

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування рецидивуючих форм інфекційних хвороб.

Актуальність проблеми винаходу пов'язана зі значним поширенням у сучасних умовах захворюваності на герпетичну інфекцію (ГІ), частим розвитком її рецидивів, що потребує розробки раціональних способів лікування даної патології.

Існує спосіб лікування рецидивів ГІ шляхом введення хворим противірусного препарату метисазону (Беляев Н.В., Лечение рецидивирующего генитального герпеса у мужчин метисазоном // Вестник дерматологии и венерологии. — 1980. — №1. — С. 59-61).

Однак у частини хворих цей спосіб недостатньо ефективний і не забезпечує швидкого одужання. Крім того, введення метисазону протипоказано при наявності супутньої патології печінки та шлунково-кишкового тракту, яка, на жаль, у сучасних умовах досить часто зустрічається у хворих, особливо в умовах великих промислових регіонів, де відмічається екологічно несприятливе забруднення довкілля ксенобіотиками.

Відомий також спосіб лікування рецидивів ГІ шляхом введення препарату противірусної дії ацикловіру (зовіраксу), який блокує синтез вірусної ДНК і тому попереджує подальшу реплікацію вірусу простого герпесу (Хахалин Ф.И. Ацикловир в лечении острых и рецидивирующих герпесных заболеваний // Клини. фармакология и терапия. — 1995. — №4. — С. 78-81).

Однак, ацикловір при вживанні усередину всмоктується лише на 20%. Крім того, при введенні ацикловіру нерідко виникають диспептичні розлади - нудота, блювання, а також головний біль та шкіряні алергічні реакції, підвищена стомленість, а у частини хворих - ураження печінки з підвищенням рівня білірубину та активності амінотрансфераз, тобто розвиток токсичного медикаментозного гепатиту.

Запропоновано також використання валінового аналога ацикловіру - валацикловіру (комерційна назва - валтрекс) для лікування рецидивів ГІ (Семенова Т.Б., Губанова Е.Н. Клиническая эффективность валтрекса в терапии генитального герпеса // Клини. фармакология и терапия. — 1998. — №1. — С. 77-80).

Цей спосіб краще попереднього, оскільки валтрекс добре всмоктується при вживанні всередину. Однак клінічний досвід показує, що при використанні даного способу лікування рецидивів ГІ можуть відмічатися такі ж несприятливі побічні реакції, як при вживанні ацикловіру, оскільки обидва препарати дуже близькі за хімічною структурою.

Тому був розроблений спосіб лікування рецидивів ГІ шляхом введення хворим противірусного препарату рибавіріну (віразолу), який гальмує синтез ДНК вірусу простого герпесу в клітинах (Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. — 14-е изд. — Т.2. — М.: Новая Волна, 2000. — С. 333-334).

До недоліків цього способу відноситься те, що у частини хворих при вживанні рибавіріну виникає біль у шлунку, метеоризм, ураження печінки, що проявляється у вигляді порушення функціональних проб печінки (підвищення рівня білірубину, активності амінотрансфераз, тощо).

Відомий також спосіб лікування рецидивів ГІ шляхом введення хворим препарату рослинного походження флакозиду усередину по 0,1-0,2г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 5-10 діб поспіль (Фролов В.М., Фролов А.Ф., Шопалова И.А. Оценка эффективности препарата растительного происхождения флакозида при лечении рецидивирующих форм герпеса // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків, 1998. — Вип. 6 (20). — С. 120-128).

Спосіб не має протипоказів, досить ефективний, не викликає небажаних побічних ефектів і тому обраний нами в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що флакозид не має значної протизапальної ефективності, тому у частини хворих тривало зберігаються місцеві запальні процеси на шкірі або слизових оболонках у тих ділянках, де локалізуються елементи герпетичного висипу.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування рецидивів ГІ та скорочення терміну лікування шляхом додаткового введення вітчизняного препарату з протизапальною, знеболюючою (анальгезуючою), жарознижуючою та інтерфероніндукуючою дією - мефенамової кислоти.

