

Академія медичних наук України  
Інститут епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського  
Міністерство оборони України  
Департамент охорони здоров'я МО України  
Головний військовий клінічний госпіталь



# КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАНЯ ПРОТЕФЛАЗИДУ ПРИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ

Методичні рекомендації для лікарів

КІЇВ - 2006

**Організації-розроблювачі:**

- Інститут епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України, Київ
- Головний військовий клінічний госпіталь Міністерства Оборони України, Київ
- НВК «Екофарм», Київ.

**Укладачі:**

- Матяш В.І. — д.м.н., старший науковий співробітник, головний лікар Інституту епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України
- Хиль В.Ю. — начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії (для інфекційних хворих)  
Головний військовий клінічний госпіталь МО України,
- Шевчук В.Б. — к.м.н., заступник директора інституту по науково-організаційній роботі, заслужений лікар України  
Інститут епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України
- Гошко О.Л. — аспірант  
Інститут епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України
- Атаманюк В.П. — директор департаменту наукових досліджень НВК «Екофарм»

**Рецензенти:**

- Гебеш В.В. — д.м.н., професор, завідуючий кафедрою інфекційних хвороб КМАПО ім. П.Л.Шупика
- Руденко А.О. — д.м.н., професор, завідуюча відділом нейроінфекцій, заслужений лікар України  
Інститут епідеміології й інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського АМН України
- Трихліб В.І. — к.м.н., начальник клініки інфекційних хвороб — Головний інфекціоніст МО України  
Головний військовий клінічний госпіталь МО України;

Методичні рекомендації призначені для лікарів інфекціоністів, невропатологів, терапевтів, дерматовенерологів.

## ЗМІСТ

Список скорочень	3
1 Коротка характеристика герпесвірусної інфекції	4
2 Характеристика препарату протефлазид	7
3 Принципи терапії герпесвірусної інфекції протефлазидом	10
3.1 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 1 — простий герпес)	10
3.2 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 2 — простий герпес)	11
3.3 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 3 - оперізуючий лишай)	12
3.4 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 4 – Епштейн-Барра)	13
3.5 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 5 - цитомегаловірусна інфекція)	14
3.6 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 6)	15
3.7 Лікування герпесвірусної інфекції (тип 7, 8)	16
Результати	17
Перелік рекомендованої літератури	18

## Список скорочень

ГВ	— герпесвіруси
ГВІ	— герпесвірусна інфекція
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
В-в	— внутрішньовено
HSV	— герпесвірус простий
CMV	— цитомегаловірус
EBV	— Епштейн-Барра вірус
УФОК	— ультрафіолетове опромінення крові
IФА	— імуноферментний аналіз

## 1. КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Герпесвіруси широко поширені в природі. У теперішній час сімейство Herpesviridae включає близько 100 типів вірусів. Для людини серйозну небезпеку представляють 8 типів герпесу, серед яких провідне місце займають віруси простого герпесу (типи 1, 2), вірус вітряної віспи й оперізуючого лишая (тип 3), віруси Ештейн-Барра й цитомегалії (типи 4, 5), віруси 6-го, 7-го та 8-го типів (синдром хронічної втоми, інфекційна еритема). Коротка характеристика герпесвірусів і захворювань, які вони викликають, представлена в табл. 1.

Таблиця 1  
Характеристика герпесвірусної інфекції людини

Типи герпесвірусів	Характеристика вірусів	Органи, що найбільш часто вражаються та можливі захворювання
Вірус герпесу тип 1 (вірус простого герпесу)	Альфа-вірус який містить ДНК	Шкіра, слизові оболонки. Органи травлення. Нервова система. Ендотелій судин. Клітини крові.
Вірус герпесу тип 2 (вірус простого герпесу)	Альфа-вірус який містить ДНК	Слизові оболонки, шкіра. Сечостатева система. Внутрішні органи. Центральна, периферична нервова система.
Вірус герпесу тип 3	Альфа-вірус який містить ДНК	Шкіра, слизові оболонки. Нервова система. Оперізуючий лишай та вітряна віспа.
Вірус герпесу тип 4 (Ештейн-Барра)	Бета-вірус який містить ДНК	Мононуклеоз. Лімфоїдна система. Органи травлення. Нервова система. Серцево-судинна система. Синдром хронічної втоми. Лімфома Беркіта.
Вірус герпесу тип 5 (цитомегаловірус)	Бета-вірус який містить ДНК	Органи травлення. Органи зору. Нервова система. Серцево-судинна система.
Вірус герпесу тип 6	Гамма-вірус який містить ДНК	Раптова екзантема. Синдром хронічної втоми.
Вірус герпесу тип 7	Бета-вірус який містить ДНК	Лімфопроліферативні захворювання. Імунодефіциті стани. Враження крові.
Вірус герпесу тип 8	Бета-вірус який містить ДНК	Лімфопроліферативні захворювання. Саркома Капоші.

За даними ВООЗ, близько 90-96% населення планети інфіковано одним або декількома типами герпесвірусів. З кожним роком у зв'язку з погіршенням екологічної ситуації на планеті, зменшуються компенсаторні можливості організму людини, приводячи до розвитку вторинних імунодефіцитних станів. Це сприяє не тільки зростанню інфікованості, але й росту захворюваності герпесвірусними інфекціями.

**Основні шляхи інфікування людини:**

- повітряно-крапельний шлях;
- статевий шлях;
- внутрішньоутробне інфікування;
- парентеральний шлях;
- контактно-побутовий шлях.

