцитів.

Таблиця 1

Вихідні показники імунітету в обстежених осіб до початку профілактики ВГА ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Груп и осіб		Р
		основна (n=186)	зіставлення (n=120)	
CD3+, %Г/л	69,2±2,0	50,1±1,6*	50,6±1,7*	>0,1
	1,3±0,04	0,85±0,03**	0,86±0,03**	>0,1
CD4+, %Г/л	45,5±1	36,9±1,1*	37,5±1,2**	>0,1
	,5 0,86±0,03	0,63±0,02**	0,64±0,02*	>0,1
CD8+, %Г/л	22,4±1,0	21,8±0,9	22,1±0,8	>0,1
	0,42±0,02	0,37±0,01	0,38±0,01	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,69±0,03**	1,7±0,02**	>0,1
РБТЛ, %	68,8±2,5	46,3±2,2**	46,6±2,5**	>0,1

Примітки: у таблицях 1 та 2 вірогідність різниці відносно норми: * - при $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$; стовпчик Р - достовірність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення.

При повторному обстеженні, яке було проведено після завершення профілактики ВГА було встановлено, що в основній групі, яка отримувала профілактику відповідно до заявленого способу, відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищення до нижньої межі норми показника РБТЛ (таблиця 2). У групі зіставлення також відмічалася позитивна динаміка ви-

вчених лабораторних показників, однак суттєво менше виражена: зберігалася помірна Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Показник РБТЛ був вірогідно знижений відносно норми, так і відносно аналогічного показника у хворих основної групи ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів на імунологічні показники в обстежених після завершення профілактики ВГА ($M \pm m$)

Вивчені показники	Норма	Груп и осіб		Р
		основна (n=186)	зіставлення (n=120)	
CD3+, %Г/л	69,2±2,0	68,1±1,8	55,4±1,9*	<0,05
	1,3±0,04	1,2±0,03	0,96±0,03*	<0,05
CD4+, %Г/л	45,5±1,5	44,3±1,1	39,9±1,2*	=0,05
	0,86±0,03	0,81±0,02	0,68±0,02*	<0,05
CD8+, %Г/л	22,4±1,0	22,8±1,2	22,9±1,3	>0,1
	0,42±0,02	0,41±0,02	0,4±0,02	>0,1
CD4/CD8	2,03±0,03	1,94±0,02	1,74±0,02**	<0,01
РБТЛ, %	68,8±2,5	63,2±2,8	50,2±2,2*	<0,05

Отже, отримані дані свідчать, що використання заявленого способу профілактики ВГА у період спалаху захворюваності має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Поряд із зниженням фактичної частоти захворювання на ВГА, при використанні заявленого способу відмічено суттєве підвищення показників клітинного імунітету, нормалізація функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

Таким чином, отримані дані свідчать, що заявлений спосіб профілактики ВГА у період спалаху захворюваності має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Цей спосіб добре переноситься хворими, не потребує дефіцитних препаратів, доступний за ціною, не викликає небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних. При використанні заявленого способу умовний економічний ефект на 1 хворого складає біля 186 гривень. Оскільки заявлений спосіб профілактики ВГА у період спалаху захворюваності сприяє попередженню виникнення захворювання, він може бути рекомендований для поширеного використання.

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Дитина В., жіночої статі, 10 років, учениця середньої школи, мешкає в умовах екологічно несприятливої зони, поблизу великої теплоелектроцентралі. У зв'язку з початком епідемії ВГА в населеному пункті, де він мешкає, дитині В. була призначена профілактика ВГА за допомогою заявленого способу, а саме вводили усередину амізон по 0,125г 2 рази в день 5 днів поспіль, потім по 0,125г 1 раз в день 5 днів поспіль, потім по 0,125г через день протягом 14 днів поспіль (на курс 2,75г амізону).

Проведення додаткового імунологічного обстеження до початку проведення профілактики ВГА дало наступні результати: CD3+ - 51%, CD4+ - 35%, CD8+ - 21%, CD4/CD8 - 1,52. Показник РБТЛ - 46,4%. Таким чином, мала місце Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Повторне імунологічне дослідження після завершення курсу профілактики ВГА дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості CD3+ - клітин до 68%, CD4+ - до 46%, CD8+ - до 22%. Відмічена також нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8 - 1,93, показник РБТЛ досягнув нижньої границі норми - 63,4%.

Отже, здійснення курсу профілактики ВГА відповідно до заявленого способу, обумовило відсутність захворювання на ВГА протягом усього періоду спалаху захворюваності, та крім того забезпечило нормалізацію імунологічних показників, що в патогенетичному плані сприяло попередженню розвитку ВГА.

Приклад 2.

С., 36 років, чоловічої статі, викладач ліцею, мешкає поблизу великого хімічного заводу. У зв'язку з початком епідемії ВГА в населеному пункті, де він мешкає, йому була призначена профілактика ВГА за допомогою заявленого способу, а саме вводили усередину амізону по 0,25г протягом 5 днів поспіль, потім по 0,25г через день протягом 2 тижнів, потім по 0,25г через 2 дні протягом 3 тижнів (на курс 4г препарату).

Проведення додаткового імунологічного обстеження до початку проведення профілактики ВГА дало наступні результати: CD3+ - 52%, CD4+ - 36%, CD8+ - 20%, CD4/CD8 - 1,45. Показник РБТЛ - 45,4%. Отже, мала місце чітко виражена Т-лімфопенія, зниження кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, зниження функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Повторне імунологічне дослідження після завершення курсу профілактики ВГА дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку вивчених імунологічних показників, а саме підвищення кількості CD3+ - клітин до 67%, CD4+ - лімфоцитів до 47%, CD8+ - до 21%, збільшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 до 1,95 та показника РБТЛ - до 64,4%. Отже, здійснення курсу профілактики ВГА відповідно до заявленого способу обумовило відсутність у чоловіка С. захворювання на ВГА протягом усього періоду спалаху захворюваності, та забезпечило при цьому нормалізацію імунологічних показників, що в патогенетичному плані сприяло попередженню виникнення ВГА.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу профілактики ВГА у період спалаху захворюваності та наявність суттєвих переваг відносно існуючого способу-прототипу. Це є підставою вважати заявлений спосіб корисним для клінічної практики та рекомендувати його поширене використання в умовах профілактичних закладів. Будь-яких небажаних побічних ефектів від введення амізону, у тому числі алергічних, не відмічено. Отже, заявлений спосіб ефективний, корисний, патогенетичне обґрунтований і важливий для епідеміологічної практики.