Наша пропозиція щодо додаткового введення при лікуванні рецидивів ГІ мефенамової кислоти, базується на вперше встановленій авторами заявки закономірності, що мефенамова кислота, крім протизапальної, анальгезуючої та жарознижуючої дії володіє також противірусною активністю, що пов'язано зі стимулюючим впливом даного препарату на продукцію ендогенного інтерферону. Саме чітко встановлені в експериментальних умовах, та потім підтверджені в клініці дані про противірусну дію мефенамової кислоти (МФК), що пов'язано з її інтерфероніндукуючою активністю, були підставою щодо пропозиції використання даного препарату в лікуванні рецидивів ГІ. Крім того, нами було встановлено дослідним шляхом, що сумісне введення хворим з рецидивами ГІ МФК та флакозиду сприяє взаємному потенціюванню противірусної дії обох препаратів відносно вірусів простого герпесу обох типів (ВПГ-1 та ВПГ-2), а також сумарній позитивний впливу вказаних препаратів на імунний статус хворих з рецидивуючою формою герпесу. Крім того, сумісне введення МФК і рослинного препарату флакозиду суттєво зменшує можливість розвитку несприятливих реакцій на вживання МФК з боку органів травлення, а саме диспептичних симптомів - нудоти, тяжкості в епігастрії, зниження апетиту тощо. Таким чином, сумісне введення хворим на рецидиви ГІ обох препаратів - флакозиду та МФК має суттєві переваги відносно призначення кожного з цих препаратів окремо, оскільки при спільному введенні обох препаратів нами відмічено взаємне потенціювання їхньої противірусної дії; крім того, введення МФК на тлі флакозиду суттєво зменшує ймовірність розвитку можливих побічних реакцій з боку органів травлення на вживання МФК.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з рецидивом ГІ призначають введення флакозиду усередину по 0,1-0,2г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 7-10 діб поспіль та додатково - МФК у вигляді таблеток по 0,5г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом також 7-10 діб, залежно від досягнутого ефекту. Таблетки МФК бажано запивати молоком, що також зменшує ймовірність розвитку побічних реакцій диспептичного характеру.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих з рецидивуючою ГІ - основна (65 осіб) та група зіставлення (60 осіб), переважно молодого віку (16-30 років). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, локалізацією герпетичних уражень (шкіра носа - h. nasalis, червона облямівка губ - h.

labialis, слизова оболонка рота - герпетичний стоматит; шкіра та слизова оболонка зовнішніх статевих органів - h. genitalis), тяжкістю клінічного перебігу рецидиву та загальною тривалістю захворювання на ГІ.

Хворі основної групи одержували лікування за допомогою флакозиду та МФК (відповідно до заявленого способу), хворі з групи зіставлення - лише флакозиду (відповідно до способу-прототипу). В обох групах відмічали тривалість збереження загальнотоксичного синдрому та місцевого герпетичного висипу, а потім — в періоді диспансерного нагляду - також частоту наступних рецидивів ГІ протягом 1 року після завершення лікування.

У результаті проведених клінічних досліджень було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування рецидивів ГІ у хворих основної групи прискорюється термін ліквідації як симптомів загального токсикозу (слабкість, нездужання, пропасниця, головний біль, зниження апетиту та працездатності), так і місцевих уражень на шкірі або слизових оболонках, тобто елементів герпетичного висипу (таблиця 1).

