



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **40878** (13) **U**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 39/07**  
**A61P 1/16 (2009.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

1

(21) u200814106

(22) 08.12.2008

(24) 27.04.2009

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, UA,  
СОЛОМЕННИК ГАННА ОЛЕГІВНА, UA, БОНДАР  
ОЛЕКСАНДР ЄВГЕНОВИЧ, UA, ВІНОКУРОВА  
ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА, UA, ЮРКО КАТЕРИНА ВО-  
ЛОДИМИРІВНА, UA, МОГИЛЕНЕЦЬ ОЛЕНА ІВА-  
НІВНА, UA

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ, UA

2

(57) Спосіб лікування хворих на хронічний гепатит С, що включає призначення комбінації препаратів інтерферону з індуктором ендogenous інтерферону, який **відрізняється** тим, що як інтерфероновий препарат призначають субалін, а як індуктор ендogenous інтерферону - дипіридабол за схемою: субалін перорально по 2 дози тричі на добу за 30-40 хвилин до вживання їжі протягом 3 днів, потім по 2 дози тричі на добу через добу протягом 20 днів, потім по 1 дозі тричі на добу через добу протягом 158 днів + дипіридабол по 100мг на добу (50мг+50мг з інтервалом 2 години) 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до інфекційних хвороб та гепатології, і може бути використаною при лікуванні хворих на хронічний гепатит С.

Хронічний гепатит С (ХГС) є розповсюдженим захворюванням з високим ризиком переходу до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. Так, за даними ВООЗ, вірусом гепатиту С (HCV) у світі інфіковано понад 500млн. населення, у тому числі з ознаками хронічного гепатиту щонайменше 350млн., внаслідок чого 10млн. з них щорічно вмирає. В промислово розвинених країнах HCV-інфекція спричиняє 70% усіх хронічних гепатитів, 40% цирозів печінки (ЦП) та 60% випадків гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) у термінальній стадії. У зв'язку з цим поряд з розробкою заходів специфічної та неспецифічної профілактики актуальною залишається проблема удосконалення етіотропної противірусної терапії цієї інфекції.

Відомим є спосіб лікування хворих на ХГС з використанням препарату екзогенного інтерферону (ІФН) Інтрону А або його аналогів (лаферону, реаферону та ін.). Він має антивірусну, протипухлинну, імуномодуючу, антифібротичну, проти-запальну дію. Тому основними завданнями інтерферонотерапії є: пригнічення реплікації збудника (HCV); зменшення інтенсивності вірусемії; досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії; запобігання процесів фіброзу печінки та формування ЦП, роз-

витку ГЦК. Інtron А призначають по 3 млн. ОД тричі на тиждень протягом 6-12 місяців внутрішньом'язово або підшкірно. Ефективність такої терапії складає лише 6-25% і залежить від численних факторів [Ключарева А.А. Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов В и С // Медицинские новости. - 2000. - №11. - С.20-25].

Більш високу ефективність (до 50%) має комбінована терапія препаратами ІФН у поєднанні з рибавирином (ребетолом, віразолом), який є противірусним препаратом з доведеною імуномодуючою дією. ІФН призначають по 3 млн. ОД тричі на тиждень внутрішньом'язово або підшкірно протягом 6-12 місяців, рибавирин - по 1000-1200мг на добу перорально теж протягом 6-12 місяців [Блохіна Н.П. Нові стратегії інтерферонотерапії хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. - 2000. - №2. - С.5-12]. Але існує ряд недоліків, які обмежують широке розповсюдження інтерферонів та комбінації ІФН+рибавирина у клініці: формування аутоантитіл, численні побічні ефекти, ряд протипоказань, а само лікування - довготривале і дороге - доступно не усім.

Є дані про використання в лікуванні хворих на ХГС індукторів ендogenous інтерферону, зокрема, циклоферону. Не дивлячись на те, що їх противірусна активність дещо нижча, вважають, що вони більш фізіологічні і мають ряд переваг перед екзо-

(13) **U**

(11) **40878**

(19) **UA**

генними ІФН. До них відносять: синтез власного ІФН, що не володіє антигенністю, відсутність ризику виникнення аутоімунних розладів, відсутність негативних ефектів, які притаманні препаратам екзогенного ІФН, збалансованість синтезу ІФН, що захищає організм від надлишку ІФН, економічна доступність. Циклоферон - низькомолекулярний індуктор ендогенного ІФН, який відноситься до класу акідонів і викликає синтез раннього  $\alpha$ - та  $\beta$ -ІФН. Хворим на ХГС циклоферон призначають внутрішньом'язово за схемою: 4мл 12,5% розчину з інтервалом 24 години перші 2 ін'єкції, потім з інтервалом 48 годин - 3 ін'єкції, потім 5 ін'єкцій через кожні 72 години (10 ін'єкцій на курс лікування) 3 курсами з інтервалом 7-10 діб між ними. Потім циклоферон вводять до 6 місяців по 4 мл один раз у 5-7 діб [Мальов В.П., Пеньков Д.Б. Індуктори ендогенного інтерферона в терапії острих і хронічний форм вирусного гепатита С // Сучасні інфекції. - 2000. - №2. - С.41-45]. Однак ефективність циклоферону не перевищує 15-18% і залежить від стану власної системи інтерферону макроорганізму, яка у частини хворих на ХГС не здатна відповісти на додатковий стимул.