Інфікування людини пов'язане з персистенцією вірусу в організмі безпосередньо в генетичному апараті клітини. При спроможності захисних сил організму вірус елімінується з більшості уражених органів і тканин, і зберігається протягом всього життя в латентній або персистуючій формі тільки в сенсорних гангліях. При несприятливих для організму умовах (перехолодженнях, емоційних стресах, важких захворюваннях) можливе поновлення реплікації вірусів, з подальшою дисемінацією (гематогенно, лімфогенно й/або нейронально) у різні органи й системи. У патологічний процес можуть втягуватися практично всі органи людини, обумовлюючи різні нозологічні форми захворювань:

- *нервова система* (неврит, енцефаліт, менінгіт, арахноїдит, неврит, гангліоніт, радикуліт, міеліт);
- *шкіра, слизові* (дерматит, тонзиліт);
- *органі травлення* (стоматит, гінгівіт, фарингіт, гастрит, ентерит, коліт, гепатит, панкреатит, проктит);
- *сечостатева система* (вагініт, уретріт, первіціт, конділоми);
- *серцево-судинна система* (міокардіодистрофія, міокардіт, судинна дистонія);
- *органі дихання* (риніт, бронхіт, трахеїт, пневмонія);
- *органі зору* (кон'юнктивіт, кератит, увеїт);
- *опорно-руховий апарат* (артрит, міозит);
- *онкологічні й автоімунні захворювання*: лімфогранулематоз, В-клітинна лімфома, саркоїдоз, синдром Шегrena, хвороба Крона, автоімунний тиреоїдит.

Трансплацентарне інфікування клітин плода приводить до розвитку вроджених пороків з боку нервової системи й інших внутрішніх органів (олігофрениї, пороків серця).

Вірусемія істотно знижує активність клітинного та гуморального імунітету, продукцію ендогенного інтерферону, призводячи до стійкого вторинного імунодефіциту. Причому, знижується як специфічна так і неспецифічна реактивність організму, і в першу чергу - кількість і активність Т-

і В-лімфоцитів. Нездатність захисних сил сприяє укоріненню в організмі і активації інших видів мікроорганізмів (вірусів, бактерій, найпростіших).

Як показали дослідження останніх років, герпесвіруси можуть бути причиною передракових станів і ряду онкологічних захворювань (саркома Капоші, назофарингіальна карцинома, лімфома Беркіта, рак шийки матки). Особливо несприятлива дана група вірусів при ВІЛ-інфекції, оскільки сприяє швидкому розвитку й прогресуванню захворювання, призводячи до стадії СНІДу.

Герпесвірусні захворювання протікають у вигляді латентної (прихованої), хронічної та гострої форм. Гострі форми захворювання (герпесвірус типів 1, 2, 3) можуть супроводжуватися везикульозною висипкою, ерозіями, запаленням, набряком на шкірі та слизових оболонках. Нерідко при цьому відзначається гіпертермія, біль в області висипань або регіонарного нервового стовбура, ганглія, особливо при враженні черепно-мозкових нервів (інтенсивні головні болі, що посилюються вночі). Поряд із традиційними зовнішніми проявами, мають місце ураження органів і систем різного ступеня вираженості. Найнебезпечнішими для людини є випадки ураження центральної нервової системи з розвитком некротичного енцефаліту, менінгоенцефаліту. Переїд захворювання може перейти в хроніче прогредієнтне, призводячи до інвалідізації хворих (більше 50%) та смертельних наслідків.

Гострі форми цитомегаловірусної інфекції й інфекції Епштейн-Барра характеризуються тенденцією до більш частого й більш інтенсивного враження внутрішніх органів (переважно органів травлення, серцево-судинної системи), лімфоїдних клітин крові, ендотелію судин. Можливе також враження й центральної нервової системи з розвитком важких у клінічному й терапевтичному плані форм енцефалітів, менінгітів.

У кожної 8-10-ї інфікованої людини, перистенція віrusу обумовлює рецидивуючий переїд захворювання, що вимагає періодичної медичної допомоги протягом всього життя.

#### **Класифікація клінічного переїду герпесвірусної інфекції:**

- за етіологією (відповідно до типів 1-8);
- за характером патофізіологічного враження органів і систем (нервова система, органи травлення, серцево-судинна система, органи зору);
- по тяжкості переїду: легкий, середньо-тяжкий, тяжкий переїд;
- за характером переїду: гострий, затяжний, хронічний переїд: (стійка ремісія, рецидивуючий переїд поза загостренням, у стадії загострення).

#### **Діагностика герпесвірусної інфекції**

Етіологічний фактор встановлюється шляхом виявлення ДНК ГВ (або фрагментів) методом ПЛР у різних біологічних середовищах організму (ліквор, кров, слина, сеча) і/або виявлення специфічних антитіл класу IgM у діагностичних титрах до ГВ. У зв'язку з низькою інформативністю виявлення підвищених титрів антитіл класу IgG не є підтвердженням активності вірусного процесу й критерієм для призначення противірусної терапії. Одночасне дослідження різних біологічних середовищ організму методами ПЛР та ІФА,

дозволяє не тільки підвищити точність діагностики етіологічного чинника, але й уточнити локалізацію патологічного процесу. Найбільш достовірним для підтвердження герпесвірусного враження нервової системи було виявлення ДНК ГВ, або специфічних антитіл класу IgM, IgG у діагностичних титрах (більше 1:10) у лікворі.

