



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58453 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00
A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ВІЛ-АСОЦІЙОВАНОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

1

2

(21) u201011949

(22) 08.10.2010

(24) 11.04.2011

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) ДИКИЙ БОГДАН МИКОЛАЙОВИЧ, МАТЕЙКО ГАЛИНА БОГДАНІВНА, ГРИЖАК ІГОР ГНАТОВИЧ, ОСТЯК РОМАН СТЕПАНОВИЧ, ВЕПРИК ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

(73) ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ", ДИКИЙ БОГДАН МИКОЛАЙОВИЧ, МАТЕЙКО ГАЛИНА БОГДАНІВНА, ГРИЖАК ІГОР ГНАТОВИЧ, ОСТЯК РОМАН СТЕПАНОВИЧ, ВЕПРИК ТЕТЯНА ВАСИЛІВНА

(57) Спосіб диференційованого комплексного лікування ВІЛ-інфікованих хворих із безсимптомними та маніфестними формами активної герпетичної інфекції шляхом додаткового призначення замісної імуноотропної терапії у вигляді гомологічних імуноглобулінів разом із етіотропним хіміопрепаратом, який відрізняється тим, що: для лікування хворих з I-III стадіями ВІЛ-інфекції і безсимптом-

ними та локалізованими формами маніфестної герпетичної інфекції, крім етіотропного лікування за протоколом, одночасно застосовується внутрішньом'язове введення імуноглобуліну людини проти вірусу герпесу простого 1 або 2 типу по 3,0мл через день № 10, а при поширених шкірно-слизових формах герпетичної інфекції по 6,0 мл через день № 10; у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції і генералізованими формами герпетичної інфекції, крім протокового лікування ацикловіром або валацикловіром, застосовується біовен-моно внутрішньовенно краплинно 0,4 г/кг/добу щоденно 5 днів підряд та одночасно імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 або 2 типу 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день № 5; у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції і з поширеними шкірно-слизовими формами герпетичної інфекції - біовен-моно 0,4 г/кг/добу внутрішньовенно краплинно щоденно 3 дні підряд та імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 або 2 типу 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день № 3.

Заявляється корисна модель, яка стосується медицини, зокрема інфекційних хвороб, проблем ВІЛ-інфекції та СНІДу і може бути використана в лікуванні ВІЛ-інфікованих осіб - жінок, чоловіків, дітей з активними формами герпетичної інфекції (ГІ), викликаній вірусом простого герпесу 1 і 2 типу (ВПГ-1 і ВПГ-2).

За останні роки ГІ стала актуальною проблемою інфектології, акушерства, перинатології. Вона є частою причиною ускладненого перебігу вагітності, пологів, утробного інфікування плода, природженої патології немовляти, перинатальної захворюваності і смертності [8, 9]. ГІ відноситься до СНІД-індикаторних інфекцій і може завершуватись летально у хворих на ВІЛ-інфекцію. На тлі ВІЛ-інфекції ГІ характеризується як вірусна опортуністична ко-інфекція, активація якої відбувається в умовах наростаючого імунодефіциту. Крім того, сама ГІ спричиняє прогресування ВІЛ-інфекції. З наростанням ступеня імунодефіциту, який коре-

лює із зниженням рівня CD4+Т-лімфоцитів, прогресуванням клінічної стадії ВІЛ-інфекції зростають ризики активації ГІ, розвиваються генералізовані її форми з ураженням внутрішніх органів (езофагіт, гепатит, інтерстиційна пневмонія, проктит), очей (кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт, хоріоретиніт, увеїт, неврит зорового нерва), головного мозку (менінгіт, менінгоенцефаліт, енцефаліт) [1, 2].

