



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58066 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61P 37/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТАЛЬНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

1

2

(21) u2010111631

(22) 30.09.2010

(24) 25.03.2011

(46) 25.03.2011, Бюл.№ 6, 2011 р.

(72) ГЕРАСИМОВА ТАЛІНА ВІКТОРІВНА, ГОПЧУК
ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА

(73) ГОПЧУК ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, ГЕРАСИМО-
ВА ТАЛІНА ВІКТОРІВНА

(57) Спосіб лікування генітальної вірусної інфекції, який полягає в тому, що пацієнту із діагностованою генітальною вірусною інфекцією вводять препарат Аллокін-альфа в загальноприйнятних дозах підшкірно протягом 3 днів.

Корисна модель належить до медицини, зокрема до акушерства і гінекології та урології і може бути використана для лікування генітальної вірусної інфекції.

Однією з актуальних проблем сучасної світової медицини є висока захворюваність і смертність від вірусних інфекцій (ВІ), що широко поширені в людській популяції і здатні вражати практично всі органи і системи організму хазяїна, викликаючи латентну, гостру, хронічну і повільну форми інфекції. Ці факти дозволяють розглядати ВІ як системне захворювання. Перелік сучасних ВІ, які можуть вражати статевий тракт досить великий і не обмежується загальновідомими на сьогодні інфекціями як то генітальний герпес, вірус папіломи людини, цитомегаловірус та інші.

Офіційна статистика реєструє у світі щорічно 10 млн. випадків раку, причому 30 % злоякісних пухлин є вірусозалежними, тобто новоутворення мають підвищений або високий ризик розвитку в присутності в організмі вірусних інфекцій.

Віруси є обов'язковими внутрішньоклітинними генетичними інфекційними агентами. Весь реплікаційний цикл вірусу здійснюється з використанням метаболічних і генетичних ресурсів клітин, тому патогенез вірусних інфекцій варто розглядати на молекулярному і клітинному рівнях.

Разом з тим інфекційний процес, викликаний вірусами, розвивається в межах того або іншого органа або тканини, тому що більшість вірусів володіють досить високою органною або тканинною тропністю.

Вважають, що рецидивуючі форми герпесу зустрічаються у 2-6 % населення, генітальним герпесом страждає 0,5-2,0 %, а в розвинених країнах - до 6-10 % дорослого населення. У хворих з онкологічною патологією ГІ зустрічається в 50 %, а при ВІЛ-інфекції - у 60-100 % випадків. Таким чином, ГІ

є серйозною проблемою для хворих з імунodefіцитними станами.

Автори вважають, що зміни, викликані вірусною інфекцією, є результатом наступних процесів:

- поразкою і порушенням функцій життєво важливих органів;

- віремією - «вірусне навантаження» прямо корелює з загальним токсикозом, тяжкістю загального стану, лихоманкою;

- тісною взаємодією з імунною системою, реакція якої в значній мірі визначає характер, перебіг і результат інфекційного процесу;

- приєднанням бактеріальної інфекції і розвитком ускладнень.

При змішаних інфекціях бактеріальна флора стає сильним прискорювачем вірусної репродукції, а системні процеси є результатом взаємодії вірусів з організмом на клітинному і молекулярному рівнях.

Ранні цитокинові реакції (РЦР) на вірусні інфекції лежать в основі природного імунітету. Класичним прикладом РЦР є вироблення інтерферонів (ІФН) відразу після інфікування клітин. Початок внутрішньоклітинної репродукції вірусів супроводжується не тільки утворенням ІФН, але і наступним руйнуванням вірусних геномних РНК і мРНК, що обумовлено дією 2'-5'-олігоаденілсинтетази, що приводить до активації ендонуклеази (RNA-аза L). Активована протеїнкіназа фосфорилирує осудобиницу фактора ініціації трансляції eIF-2, після чого блокується синтез вірусних білків. Унаслідок цього відбувається пригнічення репродукції широкого спектру ДНК- і РНК-вмісних вірусів в результаті прямої внутрішньоклітинної антивірусної дії. РЦР розвиваються послідовно з врахуванням етапів вірусного інфікування клітин.

