



УКРАЇНА

(19) UA (11) 30903 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 39/39  
A61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ

1

(21) u200714889

(22) 27.12.2007

(24) 11.03.2008

(72) СТЕПАНЕНКО ВІКТОР ІВАНОВИЧ, UA,  
МАРКЕВИЧ КОСТЯНТИН ГРИГОРОВИЧ, UA(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(56)

(57) Спосіб комплексного лікування рецидивного  
генітального герпесу, що включає призначення  
препарату з групи ациклічних нуклеозидів в різних

2

дозах на стадіях загострення (рецидиву) і ремісії,  
який **відрізняється** тим, що як ациклічний  
нуклеозид призначають валацикловір в дозі 500 мг  
2 рази в день впродовж 3-5 днів на стадії  
загострення і 500 мг один раз в день впродовж 3  
місяців на стадії ремісії і додатково призначають  
імунокоригуючу терапію у вигляді кагоцелу в дозі  
200 мг 3 рази в день впродовж 5 днів на стадії  
загострення і 200 мг 2 рази на тиждень впродовж 3  
місяців на стадії ремісії.

Корисна модель, що заявляється, стосується  
медицини, точніше дерматовенерології, і  
призначена для лікування рецидивуючого  
генітального герпесу.

Герпетична інфекція - одне з найбільш  
поширених інфекційних захворювань з  
некерованим епідемічним процесом. За даними  
численних досліджень, близько 60-90% жителів  
міст нашої планети, що досягли 18-річного віку,  
інфіковані одним чи декількома штамами  
герпесвірусів. Особливістю герпесвірусів є те, що,  
попавши в організм людини, вірус герпесу довго  
персистує в ньому, періодично викликаючи різної  
тяжкості рецидиви.

Існуючі на теперішній час способи  
комплексного лікування рецидивуючого  
генітального герпесу виходять з необхідності  
впливу як на головний пусковий чинник  
виникнення клінічних рецидивів цієї інфекції  
(пригнічення реплікації збудників - вірусів простого  
герпесу), так і на взаємопов'язані додаткові ланки  
патогенетичного ланцюга виникнення рецидивів  
(відновлення контролю системи імунітету  
організму над латентним станом вірусів простого  
герпесу в сенсорних паравертебральних гангліях).

Провідним напрямком в лікуванні  
рецидивуючого генітального герпесу є етіотропна  
терапія препаратами прямої противірусної дії,  
зокрема групи ациклічних нуклеозидів системного  
застосування (ацикловір, валацикловір,  
фамцикловір). Дослідженнями, проведеними в  
останнє десятиліття, встановлено формування

вторинного імунодефіциту в організмі хворих на  
рецидивуючий генітальний герпес, що обґрунтовує  
доцільність проведення імунокоригуючої терапії.

Виявлення феномену інтерференції, який  
ґрунтується на перехресній активації вірусами  
ендогенного інтерферону, стало підставою для  
розробки сполук, які сприяють підвищенню  
продукції ендогенного інтерферону. На теперішній  
час в терапії рецидивуючого генітального герпесу  
застосовується низка синтетичних сполук -  
індукторів ендогенного інтерферону, зокрема  
циклоферон, неовір, а також природних сполук -  
ларіфан, госсіпол, кагоцел. Згідно з літературними  
даними, застосування цих препаратів у перші дні  
рецидиву генітального герпесу сприяє скороченню  
термінів клінічних проявів загострення. Разом з  
тим, аналіз відповідних літературних даних щодо  
ефективності існуючих індукторів ендогенного  
інтерферону вказує на нерівноцінність їх  
терапевтичної дії.

У останні роки обговорюється питання щодо  
доцільності призначення хворим на рецидивуючий  
генітальний герпес пролонгованих курсів  
противірусної та імунокоригуючої терапії з метою  
запобігання рецидивів захворювання. Разом з тим,  
визначення раціональних комбінацій  
терапевтичних заходів та термінів проведення  
відповідних пролонгованих курсів лікування  
потребує подальшого дослідження. На  
сьогоднішній день не вдалось добитись  
задовільної стійкості ремісії, існуючі схеми  
лікування обтяжливі і погано дотримуються

(13) U  
(11) 30903  
(19) UA

пацієнтами, а певний відсоток (до 20%) штамів вірусу простого герпеса демонструють резистентність до ацикловіру.