## 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ ПРОТЕФЛАЗИД

**Хімічна назва:** Протефлазид — комплексне з'єднання рослинних протеїнів і флавоноїдів у гліколізованій формі.

**Лікарська форма:** екстракт спиртовий рідкий темно-зеленого кольору зі своєрідним запахом.

**Склад і фізико-хімічна характеристика:** флавоноїдні глікозиди виділені з диких злакових *Deschampsia catspitosa* L., *Calamagrostis epigeios* L. У 1мл препарату міститься 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахуванні на яблучну кислоту, 0,32 мг флавоноїдів у перерахуванні на рутин, допоміжні речовини (спирт етиловий, вода).

Основними діючими речовинами Протефлазиду є флавоноїди, які містять молекули флавоноїдних кисень-тримуючих гетероциклів з різними активними заміщувачами в ароматичних кільцях і високим ступенем глікозилювання. Специфічною властивістю Протефлазиду є те, що в організмі має місце дія не одного фенол-флавоноїду, а ефект системи біохімічних перетворень із присутністю високоактивних проміжних продуктів радикалів.

**Фармакотерапевтична група:** противірусні препарати, ATC J05 AX.

**Фармакологічні властивості:**

1. Противірусна дія:

- пригнічення вірусспецифічних ферментів тимідинкінази та ДНК-полімерази у вирусінфікованих клітинах, що призводить до зниження або повного блокування реплікації вірусних білків і, як наслідок, перешкоджає розмноженню вірусів.

2. Імунокоригуюча дія:

- збільшення продукування ендогенного альфа- і гамма-інтерферонів до фізіологічно й генетично обумовленого рівня окремого організму;
- стимулювання неспецифічної резистентності організму, підвищення захоплюючої, поглинаючої й перетравлюючої здатності нейтрофілів;
- апаптозомодулююча дія: прискорює входження вірусвражених клітин у стадію апоптозу, сприяє більш швидкій елімінації уражених клітин з організму.

3. Органолептичний ефект:

- церебропротективний (нормалізує процеси збудження та гальмування в центральній нервовій системі, підвищує розумову й фізичну працездатність);
- антиоксидантний (підвищує стійкість клітин та тканин до вільно-радикального стресу);

— детоксикаційний (частково інактивує алкоголь і його альдегіди, наркотичні засоби, ендогенний аміак і речовини, що містять аміак).

При пероральному застосуванні препарат всмоктується переважно в тонкому відділі кишечника і лише невеликий об'єм, у шлунку. Основна частина флавоноїдів розподіляється в органах і тканинах, проникаючи в інфіковані вірусом клітини. Невелика кількість препарату піддається руйнуванню при первинному проходженні через печінку (передсистемний метаболізм). На неінфіковані клітини, в яких не спостерігається підвищеної активності вірус-специфічних ферментів, препарат практично не діє. Період його напіввиведення коливається в межах 5-9 годин.

При пероральному застосуванні флавоноїди метаболізуються повністю. Ні в сечі, ні в калі слідової кількості флавоноїдів не відмічено.

#### **Показання до застосування:**

- *Вірусні інфекції (безпосередня противірусна та імунокоригуюча дія).*
  - Герпесвіруси: вірус простого герпесу тип 1, 2, оперізуочого герпесу, вірус Ештейн-Барра, цитомегаловірус, віруси тип 6-8.
  - Пікорінавіруси: ентеровіруси людини (у т.ч. вірус гепатиту А), полівіруси коксаківіруси, еховіруси, каліцивірус гепатиту Е.
  - Ортоміксовіруси: віруси грипу А, Б.
  - Паповавіруси: віруси папіломи, бородавок, вірус поліомі.
  - Гепаднавіруси (вірус гепатиту В).
  - Риновіруси, реовіруси.
  - Аренавірус (вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту).
  - Коронавіруси.
  - Тогавіруси: флавівіруси гепатиту С, G, вірус краснухи людини,
  - Параміксовіруси: вірус паротиту, вірус парагрипу, вірус кору, респіраторно-синцитіальний вірус.
  - Аденовіруси: аденовірус людини.
  - Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-1).
- *Бактеріальні інфекції* (хронічні стафілококові, стрептококові інфекції, хламідіози, мікоплазми (для підвищення реактивності організму, потенціювання антибактеріального ефекту антибіотиків).
- *Грибкові інфекції* (для підвищення реактивності організму, потенціювання протигрибкового ефекту) кандидоз, аспергільоз, криптококоз.

#### **Способ застосування препарату:**

*Препарат застосовується внутрішньо у вигляді крапель, розчинів для полоскання, зовнішньо у вигляді примочок, компресів, вагінально у вигляді тампонів.*

Внутрішньо препарат використовується у вигляді крапель, нанесених на шматочок цукру або хліба, за годину до їжі або після їжі. При підвищенні кислотності, наявності явищ гастриту препарат приймають через 60 хв. після їжі. При нормальному функціонуванні шлунково-кишкового тракту препарат приймають за 60 хв. до їжі.

### *Схеми призначення препарату.*

Терапевтична доза становить 20-30 крапель щодня (по 10 крапель 2-3 рази на день).

Профілактична доза препарату становить від 5 до 10 крапель на добу (по 5-10 крапель 1-2 рази в день або через день).