РЦР на 1-м етапі вірусного інфікування. α/β -ІФН (ІФН 1-го типу) активують природні кілери (ЕК)

(13) U
(11) 58066
(19) UA

і цитотоксичні CD8⁺ Т-лімфоцити (ЦТЛ). Унаслідок цього на 1-м етапі вірусного інфікування локально (у вхідних воротах інфекції) відбуваються взаємозалежні події:

- ІФН пригнічує внутрішньоклітинну репродукцію вірусів;
- видалення за допомогою ЕК і ЦТЛ інфікованих клітин;
- захист інтактних клітин ІФН синтезованим *de novo*.

Відомі способи лікування вірусної інфекції шкіри та слизових оболонок, які включають промочування місць ураження водним розчином генно-інженерного α_2 та γ -інтерферону та галазоліну чи нафтизіну (RU 2022562) або одночасним внутрішньом'язовим введенням γ -інтерферону (UA 30945 A).

Недоліком вказаних способів лікування вірусної інфекції шкіри та слизових оболонок є низька ефективність інтерферонотерапії та пероральне використання противірусного препарату ацикловір.

Найбільш близьким до рішення, що пропонується, є спосіб лікування вірусної інфекції шкіри та слизових оболонок, спричинених герпес-вірусною інфекцією, який передбачає введення всередину противірусного препарату ацикловір з одночасним місцевим застосуванням аплікацій сортувальної пов'язки (UA 42944 A). Недоліком відомого способу є відсутність імунорегулюючого впливу на організм у жінок з діагностованою генітальною вірусною інфекцією.

В основу корисної моделі способу лікування генітальної вірусної інфекції покладено завдання введення в організм противірусного препарату нового типу, що дозволяє за рахунок впливу на імунологічні показники та регуляції адапційних процесів і реактивності організму підвищити ефективність лікування вірусної інфекції, зменшити частоту й тривалість рецидивів, знизити матеріальні витрати, зменшити термін лікування, що призведе до підвищення ефективності противірусної терапії у 96 % хворих порівняно з прототипом.

Поставлена задача вирішується шляхом введення препарату Аллокін-альфа в загальноприйнятних дозах підшкірно, щоденно 3 дні.

Між сукупністю ознак корисної моделі і технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

В умовах хронічних ВІ з тривалою персистенцією вірусу розвивається імунологічна недостатність, можливі мутації і рекомбінації в геномі віріону і формування резистентності вірусів до базових ХП, тому терапія ВІ сполучена з визначеними труднощами. У ряді випадків застосування сучасної комплексної терапії гострих і хронічних ВІ не завжди впливає на частоту рецидивування, тяжкість перебігу і результат хвороби. У зв'язку з цим необхідні нові вітчизняні лікарські препарати, що володіють противірусною і імуномодельюючою активніс-

тю, що підвищують іммуно-біологічну резистентність організму і поліпшують якість життя пацієнтів. Одним з таких перспективних і ефективних препаратів є Аллокін-альфа ("BRAND-PHARM", Москва), антивірусний препарат нового типу, розроблений міжнародним колективом вчених (Рег.№ 002829/01 від 22.09.03 р.). Діючою речовиною препарату є цитокіноподібний пептид аллоферон, що володіє вираженою антивірусною і протипухлинною активністю. Дія аллокіна-альфа спрямована на посилення розпізнавання вірусних антигенів і інфікованих клітин натуральними (природними) кілерами (NK), нейтрофилами й іншими ефекторними системами природного імунітету, відповідальними за елімінацію вірусу. Під час відсутності чужорідних антигенів і патологічно змінених клітин стимульовані лейкоцити зберігають нормальний рівень активності, що дозволяє локалізувати дію препарату у вогнищі ураження. Такий механізм дії актуальний при лікуванні генітальних вірусних інфекцій (ГВІ).