Так, відомий спосіб комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса, який передбачає системне застосування препарату прямої противірусної дії ацикловіру, по 200мг, 3 рази на добу, протягом 6 місяців, а також індуктора ендogenousного інтерферону препарату циклоферон у дозі 250мг внутрішньом'язово, 10 ін'єкцій на курс лікування. При цьому 2 ін'єкції проводяться у два послідовні дні, а наступні вісім - кожні 48 годин [1]. За даними авторів цього способу, його застосування дозволяє скоротити тривалість рецидивів генітального герпеса та подовжити ремісію захворювання. Разом з тим, в процесі вивчення фармакодинаміки і фармакокінетики ацикловіру була встановлена досить низька біодоступність препарату, що зумовлює потребу його багаторазового прийому впродовж доби. Низкою авторів було встановлено, що навіть у випадку багаторічного щоденного прийому ацикловіру, який забезпечував відсутність клінічних загострень на тлі лікування, рецидиви генітального герпеса відновлюються з попередньою частотою відразу після припинення відповідного лікування.

Найближчим аналогом способу, що заявляється, є спосіб лікування рецидивуючого генітального герпеса який передбачає проведення системної противірусної терапії за різними схемами на стадіях рецидиву та ремісії, препаратом прямої противірусної дії - фамцикловіром. При цьому на стадії загострення (рецидиву) лікування передбачає системне застосування препарату фамцикловір, по 250мг, 3 рази на добу, протягом 5 днів. Після регресу клінічних проявів загострення генітального герпеса, тобто на стадії ремісії, проводиться другий етап пролонгованої противірусної терапії препаратом фамцикловір, по 250мг, 2 рази на добу, протягом 2 місяців [2]. За даними авторів цього способу, проведення противірусної терапії препаратом фамцикловір на стадії рецидиву захворювання сприяє скороченню тривалості клінічних проявів загострення в середньому з 6,4 до 3,0 днів. Крім того, автори цього способу вказують, що проведення другого етапу лікування препаратом фамцикловір на протязі 6 місяців, знижує частоту рецидивів захворювання в середньому з 14, 0 до 7,5 разів протягом року. Однак і ця схема лікування не забезпечує швидкої негативації клінічних проявів рецидиву генітального герпеса, що можна пояснити неврахуванням порушень імунного статусу у хворих цієї категорії.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає у підвищенні ефективності способу комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса шляхом оптимізації етіотропної і імунотропної терапії як на стадії загострення інфекції, так і на стадії ремісії.

Технічний результат, що досягається, буде полягати у скороченні тривалості і частоти рецидивів, більшій зручності запропонованої

схеми лікування для хворого і зниженні ризику інфікування статевих партнерів.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса, який включає призначення препарату з групи ациклічних нуклеозидів в різних дозах на стадіях загострення (рецидиву) і ремісії, згідно корисної моделі, в якості ациклічного нуклеозида призначають валацикловір в дозі 500мг 2 рази в день впродовж 3-5 днів на стадії загострення і 500мг один раз в день впродовж 3 місяців на стадії ремісії і додатково призначають імунотропну терапію у вигляді кагоцелу в дозі 200мг 3 рази в день впродовж 5 днів на стадії загострення і 200мг 2 рази на тиждень впродовж 3 місяців на стадії ремісії.

Відмінною особливістю способу комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса, що заявляється, є використання в якості ациклічного нуклеозида валацикловіра за різними схемами на стадіях загострення інфекції і ремісії і додаткове призначення імунотропної терапії у вигляді кагоцелу, також за різними схемами на стадіях загострення інфекції і ремісії. Це дозволяє скоротити тривалість і частоту рецидивів і знизити ризик інфікування статевих партнерів, що можна віднести на рахунок синергічної дії препаратів та індукції ендogenousного інтерферону, що володіє вираженою противірусною активністю.

За доступними літературними даними такий спосіб комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса невідомий.

Запропонований спосіб комплексного лікування рецидивуючого генітального герпеса (РГГ) здійснюється наступним чином. Діагноз загострення (рецидиву) генітального герпеса встановлюють на основі характерних клінічних проявів, таких як поява на шкірних покровах і видимих слизових оболонках згрупованих пухирців, ерозій, кірочок, а також виявлення вірусу простого герпеса (ВПГ) спеціальними лабораторними дослідженнями. На цій стадії хворому призначають системну противірусну терапію у вигляді ациклічного нуклеозида прямої противірусної дії валацикловіру в дозі 500мг 2 рази на день впродовж 3-5 днів і додатково імунотропну терапію у вигляді індуктора ендogenousного інтерферону кагоцелу в дозі 200мг 3 рази на день впродовж 5 днів. Максимальні разові та курсові дози вказаних препаратів встановлені з урахуванням уникнення побічних терапевтичних ефектів та ускладнень, а запропоновані мінімальні разові та курсові дози є такими, що забезпечують лікувальний ефект при легкому ступені тяжкості інфекції.