Приймати препарат починають із 3-5 крапель й підвищують до терапевтичного рівня протягом перших 3-6 днів;

Зовнішнє використання препарату:

- при враженні слизової оболонки ротової порожнини використовують розчин препарату для полоскань (20 крапель препарату на 100 мл кип'яченої води).
- для приготування вагінальних тампонів із протефлазидом необхідно 3 мл (72-75 крапель) препарату розвести в 20 мл фізіологічного розчину. Ввести в піхву марлевий тампон, змочений приготовленим розчином. Процедуру повторюють один-два рази на добу з інтервалом 12-14 годин, час експозиції 20-60 хв. При виникненні відчуття печіння в піхві необхідно збільшити вдвічі кількість розчинника.

Вища добова доза у дорослих для внутрішнього прийому становить 30 крапель/добу;

- у дітей до 1-го року життя – 1 крапля/добу;
- діти від 2 до 6 років – по 4-8 крапель/добу;
- діти від 7 до 12 років – по 8-10 крапель/добу;
- після 12 років підбір дорослого дозування.

Тривалість застосування препарату визначається терапевтичним ефектом і становить:

- при пероральному прийомі від 2-3-х тижнів до декількох років;
- при зовнішньому – від 2-3-х днів до декількох тижнів.

**Взаємодія з іншими лікарськими препаратами.** При одночасному застосуванні з наркотичними засобами знижується активність останніх. Антагонізму з антибактеріальними, противірусними, імунокоригуючими препаратами не спостерігається. При застосуванні з розчином диметілсульфоніду (зовнішньо) відзначається синергізм противірусного, протизапального ефектів.

**Побічні дії:** можливі алергічні реакції до компонентів препарату (сип на шкірі, біль у шлунку при ан- та гіпоаcidному гастритах).

**Протипоказання:** відносним протипоказанням є виражений алергоз, виразкова хвороба шлунка, дванадцятипалої кишки в стадії загострення, абсолютним протипоказанням є ниркова недостатність із оліго-, анурією, гостра печінкова недостатність із енцефалопатією.

### **3. ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ПРОТЕФЛАЗИДОМ**

Ціль лікування:

1. Подавити реплікативну активність вірусів, обмежити зону вірусного враження, корекція імунного статусу.
2. Попередити можливість рецидиву.

Монотерапія — етіотропне лікування одним препаратом.

Комбінована терапія — етіотропне лікування з іншими препаратами прямої або опосередкованої (через інтерферони) противірусної дії (нуклеозидні похідні, УФОК, інтерферони)

Комплексна терапія — етіопатогенетичне лікування противірусними, імунокоригуючими, детоксикаційними, протизапальними, гормональними та іншими біокоригуючими препаратами.

*Терапевтична доза* препарату — (активний противірусний і помірний імунокоригуючий ефект) — 30–40 крапель на добу;

*Субтерапевтична доза* препарату — (активний імунокоригуючий та помірний противірусний ефект) — 10–20 крапель на добу;

*Профілактична доза* препарату — (помірний імунокоригуючий ефект) — 10 крапель на добу або через 2 доби.

Оцінка терапевтичної дії:

- 1) зменшення й зникнення локальних проявів захворювання;
- 2) відновлення функції уражених органів і зменшення клінічних проявів захворювання: астенії, вегетативної лабільності, дисфункції шлунково-кишкового тракту, підвищення працездатності;
- 3) підвищення імунної реактивності організму (кількості Т- і В- лімфоцитів);
- 4) зменшення частоти рецидивів захворювань;
- 5) скорочення строків госпіталізації та періоду загострення;
- 6) поява сероконверсії (зменшення рівня специфічних антитіл класу IgM, при одночасному наростианні титрів антитіл класу IgG у динаміці), ДНК-негативізація вірусів (за даним дослідження крові та ліквору методами ПЛР, ІФА);
- 7) зменшення частоти захворюваності іншими вірусними інфекціями, здатними викликати імунну депресію й рецидив захворювання

#### **3.1. Лікування герпесвірусної інфекції (тип 1 - простий герпес)**

##### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легких формах протефлазид застосовується у вигляді монотерапії орально в терапевтичній дозі протягом 2–3-х місяців по 10 крапель 3 рази в день (перші 2 дні – по 5 крапель 3 рази в день);

При середньо-тяжких формах - у вигляді монотерапії орально протягом 2–3-х місяців по 15 крапель 2 рази в день (перші 2 дні – по 5 крапель 3 рази в день). При середньо-тяжкому перебіgovі ГВІ, що супроводжується враженням

периферичних відділів нервої системи можлива комбінована терапія протефлазидом і ацикловіром, валтрексом у середньо-терапевтичних дозах до 10-15 мг/кг маси (орально або парентерально).

При тяжкому перебіగові ГВІ, що супроводжується враженням нервої системи, внутрішніх органів і систем необхідна комплексна терапія нуклеозидними противірусними препаратами й протефлазидом: ацикловір (зовіракс, медовір, веролекс) – парентерально протягом 12-15 днів у дозі 15 мг/кг маси тіла, протефлазид – орально протягом 2-3-х місяців – по 10 крапель 3 рази в день (перші 2 дні – по 5 крапель 3 рази в день), потім протягом 2-3-х місяців. При неможливості орального прийому препарату парентеральна доза ацикловіру становить до 20 мг/кг маси тіла.

Локально протефлазид застосовується при враженнях шкіри й слизових оболонок у вигляді компресів або полоскань.

Етіопатогенетичний терапевтичний ефект потенціюється застосуванням УФОК до 12-14 сеансів протягом 2-3-х тижнів і гіпохлорида натрію по 200-400 мл через день.