Існує спосіб лікування хворих на ХГС, який включає комбіновану терапію інтерферонами (лафероном або інтроном А) у поєднанні з індуктором ендогенного інтерферону циклофероном і спленіном. Інтерферони вводяться перший тиждень по 3млн. ОД на добу, циклоферон - по 2мл 1 раз на добу протягом 10 днів, спленін - по 2мл 2 рази на добу 15-20 днів. Потім введення інтерферонів здійснюють 2-3 рази на тиждень протягом 3 місяців, циклоферон - 1 раз на місяць по 5 ін'єкцій з інтервалом 2 дні весь цей період [Фролов В.М., Хомутиянська Н.І. Практичний досвід лікування хронічного гепатиту С // Матеріали 6 з'їзду інфекціоністів України "Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами", (Одеса, 25-27 вересня 2002р.). - Одеса, 2002. - С.379-381].

Цей спосіб лікування ХГС за своєю суттю та механізмом дії є найбільш близьким до того, що заявляється, тому він обраний як прототип.

Незважаючи на переваги способу (застосування препаратів інтерферону та його індукторів, комбінація яких має більш виражену противірусну та імуномодулюючу дію, ніж монотерапія), він має певні недоліки. По-перше, це не дуже зручний парентеральний шлях введення лікарських засобів та схема застосування, по-друге, значний відсоток побічних реакцій на введення екзогенного інтерферону та його стабілізатора альбуміну, деякі з яких потребують припинення лікування, по-третє, запропоновані препарати дорого коштують, що суттєво обмежує їх використання.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі покладено задачу підвищення ефективності етіотропної терапії хворих на ХГС шляхом застосування комбінації з двох препаратів.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі лікування хворих на ХГС, що включає призначення комбінації препарату інтерферону з індуктором ендогенного інтерферону, згідно з корисною моделлю, в якості інтерферонового препарату при-

значають субалін, а в якості індуктора ендогенного інтерферону - дипіридамола за схемою: субалін перорально по 2 дози тричі на добу за 30-40 хвилин до вживання їжі протягом 3 днів, потім по 2 дози тричі на добу через добу протягом 20 днів, потім по 1 дозі тричі на добу через добу протягом 158 днів + дипіридамола по 100мг на добу (50мг+50мг з інтервалом 2 години) 1 раз на тиждень протягом 6 місяців.

Субалін - це мікробна маса бактерій штаму *Bacillus subtilis* 2335(105), який містить плазмідну ДНК з геном, що відповідає за синтез інтерферону людини типу  $\alpha$ -II, крім того, він здатен індукувати синтез  $\gamma$ -інтерферона. Субалін вигідно відрізняється від ряду пробіотиків саме продукцією в організмі інтерферону  $\alpha$ -II людини, імуностимулюючою та противірусною дією. Важливою особливістю субаліну є стабільність зберігання і наслідування введеної генетичної інформації, яка в свою чергу не передається іншим представникам нормальної і патогенної мікрофлори, що підтвердили дослідження *in vitro* і пасажі через організм лабораторних тварин. За роки використання препарату у клінічній практиці не зареєстровано випадків побічних дій та алергічних реакцій, пов'язаних з його застосуванням.

Дипіридамола - препарат відомий як коронароділататор і антиагрегант. Його хімічна формула 2,6 Біс [біс-( $\beta$ -оксиетил)-аміно]-4,8-ди-N-пипіредино-пиримидо(5,4-d-пиримидин). Дипіридамола сприяє накопиченню цАМФ у клітинах, впливає на пуриновий та пиримидиновий обмін і за рахунок цього є низькомолекулярним індуктором ІФН (типів  $\alpha$  та  $\gamma$ ). Крім того він має імуномодулюючу дію.

Технічний ефект способу, що заявляється, полягає у відсутності побічної дії та токсичності, зручності введення препаратів (пероральний), дешевизні, виражених інтерферогенному та імуномодулюючому ефектах, нормалізації кишкової мікрофлори та усуненні дисбіотичних порушень (субалін - пробіотик).

