



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106992** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 38/00
A61P 31/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 12761	(72) Винахідник(и): Соколенко Максим Олександрович (UA), Москалюк Василь Деонісійович (UA), Соколенко Аліна Андріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.12.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.05.2016	(73) Власник(и): Соколенко Максим Олександрович, вул. Комарова, 15/21, кв. 5, м. Чернівці, 58013 (UA), Москалюк Василь Деонісійович, вул. Сагайдачного, 97, кв. 1, м. Чернівці, 58000 (UA), Соколенко Аліна Андріївна, вул. Комарова, 15/21, кв. 5, м. Чернівці, 58013 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.05.2016, Бюл.№ 9	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧОГО ОПЕРІЗУВАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ У ХВОРИХ НА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ/СНІД

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу шляхом доповнення стандартної антиретровірусної та протигерпетичної терапії. Включає додаткове застосування 3 ін'єкцій імунотропного препарату алокін-альфа в дозі 1 мг підшкірно через один день.

UA 106992 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема інфекційних хвороб, і може бути використаний при лікуванні хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу.

Відома схема лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу, визначається протоколом МОЗ України № 182 від 13.04.2007 р. [1], згідно з яким призначають один з етіотропних протигерпетичних засобів - ацикловір, валацикловір або фамцикловір.

Головний недолік протокольного способу лікування полягає у тимчасовому ефекті препарату. В осіб з критично низькими показниками CD4⁺-лімфоцитів (50-100/мкл крові), як правило, виникають рецидиви захворювання, що змушує проводити тривалу (3-6 місяців) супресивну терапію ацикловіром до підвищення показників CD4 -клітин. У зв'язку з цим значно знижується можливість досягнення сприятливого вислід лікування у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції та глибоким імунodefіцитом. Однак реплікативні форми герпетичної інфекції спостерігаються і в осіб з I-III стадіями ВІЛ-інфекції та відсутньою або помірною імуносупресією (рівень CD4⁺-лімфоцитів 200-500/мкл крові і вищий). Препарати ацикловір і валацикловір здатні до активного пригнічення реплікації вірусів простого герпесу тільки тимчасово, тому в умовах тяжкого імунodefіциту неминучі рецидиви і прогресування оперізувального герпесу. Основна маса протигерпетичних засобів найбільш активна при гострому перебігу і мало впливає на тривалість ремісії. Часто при відміні препаратів рецидиви повторюються з колишньою частотою. Ще однією не мало важливою проблемою є поява резистентних штамів (у тому числі початково резистентних) до базисної противірусної терапії, зокрема до ацикловіру [2], що становить серйозну проблему при лікуванні цієї патології і може безпосередньо вплинути на перебіг і вислід самого захворювання.

В основу корисної моделі поставлено задачу вдосконалити відому схему лікування, в якій шляхом доповнення стандартної антиретровірусної терапії імунотропним цитокіноподібним препаратом "Алокін-альфа" досягають посилення розпізнавання вірусних антигенів та інфікованих клітин природними кілерами, нейтрофілами чи іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу, а отже підвищення лікувальної ефективності.

При розгляді технічної задачі було взято до уваги те, що лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу вимагає не тільки призначення етіотропних протигерпетичних і антиретровірусних середників, а з метою поліпшення розпізнавання уражених герпесвірусом клітин і пригнічення вогнищ його реплікації необхідне включення до такої терапії імунотропного препарату алокіну-альфа. Завдяки цьому забезпечується знищення інфікованих клітин цитотоксичними лімфоцитами і природними кілерами.

Виходячи з наведеного, поставлена задача вирішують тим, що відому схему лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу, яка передбачає використання стандартної комбінації антиретровірусних і протигерпетичних (щоденний прийом етіотропного засобу валацикловіру по 1,0 г всередину 2 рази на день впродовж 7-10 діб з переходом на супресивну терапію по 0,5 г 2 рази на день впродовж 1 місяця) препаратів, відповідно до корисної моделі доповнюють додатковим призначенням 3 підшкірних ін'єкцій алокіну-альфа в дозі 1 мг через один день.

Приклади практичного використання.

Приклад 1. Хвора А., 30 років, звернулася в обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом зі скаргами на загальну слабкість, швидку втомлюваність, схуднення, підвищення температури тіла до 37,7 °С, біль і міхурцеві висипання в ділянці правої половини нижньої щелепи.

З анамнезу відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції підтверджений у 2012 р. Була у статевому контакті з ВІЛ-інфікованим. Оперізувальний герпес зазвичай рецидивує до 3 разів за рік, а висипання утримуються близько 10-14 діб.

При об'єктивному обстеженні: вгдованість знижена, синці під очима. Слизові оболонки ротової порожнини гіперемовані, вкриті білими нашаруваннями, що знімаються шпателем і швидко відновлюються. За ходом 3-ї гілки трійчастого нерва справа численні везикулярні висипання. Температура тіла 37,7 °С. Збільшені підщелепні, шийні, задньопотиличні лімфатичні вузли, нечутливі при пальпації, щільні.

З боку серцево-судинної системи: пульс 80 за 1 хв., тони серця приглушені. Артеріальний тиск 110 і 70 мм рт. ст.

При аускультатії легень-дихання везикулярне, хрипів немає.

Живіт здутий, помірно болючий у навколопупкової ділянці. Нижній край печінки виступає з-під краю реберної дуги на 1,5 см за рахунок її лівої частки. Селезінка пальпаторно не збільшена.