Таблиця 1

Таблиця 1

Вплив заявленого та існуючого способів лікування рецидивів ГІ на клінічні показники ( $M \pm m$ )

Клінічні показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	3,0 ± 0,2	5,0 ± 0,15	<0,05
нездужання	3,0 ± 0,15	5,1 ± 0,2	<0,05
головного болю	2,0 ± 0,15	5,0 ± 0,2	<0,05
зниження апетиту	2,0 ± 0,12	5,1 ± 0,3	<0,05
пропасниці	2,0 ± 0,2	5,1 ± 0,2	<0,05
зниження працездатності	2,8 ± 0,2	5,2 ± 15	<0,05
герпетичного висипу на шкірі	3,2 ± 0,15	5,4 ± 0,3	<0,05
ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів	3,6 ± 0,2	7,2 ± 0,25	<0,05
Частота рецидивів ГІ за 1 рік диспансерного нагляду (абс. та %)	<div>3 4,6 ± 0,5</div>	<div>16 26,7 ± 2,2</div>	<0,01

З таблиці 1 видно, що тривалість збереження загальної слабкості у хворих основної групи (яка отримувала лікування рецидивів ГІ стосовно заявленого способу) скорочувалася в середньому на  $2,0 \pm 0,1$  доби ( $P < 0,05$ ), нездужання - на  $2,1 \pm 0,12$  доби ( $P < 0,05$ ), головного болю - на  $3,0 \pm 0,15$  доби ( $P < 0,05$ ), зниження апетиту - на  $3,1 \pm 0,15$  доби ( $P < 0,05$ ), пропасниці - також на  $3,1 \pm 0,2$  доби ( $P < 0,05$ ), відносно групи зіставлення, яка отримувала лікування згідно до відомого способу-прототипу. Отже, при використанні заявленого способу лікування рецидивів ГІ, тривалість збереження симптомів загального токсикозу суттєво знижувалася. Тому тривалість зменшення працездатності скорочувалася у хворих з основної групи в середньому на  $2,4 \pm 0,15$  дні ( $P < 0,05$ ), відносно групи зіставлення.

У хворих основної групи суттєво зменшувалася також тривалість збереження герпетичного висипу на шкірі (h. labialis et nasalis) - в середньому на  $2,2 \pm 0,15$  дні відносно хворих групи зіставлення. У хворих з наявністю герпетичного висипу на слизових оболонках (при герпетичному стоматиті та генітальному герпесі) тривалість збереження герпетичного висипу (у вигляді ерозій на слизових оболонках) скорочувалася в середньому на  $3,6 \pm 0,2$  доби ( $P < 0,05$ ). Таким чином, отримані дані свідчать що використання заявленого способу лікування рецидивів ГІ сприяє скороченню тривалості збереження місцевих уражень шкіри або слизових оболонок при рецидивах герпесу.

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування свідчило, що використання заявленого способу обумовлює суттєве скорочення частоти наступних рецидивів ГІ. Дійсно, в основній групі, частота розвитку подальших рецидивів ГІ склала  $4,6 \pm 0,5\%$ , в групі зіставлення -  $26,7 \pm 2,2\%$ , тобто скорочувалася в середньому в 5,8 рази при використанні заявленого способу ( $P < 0,01$ ). Це свідчить про достатню ефективність заявленого способу, оскільки, крім прискорення одужання хворих, також вірогідно скорочується частота виникнення наступних рецидивів захворювання.

Нами також була вивчена динаміка деяких імунологічних показників в обох обстежених групах хворих, а саме - рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) досліджувався методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон, кількість загальної популяції Т-клітин (CD-3+), субпопуляції Т-хелперів/індукторів (CD4+), Т-супресорів/кілерів (CD-8+) у цитотоксичному тесті за допомогою специфічних моноклональних антитіл. В обстежених хворих підраховували також імунорегуляторний індекс як співвідношення субпопуляцій Т-клітин з хелперною та супресорною активністю (CD4/CD8). Отримані при імунологічному обстеженні дані щодо вказаних показників узагальнені в таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив заявленого та відомого способів лікування рецидивів ГІ на динаміку деяких імунологічних показників у обстежених хворих ( $M \pm m$ )

Лабораторні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		основна (n = 65)	зіставлення (n = 60)	

