



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17577 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 36/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВІВ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

1

2

(21) а200604432

(22) 20.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Фролов Аркадій Федорович, Даниленко Валентина Пилипівна, Андросов Євген Дмитрович

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Фролов Аркадій Федорович, Даниленко Валентина Пилипівна, Андросов Євген Дмитрович

(57) 1. Спосіб лікування рецидивів герпетичної інфекції, що включає введення препарату рослинного походження флакозиду та препарату, що має протизапальну та інтерфероніндукувальну дію, який **відрізняється** тим, що як протизапальний та інтерфероніндукувальний препарат вводять амізон.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що амізон вводять усередину по 0,25 г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 10-12 діб поспіль.

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

Актуальність предмету корисної моделі 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 на ГІ, 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 // Клин. фармакология и терапия. - 1995. - №4. - С.78-81].

Але ацикловір при вживанні усередину всмоктується лише на 20%. Крім того, при введенні ацикловіру нерідко виникають диспептичні розлади - нудота, блювання, а також головний біль та шкіря-

ні алергічні реакції, підвищена стомленість, а у частини хворих - ураження печінки з підвищенням рівня білірубіну та активності амінотрансфераз, тобто відмічається 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 // Клин. фармакология и терапия. - 1998. - №1. - С.77-80].

Цей спосіб краще попереднього, оскільки валтрекс добре всмоктується з шлунково-кишкового тракту 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 білірубіну, активності амінотрансфераз тощо).

Відомий також спосіб лікування рецидивів ГІ шляхом введення хворим препарату рослинного

(13) U
(11) 17577
(19) UA

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., Шаповалова І.А. Оцінка ефективності препарату растительного происхождения флакозида при лечении рецидивирующих форм герпеса // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: 36, наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1998. - Вип.6(20). - С.120-128].

Але 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.

Тому було запропоновано спосіб лікування рецидивів ГІ шляхом додаткового введення вітчизняного препарату з протизапальною, знеболюючою (анальгезуючою), жарознижуючою та інтерфероніндукувальною дією - мефенамової кислоти [Деклараційний патент України 63477 А61К31/62, А61К35/78. Спосіб лікування рецидивів герпетичної інфекції. - Опубл. 15.01.2004. - Бюл. №1]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний у якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих мефенамова кислота викликає диспепсичні явища з боку травного тракту, зокрема нудоту, печію у епігастрії, тяжкість у шлунку та в деяких випадках діарею. Крім того, введення мефенамової кислоти протипоказано при наявності виразок шлунку або дванадцятипалої кишки. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу лікування рецидивів ГІ, прискорення досягнення ремісії та зниження ймовірності розвитку побічних ефектів лікування шляхом використання як протизапального та інтерфероніндукувального препарату амізону.

Наша пропозиція щодо використання амізону при лікуванні рецидивів ГІ базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах та потім підтвердженій у клініці закономірності, що амізон на відміну від мефенамової кислоти не викликає ніяких диспеп-

тичних явищ, оскільки він не оказує подразнюючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Крім того, амізон більш ефективний як проти-вірусний та імунокорегуючий препарат ніж мефенамова кислота, та його введення не має протипоказань при наявності виразкових уражень шлунку та ДПК.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з рецидивом ГІ призначають введення флакозиду по 0,1-0,2г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 7-10 діб поспіль і додатково амізону усередину по 0,25г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 10-12 діб поспіль, залежно від досягнутого ефекту лікування.

При розробці корисної моделі 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 ГІ та загальною тривалістю захворювання на ГІ.

Хворі основної групи одержували лікування за допомогою флакозиду та амізону (відповідно до заявленого способу), хворі з групи зіставлення - флакозиду та мефенамової кислоти (відповідно до способу-прототипу). В обох групах відмічали тривалість збереження загальнотоксичного синдрому та місцевого герпетичного висипу на слизових оболонках, 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

Вплив заявленого та існуючого способів лікування рецидивів ГІ на клінічні показники в обстежених хворих (M±m)

Клінічні показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	3,1±0,3	4,9±0,2	<0,05
нездужання	3,4±0,2	5,3±0,3	<0,05
головного болю	2,2±0,2	4,8±0,2	<0,05
зниження апетиту	2,5±0,2	5,2±0,3	<0,05
пропасниці	2,6±0,2	5,4±0,2	<0,05
зниження працездатності	3,0±0,3	5,5±0,2	<0,05
герпетичного висипу на шкірі	3,9±0,2	6,0±0,4	<0,05
ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів	3,9±0,3	6,9±0,3	<0,05
Частота рецидивів ГІ за 1 рік диспансерного нагляду (абс. та %)	<div>4</div> <div>(6,2 ± 0,7) %</div>	<div>15</div> <div>(25,0 ± 2,4) %</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 $1,8 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), нездужання - на $1,9 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$), головного болю - на $2,6 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), зниження апетиту - на $2,7 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), пропасниці - також на $2,8 \pm 0,3$ 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 $2,5 \pm 0,2$ дні ($P < 0,05$), відносно групи зіставлення.