У комплексній терапії даної категорії хворих доцільне застосування гормональних, нестероїдних протизапальних, судинних препаратів (дексазон, діклокаїн, аесцин) та вітамінів.

Для стабілізації терапевтичного ефекту, попередження хронізації, рецидивів хвороби рекомендоване проведення подальшої монотерапії протефлазидом у субтерапевтичній дозі за наступною схемою:

- при легкому та середньо-тяжкому перебігові – по 10 крапель 2 рази в день протягом 1-2 місяців;
- при тяжкому перебігові – по 10 крапель 2 рази в день протягом 2-4 місяців.

#### *Б. Схема лікування хронічної форми ГВІ.*

Протефлазид застосовується в терапевтичній дозі орально протягом 3-6 місяців по 10 крапель 3 рази в день (перші 3-5 днів – по 5 крапель 3 рази в день).

Локально з протефлазидом застосовуються компреси при шкірних враженнях, полоскання – при враженні слизової рота, тампони – при враженні слизової піхви, шийки матки.

Протефлазид у профілактичній дозі – протягом 6-12-ти місяців (через день) по 10 крапель 2 рази в день.

### **3.2. Лікування герпесвірусної інфекції (тип 2 - простий герпес)**

#### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легкій та середньо-тяжкій формах протефлазид застосовується в монотерапії орально терапевтичною дозою протягом 2-3-х місяців по 10 крапель 3 рази в день (перші 2 дні – по 5 крапель 3 рази в день);

При середньо-тяжкому перебігові ГВІ, що супроводжується враженням периферичних відділів нервої системи можлива комбінована терапія протефлазидом з нуклеозидними похідними: валтрексом (орально) або

ацикловіром орально й/або парентерально в середньо-терапевтичних дозах до 10–15 мг/кг маси.

Локально із протефлазидом застосовуються компреси при шкірних враженнях, змазування слизових оболонок і шкірних покривів уражених статевих органів у чоловіків та жінок, тампони при враженні слизової піхви, шийки матки.

Етіопатогенетичний терапевтичний ефект може потенціюватися застосуванням УФОК (10–12 сеансів на курс лікування протягом 3–4-х тижнів).

Додатково, можливе застосування нестероїдних протизапальних препаратів, судинних (диклокайн, аесцин, дипіридамол, пентоксифілін).

Для попередження хронізації, та виникнення рецидивів хвороби рекомендовано після проведення основного курсу терапії подальший прийом протефлазиду в субтерапевтичній дозі:

- при легкому перебігові – по 10 крапель 2 рази в день 1–2 місяці;
- при середньо-тяжкому перебігові – 10 крапель 2 рази в день 2–4 місяці.

#### *B. Схема лікування хронічної форми ГВІ.*

При рецидивах захворювання (більше 4 разів на рік) протефлазид рекомендується приймати безперервно протягом 1 року за схемою: у терапевтичній дозі до 6 місяців (по 10 крапель 3 рази в день), потім у субтерапевтичній та терапевтичній дозі (по черзі через день) до 6 місяців або в профілактичній дозі протягом 1 року.

#### *При рецидивах захворювання (2-4 рази на рік)*

Протефлазид у терапевтичній дозі – до 6 місяців (по 10 крапель 3 рази на добу), потім у субтерапевтичній дозі – до 6 місяців, а в профілактичній дозі – протягом 1 року.

#### *При рецидивах захворювання (1 раз на рік і рідше)*

Протефлазид – у терапевтичній і профілактичній дозі (по черзі через день) до 12 місяців, або в профілактичній дозі – протягом 1 року.

Паравертебрально в області L3–L5 доцільне застосування фізіотерапевтичних методів впливу: лазеротерапія, мікрохвильово-резонансна терапія.

В комплексній терапії даної категорії хворих рекомендоване також застосування ректально вифірона в дозі 1 000 000 ОД 3–4 рази в тиждень протягом 1–2 місяців, нестероїдних протизапальних препаратів.

### **3.3. Лікування герпесвірусної інфекції (тип 3 – оперізуючий лишай)**

#### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легкому та середньо-тяжкому перебігові застосовується монотерапія протефлазидом у максимальній терапевтичній дозі орально по 15–20 крапель 2 рази в день протягом 2-х тижнів (1-й день – по 5 крапель 2 рази в день, 2-й день – по 10 крапель 2 рази в день, 3-й день – по 15 крапель 2 рази в день, потім протягом місяця по 15 крапель 2 рази в день).

Локально можливе застосування компресів із протефлазидом на вражену шкіру або змазування висипань розчином протефлазида. Терапевтичний ефект потенціюється введенням у зони паравертебральних ганглій анальгезуючих препаратів, глюкокортикоїдів у поєднанні з лазеротерапією на зони враження.

Для попередження хронізації процесу протефлазид застосовується в субтерапевтичній дозі по 10 крапель 2 рази в день протягом 2-3-х місяців.

Етіопатогенетичний терапевтичний ефект може потенціюватися застосуванням УФОК 10-12 сеансів на курс лікування протягом 2-х тижнів.

При тяжкому перебігові, що супроводжується поразкою нервової системи (менінгоенцефаліт), доцільне застосування комбінованої терапії з ацикловіром парентерально в дозі 20 мг/кг маси протягом перших 10-14 днів лікування.

#### *Б. Схема лікування хронічної форми ГВІ.*

При рецидивах захворювання 2 і більше раз на рік протефлазид застосовується за схемою: у терапевтичній дозі до 6 місяців (по 10 крапель 3 рази в день), потім у терапевтичній і субтерапевтичній дозі (по черзі через день) до 3-6 місяців або в профілактичній дозі протягом 12 місяців.