Спосіб виконують таким чином:

Хворому на ХГС при наявності показань до проведення етіотропного лікування призначають субалін перорально по 2 дози тричі на добу за 30-40 хвилин до вживання їжі протягом 3 днів, потім по 2 дози тричі на добу через добу протягом 20 днів, потім по 1 дозі тричі на добу через добу протягом 158 днів. Дипіридамола призначають по 100мг на добу (50мг+50мг з інтервалом 2 години) 1 раз на тиждень протягом 6 місяців. Загальний термін лікування - 6 місяців. Періодично під час лікування та після нього проводять клінічні, біохімічні та вірусологічні дослідження з метою оцінки його ефективності за стандартною програмою.

Спосіб ілюструють наступні приклади його клінічного здійснення:

Приклад 1

Хворий М., 1982р.н., надійшов до гепатологічного відділення зі скаргами на почуття важкості у правому підребер'ї, зниження апетиту, слабкість, потемніння сечі, жовтяницю. Під час об'єктивного дослідження з'ясовано: склери та шкірні покриви помірно іктеричні, серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації чутливий у

правому підребер'ї, нижній край печінки виступає із-під реберної дуги на 2 см, поверхня печінки гладка, край закруглений, чутливий під час пальпації, селезінка не пальпується, сеча темна. Лабораторні дані - аналіз крові: еритроцити -  $4,6 \times 10^{12}/л$ , Нв - 150 г/л, КР - 0,9, лейкоцити -  $6,2 \times 10^9/л$ , еозинофіли - 1%, п/яд. нейтрофіли - 2%, сегм. - 61%, лімфоцити - 25%, моноцити - 11%, ШОЕ - 4мм/час, тромбоцити -  $200 \times 10^{12}/л$ , АлАТ - 10ммоль/л, білірубін - 107ммоль/л, прямий - 67ммоль/л, непрямий - 40ммоль/л, протромбіновий індекс - 80%, загальний білок - 74,2г/л, альбуміни - 73,7%, глобуліни  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  - 6,8%,  $\beta$  - 7,2%,  $\gamma$  - 12,3%, А/Г=2,8. Методом ІФА виявлені anti-HCV IgG, anti-HCV core IgG, anti-HCV NS IgG, методом ПЛР в сироватці крові знайдена РНК HCV ( $10^3$  копій/мл, генотип 1в/2).

Діагноз хронічний вірусний гепатит С, стадія загострення.

Етіотропна противірусна терапія проводилась субаліном та дипіридамом за схемою. Через 3 місяця від початку терапії у хворого активність АлАТ - 0,6ммоль/л, РНК HCV у сироватці крові не виявлялася (РНК HCV -). Біохімічна та вірусологічна ремісія залишалась до кінця терапії (6 місяців) та протягом 18 місяців після її закінчення, тобто у хворого досягнуто стійкої клініко-біохімічної та вірусологічної ремісії.

#### Приклад 2

Хворий Ч., 1983р.н., надійшов до гепатологічного відділення зі скаргами на зниження апетиту, нудоту, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, потемніння сечі, жовтяницю склер.

В анамнезі - татуаж. Об'єктивно: шкірні покриви субіктеричні, склери іктеричні, серце та легені без особливостей, живіт м'який, під час пальпації чутливий у правому підребер'ї, нижній край печінки виступає із-під реберної дуги на 2см, чутливий під час пальпації, селезінка пальпується на 0,5 см нижче лівої реберної дуги. Лабораторні дані - аналіз крові: еритроцити -  $4,45 \times 10^{12}/л$ , Нв - 144г/л, КР - 0,9, лейкоцити -  $3,8 \times 10^9/л$ , еозинофіли - 2%, п./яд. нейтрофіли - 2%, сегм. - 40%, лімфоцити - 44%, моноцити - 12%, ШОЕ - 4мм/час, тромбоцити -  $190 \times 10^{12}/л$ , АлАТ - 4,5ммоль/л, загальний білірубін - 60ммоль/л, прямий - 30ммоль/л, непрямий - 30ммоль/л, протромбіновий індекс - 90%, загальний білок - 78г/л, альбуміни - 58,7%, глобуліни  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  - 10,6%,  $\beta$  - 15%,  $\gamma$  - 15,7%, А/Г=1,42. Під час УЗД знайдено ознаки хронічного гепатиту. Методом ІФА виявлено anti-HCV IgM, anti-HCV core IgG, anti-HCV NS IgG, методом ПЛР в сироватці крові знайдена РНК HCV ( $10^2$  копій/мл).

Діагноз хронічний вірусний гепатит С, стадія загострення.

Хворому призначено субалін та дипіридамом за схемою протягом 3 місяців. Через 3 місяці від початку терапії у хворого настала нормалізація АлАТ (0,26ммоль/л), РНК HCV із крові зникла (РНК HCV -). Терапія продовжена ще на 3 місяця. Через 6 місяців після відміни препарату АлАТ - 0,52ммоль/л, РНК HCV у сироватці крові відсутня. Таким чином, в процесі лікування була досягнута стабільна клініко-біохімічна та вірусологічна ремісія.