У хворих основної групи суттєво зменшувалася також тривалість збереження проявів герпетичного висипу на шкірі (h. labialis et nasalis) - в середньому на $2,1 \pm 0,2$ 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 $3,0 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$). Таким чином, отримані дані свідчать що використання заявленого способу лікування рецидивів ГІ сприяє скороченню трива-

лості 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 $6,2 \pm 0,7\%$, в групі зіставлення - $25,0 \pm 2,4\%$, тобто скорочувалася в середньому в 4,0 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		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,17$	$2,87 \pm 0,15$	$>0,1$
		$2,06 \pm 0,09$	$2,49 \pm 0,10$	$<0,05$
CD3+, %	$69,2 \pm 2,3$	$49,9 \pm 1,9$	$50,9 \pm 1,7$	$>0,1$
		$65,0 \pm 1,6$	$56,0 \pm 1,5$	$<0,05$
CD4+, %	$45,5 \pm 1,6$	$29,5 \pm 1,2$	$30,1 \pm 1,3$	$>0,1$
		$43,1 \pm 1,4$	$35,4 \pm 1,0$	$=0,05$
CD8+, %	$22,7 \pm 0,9$	$19,9 \pm 0,9$	$20,7 \pm 0,6$	$>0,1$
		$21,3 \pm 0,7$	$21,0 \pm 0,8$	$>0,05$
CD4/CD8	$2,0 \pm 0,03$	$1,46 \pm 0,03$	$1,46 \pm 0,04$	$>0,1$
		$2,03 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,03$	$<0,01$

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

З таблиці 2 видно, що до початку лікування в обох групах були однотипові вірогідні зсуви з боку імунологічних показників, а саме суттєве збільшення концентрацій ЦІК у сироватці крові (в основній групі в середньому в 1,61 рази вище за норму, в групі зіставлення - в 1,53 рази), зниження кількості Т-лімфоцитів (в основній групі в середньому в 1,39 відносно норми, в групі зіставлення - в 1,36 рази), дефіцит циркулюючих Т-хелперів за рахунок зниження кількості клітин з фенотипом $CD-4^+$ (в

основній групі в середньому в 1,54 відносно норми, в групі зіставлення - в 1,51 рази), зменшення імунорегуляторного індексу $CD4/CD8$ в обох групах в середньому в 1,37 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 імунорегуляторного 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 імунорегуляторного 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 ГІ, що в клінічному плані сприятливо і покращує результати лікування.

Заявлений спосіб добре переноситься хворими, нами не було виявлено ніяких побічних ефектів від проведення лікування стосовно пропонуємої корисної моделі, алергічні реакції на вживання запропонованих препаратів були відсутні. Заявлений спосіб не потребує використання коштовних або дефіцитних ліків, доступний для лікарів та хворих. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 186 гривень на 1 хворого. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах амбулаторно-поліклінічної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хворий В, робітник, 22 років, страждає на рецидивуючу форму ГІ геніталій протягом 6 останніх років. Герпетичний висип з'являється на шкірі статевого члена та слизовій оболонці уретри, одночасно відмічається підвищення температури, погіршення загального самопочуття. Рецидиви ГІ бувають 3-4 рази на рік, частіше восени на взимку. Останній рецидив ГІ почався 1 добу тому, коли підвищилася температура тіла до $37,6^{\circ}\text{C}$, 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, генітально-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) тричі на добу протягом 7 діб та додатково амізон усередину по 0,25г 3 рази на день після вживання їжі протягом 10 діб поспіль.

Під впливом лікування, що було призначено хворому відносно до заявленого способу, його 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 вже 3 добу від початку лікування. При імунологічному обстеженні до початку лікування відмічено підвищення концентрації ЦІК в сироватці крові до 2,98г/л, зниження кількості $CD3^+$ -клітин до 52%, $CD4^+$ (Т-хелперів) - до 31% та коефіцієнту $CD4/CD8$ до 1,44. Після завершення лікування згідно до заявленого способу, рівень ЦІК в сироватці крові знизився до 2,05г/л, кількість $CD3^+$ -клітин підвищилася до 64%, $CD4^+$ -лімфоцитів - до 45%, коефіцієнт $CD4/CD8$ - до 1,9 (тобто відмічалася його повна нормалізація).

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

Приклад 2

Хвора Т., вихователь дитячого садку, 35 років, страждає на рецидивуючу форму ГІ протягом останніх 7 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 протягом 10 діб та додатково амізон усередину по 0,25г 4 рази на день після вживання їжі протягом 12 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 Т. при імунологічному обстеженні відмічено підвищення рівня ЦІК у сироватці крові (3,03г/л), зменшення кількості $CD3^+$ -лімфоцитів (49%), числа $CD4^+$ -клітин (27%) та коефіцієнту $CD4/CD8$ (1,3г/л). Повторне обсте-

ження після завершення лікування згідно до заявленого способу, дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників - зниження вмісту ЦІК у сировотці крові до 2,01г/л, підвищення кількості CD3⁺-лімфоцитів до 65%, CD4⁺-клітин - до 44%, нормалізацію коефіцієнту CD4/CD8 (2,0). Отже, під впливом заявленого способу лікування хворої Т. відмічена чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завер-

шення лікування дозволив встановити відсутність рецидивів ГІ.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, сприяє прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії ГІ та нормалізації 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.