Для хворих з I-III стадіями ВІЛ-інфекції характерні локалізовані форми ГІ, нерідко атиповий чи безсимптомний її перебіг, що не виключає реплікацію вірусів в організмі, яка супроводжується підвищенням титрів антитіл до ВПГ-1/2 класу IgG. Маніфестація латентної ГІ у вигляді тяжких захворювань, які загрожують життю хворого, відбувається в IV стадії ВІЛ-інфекції (СНІД) на тлі вираженої імуносупресії (рівень CD4+Т-лімфоцитів - 50-100/мкл крові). При цьому глибоко уражена імунна система організму не здатна реагувати на реплі-

(13) U

(11) 58453

(19) UA

кацію вірусів виробленням специфічних антитіл [3, 6].

Лікування ВІЛ-інфікованих осіб з активною ГІ визначається протоколом МОЗ України № 182 від 13.04.2007 р. [5], згідно якого призначають етіотропний засіб - ацикловір або валацикловір, або фамцикловір. Головний недолік протокольного способу лікування полягає у тимчасовому ефекті препарату. В осіб з критично низькими показниками CD4+Т-лімфоцитів (50-100/мкл крові), як правило, виникають рецидиви захворювання, що змушує проводити тривалу (3-6 місяців) супресивну терапію ацикловіром до підвищення показників CD4+Т-лімфоцитів. У зв'язку з цим значно знижується можливість досягнути сприятливого наслідку лікування у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції та глибоким імунodefіцитом. Однак реплікативні форми ГІ спостерігаються і у осіб з I-III стадіями ВІЛ-інфекції та відсутньою або помірною імуносупресією (рівень CD4+Т-лімфоцитів - 200-500/мкл крові і вищий). Це, насамперед, стосується жінок і чоловіків репродуктивного віку, вагітних жінок. Для підвищення ефективності етіотропної терапії TORCH-інфекцій також використовують специфічні імуноглобуліни, які володіють як нейтралізуючою дією на збудника так і імунокоригувальною дією [4, 10, 11].

Найближчим за суттю до корисної моделі є спосіб лікування є спосіб лікування жінок з хронічною рецидивною ГІ, які планують вагітність і мають обтяжений акушерський анамнез, а також пацієнтів, в яких інфекція перебігає з ураженням життєво важливих органів і систем [7]. Метод ґрунтується на одночасному застосуванні противірусного засобу зовіраксу внутрішньовенно або валацикловіру (вальтрексу) всередину в поєднанні з імунотропними препаратами - ербісолом, імуноглобуліном людини проти ВПГ 1/2 для внутрішньом'язового введення та рекомбінантним а2-інтерфероном лафероном з наступним проведенням після 3-4 тижнів ремісії специфічної імуностимуляції герпетичною вакциною на тлі безперервного прийому супресивних доз вальтрексу. Недоліком способу в тому, що імуностимуляція ербісолом та специфічною вакциною у хворих з ВІЛ-асоційованою ГІ в умовах імунodefіциту безпідставна (імунна система на стимул не відповість) і недопустима (ризик генералізації інфекції). Крім того, не пропонує вибору схеми лікування відповідно до стадії ВІЛ-інфекції і тяжкості імунodefіциту та клінічної форми ГІ.

Спосіб, що заявляється, вперше застосовується для підвищення ефективності лікування манифестних форм ГІ у ВІЛ-інфікованих осіб із різними стадіями захворювання, оптимізації етіотропного лікування, яке визначене протоколом.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлене завдання створення способу лікування хворих з ВІЛ-асоційованою ГІ, що забезпечував би лікування жінок і чоловіків репродуктивного віку диференційовано у відповідності до стадії ВІЛ-інфекції, глибини імуносупресії, важкості перебігу ГІ і призводив до покращення стану імунної системи, посилення саногенетичних можливостей організму за допомогою додаткового введення препа-