#### *При рецидивах захворювання (1 раз на рік і рідше)*

Протефлазид призначають у субтерапевтичній та профілактичній дозі до 12 місяців (по черзі через день), потім у профілактичній дозі протягом 1 року (3 рази в тиждень).

При виражених враженнях периферичних і центральних відділів нервової системи як при гострій так і хронічній формі ГВІ для потенціювання етіопатогенетичного ефекту на фоні протефлазида застосовується УФОК у об'ємі 1-2 мл/кг маси за сеанс щодня або через день, курс лікування складається з 10-12 сеансів та лазеротерапія 0,63 нм (Мілта, Рікта) локально на зони.

У комплексній терапії доцільно також застосування нестероїдних протизапальних, судинних (дипіридамол, аесцин, пентоксифілін) препаратів, вітамінотерапії.

При виражених явищах гангліоневрита, локально можуть застосовуватися параневральні блокади (диклокайн, анальгін, лідокайн, гідрокортизон, плазмол), а також компреси 25% димексида з анальгіном і протефлазидом.

### **3.4. Лікування герпесвірусної інфекції (тип 4 - Ештейн-Барра)**

#### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легкій та середньо-тяжкій формах застосовується монотерапія протефлазидом протягом 3-4-х місяців: у терапевтичній дозі 2-4 місяці орально по 15 крапель 2 рази в день, потім у субтерапевтичній дозі, протягом наступних 2-х місяців (по 10 крапель 2 рази в день).

При тяжкому перебігові, з полісистемним враженням (нервової системи й внутрішніх органів), показане проведення комбінованої противірусної терапії. У схему входить протефлазид у терапевтичній дозі по 10 крапель 3 рази в день протягом 5-6-и місяців у поєднанні з нуклеозидними похідними - ацикловіром (10-15 мг/кг) або ганцикловіром (5-10 мг/кг), які вводяться парентерально або орально протягом перших 2-3-х тижнів лікування. У комбіновану потивірусну терапію можливе включення специфічних імуноглобулінів з підвищеними титрами антитіл до даного типу вірусу, нестероїдних протизапальних препаратів, глукокортикоїдів та антибіотиків.

Варто враховувати, що при враженні внутрішніх органів (печінки, серця, шлунково-кишкового тракту) оптимальний ефект має комплексна терапія

противірусними препаратами та УФОК (сеанси проводяться через день). При враженні лімфоїдної системи рекомендоване застосування електрохімічної детоксикації крові гіпохлоридом натрію.

Оскільки в патологічний процес втягується носоглоткова лімфоїдна система доцільно протягом 2-4-х тижнів приймати препарат, капаючи на хліб, ретельно розжувуючи.

#### *B. Схема лікування хронічної форми ГВІ.*

Монотерапія протефлазидом застосовується протягом 8-12 місяців: у терапевтичній дозі - 6-8 місяців (орально по 10 крапель 3 рази в день), потім у субтерапевтичній дозі - протягом наступних 2-4-х місяців (по 10 крапель 2 рази в день).

При полісистемних враженнях внутрішніх органів і/або нервової системи, наявності активної реплікації вірусу, синдрому імунодефіциту показана комбінована противірусна терапія протефлазидом у терапевтичній дозі (10 крапель 3 рази в день) протягом 5-6-и місяців та ганцикловіром (5-10 мг/кг) парентерально-орально протягом перших 3-4-х тижнів. При наявності стійкої лімфаденопатії, автоімунного процесу, етіопатогенетична терапія потенціюється застосуванням плазмафереза з об'ємами сепарації плазми до 400-800 мл у тиждень (до 80-100% об'єму циркулюючої плазми протягом 30-40 днів), при враженні серцево-судинної системи - УФОК (сеанси проводяться через день).

У профілактичній дозі - по 10 крапель 2 рази в день або через день. Препарат також приймається в періоди можливого захворювання іншими вірусними інфекціями.

#### **3.5. Лікування герпесвірусної інфекції (тип 5 - цитомегаловірусної)**

##### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легкій та середньо-тяжкій формах монотерапія протефлазидом проводиться за схемою: у середньотерапевтичних дозах - 15 крапель 2 рази в день (1-2-й дні - по 5 крапель 2 рази в день, 3-4-й дні - по 10 крапель 2 рази в день) протягом 2-х місяців, потім у субтерапевтичній дозі - по 10 крапель 2 рази в день протягом 2-3-х місяців.

При середньо-тяжкому та тяжкому перебігові, що супроводжується враженням нервової системи показана комбінована противірусна терапія:

- протефлазид у терапевтичній дозі (10 крапель 3 рази в день) протягом 3 місяців;
- ганцикловір (5-10 мг/кг) парентерально з перших днів лікування протягом 2-3-х тижнів.

У пацієнтів із СНІД-ом після парентерального введення ганцикловіра застосовується ганцикловір у таблетках або валльтрекс протягом 2-х тижнів.

При враженні внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, серця) лімфоїдної системи може застосовуватися комбінована противірусна терапія: протефлазид з УФОК (10-12 сеансів через день із розрахунком 2 мл/кг маси тіла) і періодичні сеанси плазмафереза.