ЦІК, г/л	1,88 ± 0,03	$\frac{3,05 \pm 0,15}{2,11 \pm 0,09}$	$\frac{2,94 \pm 0,14}{2,55 \pm 0,08}$	>0,1 <0,05
CD3+, %	69,2 ± 2,3	$\frac{50,2 \pm 1,8}{65,6 \pm 1,5}$	$\frac{51,3 \pm 1,5}{55,6 \pm 1,3}$	>0,1 <0,05
CD4+, %	45,5 ± 1,6	$\frac{29,3 \pm 1,1}{43,6 \pm 1,3}$	$\frac{29,8 \pm 1,2}{35,5 \pm 0,9}$	>0,1 =0,05
CD8+, %	22,7 ± 0,9	$\frac{20,2 \pm 0,8}{21,3 \pm 0,6}$	$\frac{20,6 \pm 0,5}{20,9 \pm 0,7}$	>0,1 >0,05
CD4/CD8	2,0 ± 0,03	$\frac{1,45 \pm 0,02}{2,05 \pm 0,03}$	$\frac{1,45 \pm 0,02}{1,7 \pm 0,03}$	>0,1 <0,01

Примітки: у чисельнику - показник до початку лікування, у знаменнику - після завершення курсу лікування; стовпчик Р відображає вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення.

З таблиці 2 видно, що до початку лікування в обох групах були однотипові зсуви з боку імунологічних показників, а саме суттєве збільшення концентрацій ЦІК (в основній групі в середньому в 1,62 рази вище за норму, в групі зіставлення - в 1,56 рази), зниження кількості Т-лімфоцитів (в основній групі в середньому в 1,38 відносно норми, в групі зіставлення - в 1,35 рази), дефіцит циркулюючих Т-хелперів за рахунок зниження кількості клітин з фенотипом CD-4+ (в основній групі в середньому в 1,55 відносно норми, в групі зіставлення - в 1,52 рази), зменшення імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 в обох групах в 1,38 рази відносно норми (P<0,05,0,01). Таким чином, до початку лікування у обстежених хворих обох груп були чітко виражені ознаки вторинного імунодефіцитного стану, переважно за типом відносного супресорного варіанту вторинного імунодефіциту.

Під впливом заявленого способу лікування хворих з рецидивами ГІ відмічалася чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, збільшення кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+), нормалізація імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8 (див. таблицю 2). З таблиці 2 видно, що у хворих, які лікувалися відповідно до заявленого способу, відмічена практично повна нормалізація показників імунітету.

У групі зіставлення, яка отримувала лікування відповідно до відомого способу-прототипу, також відмічена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак менше виражена. Тому мала місце вірогідна різниця показників імунітету у хворих основної групи та групи зіставлення. У цілому в групі зіставлення відмічається вірогідно нижчий рівень CD3+-, CD4+-лімфоцитів та імуnoreгуляторного індексу CD4/CD8, вірогідне підвищення концентрацій ЦІК відносно основної групи (таблиця 2).

Таким чином, заявлений спосіб лікування рецидивів ГІ має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Використання заявленого способу сприяє прискоренню одужання хворих та вірогідно зменшує ймовірність подальшого розвитку рецидивів, що в клінічному плані сприятливо і покращує результати лікування.

Заявлений спосіб добре переноситься хворими, нами не було виявлено ніяких побічних ефектів від проведення лікування, алергічні реакції на вживання запропонованих препаратів були відсутні. Заявлений спосіб не потребує використання коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 172 гривень на 1 хворого. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах амбулаторно-поліклінічної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

#### Приклад 1

Хворий М, студент, 20 років, страждає на рецидивуючу форму ГІ геніталій протягом 5 останніх років. Герпетичний висип з'являється на шкірі статевого члена та слизовій оболонці уретри, одночасно відмічається підвищення температури, погіршення загального самопочуття. Рецидиви П бувають 3-4 рази на рік, частіше восени на взимку. Останній рецидив ГІ почався 1 добу тому, коли підвищилася температура тіла до 37,6°C, з'явилася загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту та одночасно виник висип герпетичних елементів на шкірі статевого члена та слизовій оболонці уретри, що підтверджено при огляді хворого. Відмічено також збільшення та чутливість пахових лімфатичних вузлів, більше справа.