ратів специфічного протигерпетичного імуноглобуліну одночасно із противірусними хіміопрепаратами. Препарати ацикловір і валацикловір (валавір) здатні до активного пригнічення реплікації ВПГ-1 і ВПГ-2, однак тільки тимчасово, і в умовах важкого імунodefіциту неминучі рецидиви, і прогресування ГІ. Препарати «Імуноглобулін людини проти вірусу герпесу людини 1 типу» («Гамалін»), «Імуноглобулін людини проти вірусу герпесу людини 2 типу» для внутрішньом'язового введення містять нейтралізуючі антитіла до герпесвірусів і дають можливість поповнити дефіцит специфічних антитіл. Препарат «Біовен-моно», який містить високо очищену імуноглобулінову фракцію плазми крові, проявляє ефективність при тяжких формах бактерійних та вірусних інфекцій, є заміщувальним засобом при різноманітних первинних і вторинних імунodefіцитах. Його застосування створює терапевтичну концентрацію різнонаправлених антитіл, що проявляють токсин-, бактерій- і вірус-нейтралізуючу дію необхідну для досягнення позитивного терапевтичного ефекту у хворих на СНІД. Слід відзначити, що введені антитіла циркулюють в крові 3-4 тижні, що забезпечує досить тривалий терапевтичний ефект.

Суть корисної моделі полягає в тому, що в схему лікування хворих із IV стадією ВІЛ-інфекції і генералізованими формами ГІ, яка передбачає етіотропну терапію ацикловіром і валацикловіром (валавіром) (відповідно до протоколу), включається імуноглобулін людини 0,4 г/кг/добу (біовен-моно) внутрішньовенно краплинно щоденно 5 днів поспіль та імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу, тобто гамалін (при герпетичній інфекції 1 типу) або імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу (при герпетичній інфекції 2 типу) 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день, на курс 5 ін'єкцій; у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції та поширеними шкірно-слизовими формами ГІ крім етіотропної терапії (за протоколом) призначається біовен-моно 0,4 г/кг/добу внутрішньовенно краплинно щоденно 3 дні поспіль та імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 або 2 типу 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день, на курс 3 ін'єкцій; терапія хворих із I-ІІ стадією ВІЛ-інфекції включає етіотропний засіб валавір (за протоколом) та імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу або 2 типу по 3,0 мл внутрішньом'язово через день, на курс 10 ін'єкцій (при безсимптомних та локалізованих формах ГІ), або 6,0 мл внутрішньом'язово через день, на курс 10 ін'єкцій (при поширених шкірно-слизових формах ГІ).

Наявність суттєвих ознак у корисній моделі - застосування диференційованих схем лікування активних форм ГІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів відповідно до клінічної стадії ВІЛ-інфекції. Для підвищення терапевтичного ефекту протигерпетичного лікування у хворих з IV стадією ВІЛ-інфекції та поширеними чи генералізованими формами ГІ крім валавіру або ацикловіру в схемах визначених протоколом додатково призначається замісна імунотропна терапія як специфічними імуноглобулінами проти вірусів герпесу 1 і 2 типів, так і імуноглобуліновою фракцією плазми крові - біовеном-

моно. На I, II, III клінічній стадії до протокового лікування валавіром додатково призначається гамалін (імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу) або імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу. Призначення хворим з ВІЛ-асоційованою ГІ та помірно і вираженою імуносупресією в якості замісної імунотерапії препаратів імуноглобулінів людини посилює не тільки гуморальний імунний статус, нейтралізує циркулюючі віруси в крові, але й стимулює специфічні клітинні антитілозалежні цитотоксичні реакції, систему комплементу класичним шляхом, що призводить до довготермінової супресії реплікації та елімінації вірусів.