На стадії ремісії клінічні прояви РГГ відсутні. Діагноз встановлюють шляхом виявлення вірусу простого герпеса (ВПГ) спеціальними лабораторними дослідженнями. На цій стадії хворому призначають системну противірусну терапію у вигляді ациклічного нуклеозида прямої противірусної дії валацикловіру в дозі 500мг 1 раз на день впродовж 3 місяців і додатково імунотропну терапію у вигляді індуктора ендogenousного інтерферону кагоцелу в дозі 200мг 2

рази на тиждень впродовж 3 місяців. Максимальні разові та курсові дози вказаних препаратів встановлені з урахуванням уникнення побічних терапевтичних ефектів та ускладнень, а запропоновані мінімальні разові та курсові дози є такими, що забезпечують лікувальний ефект при легкому ступені тяжкості інфекції.

Клінічна ефективність проведеного за описаною схемою лікування загострення РГТ визначається прискоренням регресу морфологічних елементів висипки і негативації суб'єктивних місцевих симптомів інфекції. Клінічна і етіологічна ефективність проведеного за описаною схемою лікування ремісії РГТ визначається зменшенням частоти наступних рецидивів захворювання і відсутністю виділення вірусу простого герпеса на слизових оболонках сечостатевого органу, що значно зменшує ризик можливого зараження нових статевих партнерів.

Конкретний приклад втілення 1

Хворий К. (амбулаторна картка №1983), 47 років, неодружений, 20.03.2005р. звернувся в Київський міський шкірно-венерологічний диспансер (клінічна база кафедри шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) зі скаргами на висипання на голові і стовбурі статевого члена та припруги, а також на стегнах та сідницях.

Морфологічні елементи висипань були представлені згрупованими міхурцями, які мали схильність до злиття, а також ерозіями і кірочками. Хворий скаржився на біль, свербіж та печоту на ділянках висипань. Враховуючи клінічну картину ураження, а також виявлення збудників генітальної герпетичної інфекції (вірус простого герпеса) при лабораторному цитологічному, імуноферментному і молекулярно-генетичному (метод полімеразної ланцюгової реакції) дослідженні мазків, взятих з вогнищ висипки на шкірі та уретри хворого, було встановлено діагноз: рецидивуючий генітальний герпес, стадія загострення.

Згідно з даними статевого анамнезу, у минулому хворий вів безладне статеве життя, часто змінював статевих партнерів. Перший клінічний епізод рецидивуючого генітального герпеса виник у хворого 6 років тому через 3 тижні після статевого контакту з новим партнером без застосування засобу контрацепції (презервативу). У подальшому клінічні рецидиви генітального герпеса виникали у хворого 8-10 разів протягом року. Тривалість клінічних проявів інфекції становила від 12 до 16 днів. При попередніх епізодах загострення захворювання хворий лікувався препаратом прямої противірусної дії системного застосування - ацикловіром, по 200мг перорально, 5 разів на добу, протягом 5-10 днів. Паралельно з відповідною системною противірусною терапією хворий проводив місцеве змащування ділянок герпетичної висипки мазями противірусної дії (оксалінова, алпізартронова), або кремами (ацикловір, зовіракс). Проведення цього лікування сприяло незначному прискоренню термінів регресу клінічної картини загострення генітального герпеса, але не зменшувало частоту епізодів загострення у подальшому.

Враховуючи стадію клінічного загострення рецидивуючого генітального герпеса, хворому була призначена наступна терапія. Системно - препарат прямої противірусної дії - валацикловір, по 500мг перорально, 2 рази на добу, протягом 5 днів, а також препарат групи індукторів ендogenousного інтерферону - кагоцел, по 2 таблетки, 3 рази на добу, протягом 5 днів. Проведення відповідної системної терапії сприяло суттєвому прискоренню регресу морфологічних елементів висипань, притаманних рецидиву генітального герпеса. Зокрема, повне загоєння (епітелізація ерозій, відторгнення кірочок) на ділянках герпетичної висипки відбулося на протязі 4 днів. Наступне обстеження хворого через 1 рік і через 2 роки показало, що він мав лише по 3 епізоди клінічного загострення захворювання на рік, причому їх середня тривалість зменшилась до 4 днів, що вказує на достатньо високу клінічну ефективність проведеного лікування.