### *Б. Схема лікування хронічної форми ГВІ.*

Монотерапія протефлазидом проводиться курсом від 6 до 12 місяців (залежно від інтенсивності враження нервової системи й внутрішніх органів): у терапевтичній дозі 4-6 місяців (орально по 15 крапель 2 рази в день), потім у субтерапевтичній дозі 2-6 місяців по 10 крапель 2 рази в день. У профілактичній дозі препарат застосовується після курсу лікування строком до 2-4 місяців по 10 крапель 1 раз в день через день, а у випадках асоційованої герпесвірусної інфекції - до 5-6 місяців. У людей зі стійким імунодефіцитом, у хворих на СНІД препарат застосовується в терапевтичній і субтерапевтичній дозі протягом 18-24 місяців, потім у терапевтичній і профілактичній дозі по черзі через місяць протягом 2-3-х років.

При враженні нервової системи (з наявністю вогнищ деструкції в головному й спинному мозку) та інших внутрішніх органів, з ознаками автоімунного процесу, застосовується комплексна етіопатогенетична терапія, Протефлазид у терапевтичних дозах з УФОК (3 сеанси в тиждень, курс лікування 12-15 сеансів), з лазеротерапією, із сеансами плазмафереза (по 200-300 мл 3 рази в тиждень протягом 1 місяця із сепарацією до 80% об'єму циркулюючої плазми за курс лікування) і/або гемосорбціями на делігандизуючих гемосорбентах та, які містять ДНК.

Вагітні й матері, що годують, можуть приймати препарат для попередження інфікування плода або немовляти по 10 крапель 2 рази в день 3-4 рази в тиждень.

### **3.6. Лікування герпесвірусної інфекції (тип 6)**

#### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легкому та середньо-тяжкому перебігові застосовується монотерапія протефлазидом протягом 3-6 місяців: у терапевтичній дозі - 1-3 місяці по 15-17 крапель 2 рази в день, потім у субтерапевтичній дозі - 2-4 місяці по 10 крапель 2 рази в день.

При тяжкому перебігові з враженням нервової системи (енцефаліт, арахноїдит) показана комбінована противірусна терапія: протефлазид у терапевтичній дозі в комбінації із цимевеном (8-10 мг/кг/добу протягом 10-14 днів в-в крапельно) і валтрексом (по 1500 мг/добу протягом 10 днів).

При системному враженні із зачлененням у патологічний процес внутрішніх органів рекомендоване поєднання противірусної терапії з методами еферентної терапії (УФОК 10-12 сеансів через день із розрахунку 1,5 - 2 мл/кг маси тіла, чергуючи із сеансами дискретного плазмафереза).

#### *B. Схеми лікування хронічної форми ГВІ.*

В залежності від ступеню враження нервової системи й внутрішніх органів монотерапія протефлазидом проводиться протягом 8-12 місяців: у терапевтичній дозі - до 6 місяців по 10-12 крапель 3 рази в день, потім у субтерапевтичній дозі - до 3-6 місяців по 10 крапель 2 рази в день. Профілактична доза препарату призначається після курсу лікування по 10 крапель на добу один раз, потім 2-4 рази в тиждень, на протязі 6 місяців, а при наявності стійкого імунодефіциту - до 12 місяців.

При системному враженні внутрішніх органів рекомендоване застосування комплексної етіопатогенетичної терапії. Комбінування терапії протефлазидом з УФОК (3 сеанси на тиждень, курс лікування 12-15 сеансів) 2-3 курси лікування в рік з методами біокоригуючої еферентної терапії (плазмаферез в дискретному або безперервному режимі із сепарацією до 70-80% об'єму циркулюючої плазми за курс лікування, гемосорбціями на делігандизуючих гемосорбентах та, які містять ДНК).

При стійкій реплікації вірусу, за даними дослідження спинномозкової рідини або крові, на тлі вищевказаної терапії показане застосування цимевена в дозі 8-10 мг/кг маси протягом 12-14 днів в-в крапельно на фоні гепатопротекто-рів, антиоксидантів.

Вагітні й матері, що годують, можуть приймати препарат для попередження інфікування плода або немовляти по 10 крапель 2 рази в день 3-4 рази в тиждень практично протягом усього періоду вагітності й годування. Немовлятам препарат в об'ємі 1 крапля в день дається з молоком.

### **3.7. Лікування герпесвірусної інфекції (типи 7, 8)**

#### *A. Схема лікування гострої форми ГВІ.*

При легкому та середньо-тяжкому перебіgovі застосовується монотерапія протефлазидом до 6 місяців: у терапевтичній дозі - перші 2-3 місяці по 15 крапель 2 рази в день, потім у субтерапевтичній дозі - у наступні 2-3 місяці (по 10 крапель 2 рази в день). Препарат доцільно приймати на хлібі, ретельно його пережовуючи для досягнення максимальної експозиції для всмоктування його в ротовій порожнині (до 5 хвилин), рекомендується також проводити полоскання ротової порожнини розчином препарату (по 10 крапель) 1-2 рази в день.

При тяжкому перебіgovі, що супроводжується значним враженням нервової системи (енцефаліт, арахноїдит, міеліт) та внутрішніх органів з компенсованим порушенням їхньої функції, доцільно проводити комплексну противірусну терапію (протефлазид у терапевтичних дозах + ацикловір 10-15 мг/кг на добу в-в крапельно 10-14 днів, потім валтрекс 1500 мг/добу - 10 днів + УФОК 10 сеансів через день 1,5-2 мл/кг маси тіла.