Аллокін-альфа не викликає алергічних реакцій, токсичної дії на кровотворні органи, добре переносився хворими, може бути рекомендований для широко практичного застосування як монотерапії, або як препарат для комплексної терапії вірусних генітальних інфекцій.

На відміну від відомих індукторів ІФН, аллокін-альфа виступає як кофактор, дозволяючи продукуючим ІФН- α лейкоцитам ефективно реагувати на вірусний антиген. Це дає можливість сфокусувати ефект препарату в місці розмноження вірусу й уникнути надлишкової реакції лейкоцитів за межами вогнища інфекції.

Приклад 1. Клінічна ефективність аллокіна-альфа.

Найближчі результати лікування оцінювали по зміні тривалості рецидиву в хворих із РГГ. При лікуванні аллокіном-альфа у всіх хворих (що одержали трикратно дози 0,1 мг) відзначалося статистично значиме скорочення тривалості поточного і наступного рецидиву. Тривалість першого рецидиву після лікування аллокіном-альфа зменшувалася в більшому ступені, ніж тривалість самого рецидиву, при якому використовувався препарат.

Лікування аллокіном-альфа в дозі 1 мг супроводжувалося достовірним скороченням тривалості й ослабленням важкості рецидиву - були менш виражені симптоми інтоксикації і місцеві прояви. Вага наступного рецидиву знижувалася статистично значимо в основних групах хворих. Амбулаторне спостереження протягом 3 місяців за хворими з рецидивом генітального герпесу, що одержували аллокін-альфа трикратно, виявило достовірне збільшення тривалості наступної ремісії і зменшення частоти рецидивів генітального герпесу. Базова терапія ацикловіром (АЦ) у пацієнтів групи Контроль-1 не впливала на тривалість наступних ремісій (таблиці 1 та 2).

Таблиця 1

Вплив терапії аллокіном-альфа на тривалість рецидиву (у днях)

Схема терапії, групи хворих	Попередній рецидив	Рецидив при лікуванні аллокіном-альфа	Перший рецидив після лікування
Група 1 (n = 20)	7,5±1,08	4,9±0,70***	3,3±0,85***
Контроль-1 (n = 20)	6,0±0,59	6,3±0,81	6,0±0,94

Позначення: *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,001.

Таблиця 2

Вплив терапії аллокіном-альфа на частоту рецидивів генітального герпесу

Схема терапії	Кількість рецидивів до лікування (протягом 3 місяців)	Кількість рецидивів протягом 3 місяців після лікування
Група 1 (n = 20)	3,0±0,70	1,7±0,70*
Контроль-1 (n = 20)	2,3±0,3	1,5±0,36*

Позначення: *p ≤ 0,05, **p ≤ 0,001.

Приклад 2. Дослідження імунного і цитокінового статусу при лікуванні аллокіном-альфа.

Триразове введення аллокіна-альфа у всіх дозах (0,1, 1 мг і 10 мг) викликало підвищення функціональної активності (із всіх визначених показників) тільки НК-клітин на 36 %, 24 % і 58 % відповідно, тоді як традиційне протівірусне і симптоматичне лікування не впливало на активність НК-клітин. При підсумовуванні показників усіх груп під впливом аллокіна-альфа відбувалася значне підвищення функціональної активності НК на 37 %. Негативного впливу аллокіна-альфа на показники імунного статусу не було. Аллокін-альфа виявив себе як специфічний стимулятор функціональної активності НК-клітин, що, імовірно, зв'язано з безпосереднім посиленням цитотоксичної активності цих клітин, а не зі збільшенням їх кількості, так як рівень CD3/CD16+CD56+ клітин при застосуванні препарату практично не змінювався.