Клінічний діагноз - ВІЛ-інфекція, II клінічна стадія. Рецидив оперізувального герпесу з ураженням 3-ї гілки трійчастого нерва справа.

Призначено валацикловір по 1,0 г всередину 2 рази на день протягом 10 діб, а також алокін-альфа по 1 мг підшкірно через один день тричі.

Під впливом лікування усі везикули вкрилися кірками, а підсипання припинилися вже через 6 діб. Суб'єктивного дискомфорту в ділянці ураження не було. У зв'язку з повним зникненням клінічних симптомів захворювання ефективність терапії розцінена як добра.

Кількість CD4⁺-лімфоцитів, встановлена проточним цитофлюориметром, становила 745 клітин в 1 мм³ крові, навантаження ВІЛ 8579/мл крові. Результати інших імунологічних обстежень представлені в таблиці.

Таблиця 1

Результати імунологічних обстежень

Показник	До лікування	Після лікування (11-й день)	Норма
Лейкоцити, Г/л	5,86	6,08	6,73±0,62
Лімфоцити, Г/л	1,49	1,65	2,68±0,45
CD3 ⁺ , клітин/мкл	1053,2	1417,0	1993,6±188,9
CD4 ⁺ , клітин/мкл	571,4	603,8	1422,5±95,7
CD8 ⁺ , клітин/мкл	797,6	733,9	537,8±60,2
CD16 ⁺ , клітин/мкл	311,4	320,2	354,3±51,0
CD4/CD8	0,72	0,82	2,65±0,27
Інтерлейкіни (ІЛ):			
ІЛ-8, пг/мл	103,4	45,8	14,38±5,66
ІЛ-10, пг/мл	3,274	1,163	0,118±0,033
ІЛ-12, пг/мл	4,36	5,15	7,85±2,13
ІЛ-17, пг/мл	1,049	0,927	0,534±0,141
Імуноглобуліни (Іg):			
ІgA, г/л	1,92	1,81	1,39±0,26
ІgM, г/л	1,53	1,48	1,88±0,31
ІgG, г/л	5,88	6,06	6,54±1,60
Циркулюючі імунні комплекси, опт. од.	125,7	76,2	52,7±8,5

Як видно з таблиці, у хворої після лікування алокіном-альфа не відзначалося зниження числа лейкоцитів, як це часто бувало при використанні тільки базисної протигерпетичної терапії. На фоні апробованої комплексної терапії суттєво знизилися концентрація ІЛ-8, ІЛ-10, а також рівень циркулюючих імунних комплексів, які, однак, ще перевищували нормальні показники.

Протягом наступних 3 міс. амбулаторного спостереження після закінчення лікування у цієї хворої рецидиву герпесвірусної інфекції не було. Самопочуття пацієнтки відносно задовільне.

Таким чином, отримані дані свідчать про значну імунорегувальну дію алокіну-альфа. Позитивні зміни стосуються цитокінової системи: спостерігається активація клітинних механізмів природженого імунітету, що приводить до пригнічення системної і місцевої реплікації герпесвірусів. Важливо, що вплив лікування на імунні показники збігається з клінічним ефектом. Отже, можна вважати дію алокіну-альфа позитивною та ефективною.

Приклад 2. Запропоноване удосконалене лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу було апробоване на 56 пацієнтах різної статі й віку (19-42 роки).

Таблиця 2

Вплив різних методів лікування на частоту рецидивів
оперізувального герпесу у хворих на ВІЛ-інфекцію (M±m)

Кількість рецидивів протягом 3 міс.	Базисна терапія		Базисна терапія + алокін-альфа	
	I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції (n=14)	III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції (n=14)	I і II клінічні стадії ВІЛ- інфекції (n=13)	III і IV клінічні стадії ВІЛ- інфекції (n=15)
- до лікування	1,25±0,25	1,75±0,48	1,33±0,33	1,60±0,24
- після лікування	1,00±0,29	1,25±0,25	0,33±0,33***	0,60±0,24***

Примітки: * - достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими, які отримували тільки базисну терапію (P<0,05);

** - достовірна різниця за критерієм Манна-Уїтні порівняно з хворими до лікування (P<0,05).

Як видно з таблиці, у результаті доповнення стандартної антиретровірусної та протигерпетичної терапії імунотропним препаратом алокін-альфа забезпечувало достовірне зменшення частоти рецидивів оперізувального герпесу. При цьому комбіноване лікування забезпечувало значніший терапевтичний ефект порівняно з валацикловіром, що застосовувався в контрольній групі.

Отже, удосконалена схема лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу з використанням імунотропного препарату алокін-альфа забезпечує вищу, ніж за способом-прототипом, лікувальну ефективність і може знайти застосування в широкій медичній практиці.

Джерела інформації:

1. Клінічний протокол діагностики та лікування опортуністичних інфекцій і загальних симптомів у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків / Затверджено наказом МОЗ України 13.04.2007 р., № 182. - 92 с.

2. Современная терапия герпесвирусных инфекций: Руководство для врачей / В.А. Исаков, С.А. Сельков, Л.К. Мошетьова, Г.М. Черпакова. - СПб-М., 2004. - 167 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на часто рецидивуючий оперізувальний герпес на тлі ВІЛ-інфекції/СНІДу шляхом доповнення стандартної антиретровірусної та протигерпетичної терапії, який **відрізняється** тим, що включає додаткове застосування 3 ін'єкцій імунотропного препарату алокін-альфа в дозі 1 мг підшкірно через один день.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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