При враженні внутрішніх органів, з порушенням їхньої функції, на рівні субкомпенсації, стійкої лімфаденопатії, і наявності маркерів активного вірусного процесу рекомендовано проводити комбіновану противірусну терапію протефлазидом та УФОК (сеанси через день, в об'ємі 1,5-2 мл/кг маси тіла, курс складається з 10-12 маніпуляцій). У противірусну терапію можуть входити нуклеозидні похідні (ацикловір, валтрекс, цимевен, фамвір, фоскорнет) в об'ємі 70% добової дози. Однак, з урахуванням їх побічних органотоксичних ефектів доцільне проведення детоксикації: плазмафереза, інфузій в об'ємі 20 мл/кг маси з амінокислотами (глутаргін, альвезин).

#### *B. Схеми лікування хронічної форми ГВІ.*

Монотерапія протефлазидом проводиться протягом 8-12 місяців. У терапевтичній дозі - до 6 місяців по 10 крапель 3 рази в день, потім у субтерапевтичній дозі - 2-4 місяці по 10 крапель 2 рази в день. Профілактична доза препарату призначається після курсу лікування при наявності стійкого

імунодефіциту по 10 крапель на добу, один раз, 2-4 рази в тиждень протягом 12 місяців. Як і при гострому процесі прийом препарату доцільно проводити, капаючи на хліб, ретельно його пережовуючи. При враженні шкірних покривів доцільно змазувати уражені ділянки протефлазидом.

При субфебрілітеті, лімфаденопатії, які довго зберігаються, наявності маркерів активного вірусного процесу рекомендована комбінована противірусна терапія: протефлазид з УФОК (по 3 сеанси в тиждень, на курс лікування 12-14 сеансів). Противірусна терапія в таких випадках потенціюється застосуванням дискретного плазмафереза. При наявності хронічної печінково-ниркової патології застосування інтерферонів з нуклеозидними похідними може супроводжуватися ускладненнями.

## РЕЗУЛЬТАТИ

1. Процес лікування герпесвірусної інфекції складається з декількох етапів. Перший етап - це призначення терапії з метою купірування гострого періоду захворювання (активної реплікації віrusу) противірусними препаратами протягом першого місяця. Другий етап - підтримуюча й профілактична терапія триває протягом 6-12 місяців (противірусними й імунокоригуючими препаратами). У лікуванні ГВІ, повинні використовуватися методи комбінованої та комплексної етіопатогенетичної терапії, як медикаментозні так і еферентні.
2. Протефлазид - препарат комбінованої противірусної та імунокоригуючої дії. Препарат має позитивні органолептичні та біокоригуючі властивості. Протефлазид добре переноситься хворими, не викликає побічних інтерфероногенних ускладнень.
3. Протефлазид доцільно застосовувати у вигляді монотерапії при легкій та середньо-тяжкій формах герпесвірусної інфекції, як перорально, так і локально (на уражені ділянки слизової оболонок і шкірних покривів), у терапії тяжких форм герпесвірусної інфекції - у комбінації із противірусними та імунокоригуючими препаратами, що дозволяє знизити дози останніх на 20-30%.
4. Застосування даних схем етіопатогенетичної терапії дозволяє зменшити кількість побічних ефектів від нуклеозидних похідних, особливо у осіб з важкою соматичною патологією.
5. Протефлазид може застосовуватися у вагітних жінок і матерів, що годують немовлят, для попередження інфікування плода або немовляти, практично протягом усього періоду вагітності й годування. Немовлята й діти можуть приймати препарат за відповідними схемами для лікування ГВІ та її профілактики.

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.И., Гребенюк В.Н. Герпес: эпидемиология, диагностика, лечение. — М.: Медицина, 1986. — 272 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразатарні хвороби: В 3 т. К.: Здоров'я, 2001. — Т2. — С. 540–542.
3. Гошко О.Л., Матяш В.І., Шевчук В.Б. Методика застосування препарату «протефлазид» в лікуванні хворих та герпетичну інфекцію//Інформ. лист.— К., 2004. — 2 с.
4. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. — Москва. Медицинская книга, 2001. — 88 с.
5. Кононенко В.В., Руденко В.О., Чепкій Л.П. та інші. Герпетичний енцефаліт у дорослих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія)// Метод. рекомендації. — К., 2003. — 40 с.
6. Кононенко В.В., Чепкій Л.П., Ярош О.А. та інші Цитомегаловірусний енцефаліт у дорослих імунокомпетентних хворих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія)// Метод. рекомендації. — К., 2002. — 21 с.
7. Марков И.С. Диагностика и лечение герпесвирусной инфекции и токсоплазмоза. Киев «АртЭк». —2002. —192 с.
8. Руденко А.О., Муравська Л.В., Чишкевич І. В. Актуальні питання герпесвірусних уражень нервової системи// Матеріали науково-практичної конференції, присвяченої памяті Л.В. Громашевського. — Київ, 26–27.11.2002. — С. 290–294.
9. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема // Інфекційні хвороби. — 2001. — № 2. — С 5–11.
10. Рыбалко С.Л., Дядюн С.Т., Руденко А.В. и др. Протефлазид// Информационные материалы по свойствам и методикам применения. — Киев, 2002, — 69 с.
11. Юшук Н.Д., Деконенко Е.П., Федоссенко Г.И., Климова Е.А. Герпетические нейроинфекции. — Москва, 2003, —32 с.
12. Н.М. Волошина, Н.С. Луценко, Л.І. Зварич, О.С. Кашлакова. Методика застосування протефлазиду у лікуванні дісплазій шийки матки// Інформ. лист.— К., 2004. —2 с.