У здорових людей відзначалася виражена здатність до продукції ІФН-α і ІФН-γ, наявність чутливості клітин крові до препаратів інтерферону (ІФН) і індукторам ІФН, низькі титри циркулюючого ІФН і відсутність спонтанно виробленого ІФН. На 8-й день, після курсу лікування аллокіном-альфа, у хворих РГГ відбувалася нормалізація титрів циркулюючого в сироватці крові і спонтанно виробленого ІФН, а також ІФН-інгібуючої активності сироватки крові, підвищувалася здатність до продукції ІФН-γ і не змінювалася здатність до продукції ІФН-α. У хворих з негативною клінічною динамікою відбувалося підвищення циркулюючого і спонтанно виробленого ІФН, зниження здатності до продукції ІФН-α, ІФН-γ. При гарному або задовільному клінічному ефекті відзначалася нормалізація більшості параметрів ІФН статусу.

Вивчення динаміки рівня цитокінов методом ІФА в сироватці крові і при культивуванні МПК дозволило встановити зв'язок між поточними зміна-

ми і перебігом захворювання з метою оцінки ефективності проведеної терапії. У порівнянні зі здоровими добровольцями при рецидивуючому генітальному герпесі підвищується число людей, у яких визначається мРНК ІФН-α, ІЛ-6, ІЛ-10 у частини хворих (10-13 %), уперше з'являються мРНК ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8; розходження в кількості пацієнтів з виявленою мРНК ІФН-α, ФНО-α, ІЛ-1β незначні. Після курсу лікування аллокіном-альфа в більшості хворих з позитивним клінічним ефектом спостерігалася нормалізація або тенденція до зниження вмісту ІФН-α, ІЛ-1β і ІЛ-4 у сироватці крові. Напроти, відсутність клінічного ефекту від терапії супроводжувалася збільшенням рівня ІФН-α, ІФН-γ, ІЛ-1β у сироватці крові пацієнтів. Отримані дані свідчать, що терапія аллокіном-альфа сприяє відновленню функцій Тх1 - клітин імунної системи, при споконвічно зниженій їх активності у хворих генітальним герпесом.

Результати даного дослідження показують, що терапія аллокіном-альфа забезпечує відновлення і підтримку на стабільно високому рівні функціональної активності основних систем антивірусного захисту - системи інтерферону і цитотоксичних лімфоцитів у хворих генітальним герпесом. Цією обставиною можна пояснити тривалу терапевтичну дію аллокіна-альфа після короткострокового курсу лікування. Терапевтична дія аллокіна-альфа при лікуванні РГГ реалізується в широкому діапазоні дозувань - від 0.1 до 10 мг на ін'єкцію. В даний час як стандартна схема лікування рекомендована доза 1 мг при триразовому введенні з інтервалом між ін'єкціями в 48 годин (тобто через день, наприклад: понеділок, середа, п'ятниця). Порівняльні дослідження ефективності аллокіна-альфа і базової терапії АЦ курсами 7 і 30 днів однозначно свідчать на користь аллокіна-альфа, так як він забезпечував виражений ефект у 85-90 % хворих. Для хворих 7-денний курс АЦ виявився малоефектив-

ним, а ефективність 30-денного курсу супресивної терапії АЦ була порівняною з такою аллокін-альфа. Однак тривале застосування АЦ, порівняне із середньою тривалістю ремісії, поряд з побічними ефектами й економічними витратами, неминує зв'язано з ризиком розвитку резистентності ВПГ до ліків. У той же час аллокін-альфа й АЦ не слід розглядати як альтернативні засоби лікування генітального герпесу. Оскільки механізм їх дії різ-

ний, можна розраховувати на аддитивну або синергічну дію цих препаратів у більшості пацієнтів.

Представлені результати ілюструють, що запропонований спосіб лікування генітальної вірусної інфекції із застосуванням препарату Аллокін-альфа забезпечує відновлення і підтримку на стабільно високому рівні функціональної активності захисних систем у хворих.