Встановлений діагноз рецидиву ГІ, генітального герпесу, середньотяжкий перебіг хвороби. Діагноз був підтверджений за допомогою ІФА виявленням специфічних антитіл до ВПГ II типу класу IgM.

Хворому було призначено лікування рецидиву ГІ згідно до заявленого способу, а саме флакозид по 0,1г (1 таблетка) усередину тричі на добу протягом 7 діб та додатково мефенамова кислота по 0,5г 3 рази на день усередину після вживання їжі протягом 7 діб поспіль.

Під впливом лікування, що було призначено хворому відносно до заявленого способу, загальний стан та самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 2 доби, загальна слабкість, нездужання, головний біль зникли на початку третьої доби лікування, на 4 добу нормалізувалася працездатність. Елементи герпетичного висипу зникли на 3 добу від початку лікування. При імунологічному обстеженні до початку лікування відмічено підвищення концентрації ЦІК до 3,02г/л, зниження кількості CD3+-клітин до 50%, CD4+ (Т-хелпери) - до 29% та коефіцієнту CD4/CD8 до 1,45г/л. Після завершення лікування згідно до заявленого способу, рівень ЦІК знизився до 2,06г/л, кількість CD3+-клітин підвищилася до 66%, CD4+-лімфоцитів - до 44%, коефіцієнт CD4/CD8 - до 2,0 (тобто відмічалася його повна нормалізація).

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну рецидивів ГІ не було, стан хворого залишався задовільним.

#### Приклад 2

Хвора С., вчителька, 32 років, страждає на рецидивуючу форму ГІ протягом останніх 6 років, герпетичний висип, як правило, відмічається на червоній облямівці обох губ та на крилах носа. Рецидиви герпесу відмічаються від 3 до 6 раз на рік. Останній рецидив ГІ почався 2 дні тому (h. labialis et nasalis). Хвора скаржилася на загальну

слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності, появу герпетичного висипу на шкірі крил носа та червоній облямівці губ. Був встановлений діагноз рецидиву ГІ, який підтверджений за допомогою ІФА виявленням у крові хворої специфічних антитіл до ВПГ I типу класу IgM.

Хворій було призначено лікування рецидиву ГІ згідно до заявленого способу, а саме флакозид по 0,2г (2 таблетки) 3 рази на добу усередину протягом 10 діб та додатково мефенамова кислота по 0,5г 4 рази на добу усередину після вживання їжі протягом 10 діб поспіль.

Під впливом лікування, що проводилося, загальний стан та самопочуття хворої суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 2 доби, на 3-ю добу від початку лікування зникли загальна слабкість, нездужання, нормалізувався апетит, суттєво зменшилася вираженість герпетичного висипу. На 4 добу з початку лікування повністю нормалізувалося самопочуття хворої, її працездатність, повністю зникли елементи герпетичного висипу на крилах носа. На 5 добу лікування відмічена епітелізація ерозій на червоній облямівці губ, хвора одужала.

До початку лікування у хворої при імунологічному обстеженні відмічено підвищення рівня ЦІК у крові (3,02г/л), зменшення кількості CD3+-лімфоцитів (50%), числа CD4+-клітин (29%) та коефіцієнту CD4/CD8 (1,4г/л). Повторне обстеження після завершення лікування згідно до заявленого способу, дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників - зниження вмісту ЦІК у сировотці крові до 2,02г/л, підвищення кількості CD3+-лімфоцитів до 66%, CD4+-клітин - до 43%, нормалізацію коефіцієнту CD4/CD8 (1,95). Отже, під впливом заявленого способу лікування хворої С. відмічена чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення лікування дозволив встановити відсутність рецидивів ГІ.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого (прототипу), сприяє прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії ГІ та зменшенню імунологічних показників, суттєво зменшує можливість розвитку подальших рецидивів ГІ. Виходячи з цього, заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці для лікування хворих з рецидивами ГІ.