Конкретний приклад втілення 2

Хвора Б. (амбулаторна картка №2219), 38 років, розведена, 02.10.2006р. звернулась в Київський міський шкірно-венерологічний диспансер (клінічна база кафедри шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) зі скаргами часті на висипання на великих статевих губах і промежині, особливо перед місячними. На даний момент шкіра і видимі слизові оболонки були вільні від висипки. На основі анамнестичних даних і даних спеціальних лабораторних досліджень було встановлено діагноз: рецидивуючий генітальний герпес, стадія ремісії.

При попередніх епізодах загострення захворювання хвора лікувалась препаратом прямої противірусної дії системного застосування - ацикловіром, по 200мг перорально, 5 разів на добу, протягом 5-10 днів. Паралельно з відповідною системною противірусною терапією хвора використовувала місцеве змащування ділянок герпетичної висипки мазями противірусної дії (оксалінова, алпізартронова), або кремами (ацикловір, зовіракс). Проведення цього лікування сприяло незначному прискоренню термінів регресу клінічної картини загострення генітального герпеса, але не зменшувало частоту епізодів загострення у подальшому.

Враховуючи стадію клінічної ремісії рецидивуючого генітального герпеса, хворій була призначена наступна терапія. Системно - препарат прямої противірусної дії - валацикловір, по 500мг перорально, 1 раз на добу, протягом 3 місяців, а також препарат групи індукторів ендogenousного інтерферону - кагоцел, по 2 таблетки, 2 рази на тиждень, протягом 3 місяців. Наступне обстеження хворої через 1 рік показало, що вона мала лише 2 епізоди клінічного загострення захворювання, що вказує на достатньо високу клінічну ефективність проведеного лікування.

За період 2004-2007рр. у Київському міському шкірно-венерологічному диспансері (клінічна база кафедри шкірних та венеричних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця) було проліковано 58 хворих на рецидивуючий генітальний герпес з

використанням запропонованого способу. Згідно аналізу результатів клінічного спостереження, проведенням курсу запропонованої терапії у хворих на стадії рецидиву генітального герпеса було досягнуто скорочення тривалості регресу морфологічних елементів герпетичної висипки в середньому з  $6,8 \pm 1,9$  до  $3,2 \pm 0,8$  днів, а також прискорення негативації місцевих суб'єктивних симптомів в середньому до  $2,8 \pm 0,4$  дні.

Подальше проведення відповідним хворим запропонованого курсу комбінованої протівірусної та імуноткоригуючої терапії на протязі 3 місяців (на стадії ремісії) сприяло зниженню кількості рецидивів генітального герпеса в середньому з  $7,9 \pm 1,6$  до  $2,4 \pm 0,7$  епізодів протягом року.

Досягнуті при застосуванні запропонованого комбінованого способу лікування рецидивуючого генітального герпеса прискорення негативації клінічних проявів загострення захворювання та зниження кількості рецидивів дозволяє отримати відносний контроль за перебігом інфекції та підвищити якість життя пацієнтів.

Окремого аналізу та обговорення потребують також результати контрольних лабораторних досліджень на виявлення збудників рецидивуючого генітального герпеса в динаміці проведення запропонованого способу лікування.

Встановлена шляхом цитологічних, імунофлюоресцентних та методом полімеразної ланцюгової реакції відсутність виділення вірусів простого герпеса на слизових оболонках уrogenітального тракту у всіх обстежених нами хворих в динаміці лікування на протязі 3 місяців вказує на достатньо потужну етіологічну (протівірусну) ефективність запропонованого способу терапії. Встановлена відсутність вірусовиділення на слизових оболонках уrogenітального тракту у хворих на рецидивуючий генітальний герпес на протязі всього терміну проведення запропонованого нами способу лікування знижує ризик інфікування нових статевих партнерів, що має профілактичне значення щодо зниження розповсюдженості цієї інфекції.

#### Література

1. Міхєєв О.Г. Оцінка ефективності індивідуального підбору імуномодуляторів у комплексній терапії рецидивуючого герпеса //Український медичний часопис - 199, - №4(12). - С.35-38.

2. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Смольников А.В.Эффективность препарата фармвир в лечении хронической герметической инфекции //Клиническая дерматология и венерология. - Москва.-2007. - №1. - С.39-45.