Спосіб здійснюється наступним чином. У ВІЛ-інфікованих хворих (жінок і чоловіків репродуктивного віку) із IV стадією ВІЛ-інфекції та генералізованими формами ГІ (енцефаліт, ретиніт, гепатит), наявним в крові ДНК ВПГ- 1 чи 2 типів, призначається ацикловір або валавір (згідно з протоколом), додатково - біовен-моно 0,4 г/кг/добу внутрішньовенно-краплинно щодня № 5 та імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу, тобто гамалін (при діагностованій інфекції ВПГ-1 типу) або імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу (при діагностованій інфекції ВПГ-2 типу) по 0,2 мл/кг/ добу внутрішньом'язово через день, на курс 5 ін'єкцій. Якщо у хворого виникла дисемінована шкірно-слизова форма ГІ (поширений герпес шкіри, тривало незаживаючі герпетичні виразки, герпетичний стоматит) викликана ВПГ-1 типу - призначається валавір по 1 гр двічі на день впродовж 7-10 днів та біовен-моно 0,4 г/кг/добу внутрішньовенно краплинно щоденно 3 дні поспіль та, одночасно, імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу або імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу (для лікування дисемінованого герпесу статевих органів та аноректальної ділянки) по 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день, на курс 5 ін'єкцій. Якщо в хворого з I, II, III стадію ВІЛ-інфекції діагностована локалізована форма шкірно-слизової ГІ 1 типу (герпес носогубний, шкірний, локалізований, зостериформний) призначається валавір 0,5 двічі на день 7-10 днів та додатково гамалін по 3,0 мл внутрішньом'язово через день, на курс 10 ін'єкцій. Якщо буде діагностований локалізований герпес статевих органів та аноректальної ділянки або виявиться ДНК ВПГ-2 в зішкрібі з цервікального каналу при відсутності герпетичного висипу призначається валавір 0,5 двічі на день 7-10 днів та додатково імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу по 3,0 мл внутрішньом'язово через день, на курс 10 ін'єкцій. В тому разі коли ГІ матиме поширений характер, то разова доза імуноглобулінів проти герпесу людини 1 і 2 типів буде збільшена до 6,0 мл.

Застосування способу, що заявляється, базується на наступних прикладах.

Приклад 1. Пацієнтка Л., 30 років, має статус ВІЛ-інфікованої 7 років, 2 роки тому діагностована III клінічна стадія ВІЛ-інфекції, призначено АРТ-терапію (дуовір+ефавір). В даний час турбує тривалий субфебрилітет, слабкість, схуднення, рецидив генітального герпесу з поширенням висипки на

внутрішню поверхню стегон, ліву сідницю. Останній показник CD4+T лімфоцитів - 421 кл/мл крові, вірусне навантаження стосовно ВІЛ не визначається. У зішкрібах із обширних і множинних ерозій на статевих губах, а також із піхви і цервікального каналу виявлено ДНК ВПГ 2 методом ПЛР. Встановлено діагноз: ВІЛ-інфекція, III клінічна стадія. Рецидив генітального герпесу, поширена ерозивно-виразкова форма. Призначено валавір 1,0 г 2 рази на день 14 днів з переходом на супресивну терапію по 0,5 г 2 рази на день впродовж 1 місяця, імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу 6,0 мл внутрішньом'язово через день № 10. Через 12 днів лікування припинився субфебрилітет, епітелізувались ерозії, почали заживати виразки, покращився загальний стан хворої. Через 1 місяць після закінчення лікування рецидиву генітального герпесу не спостерігали, у зішкрібі із цервікального каналу ДНК ВПГ 2 не виявлено.

Приклад 2. Хвора К., 24 роки, одружена, на обліку в обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом 2 роки. Самопочуття задовільне, скарги відсутні. Показник CD4+T-лімфоцитів - 540/мкл крові, вірусне навантаження ВІЛ - 8697/мл крові. Обстежена з приводу прегравідарної підготовки: із цервікального каналу виявлено ДНК ВПГ 2 методом ПЛР, авідність IgG до ВПГ 1/2 висока. З анамнезу встановлено, що клінічних проявів генітального герпесу в минулому не було, лікується у гінеколога з приводу ерозії шийки матки. Діагноз: ВІЛ-інфекція, I клінічна стадія. Хронічна генітальна герпетична інфекція, атипова форма, цервікальна реплікація. Призначено валавір 1,0 г 2 рази на день 10 днів, імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 2 типу 3,0 мл внутрішньом'язово через день № 10. Після лікування ДНК ВПГ 2 у зішкрібі із цервікального каналу відсутня.

Приклад 3. Хворому С, 34 роки, виставлено діагноз: ВІЛ-інфекція, IV клінічна стадія, енцефалопатія. Гепатит С Хронічна герпетична інфекція, генералізована форма, кератит і хоріоретиніт правого ока, проктит (в сльози, крові, зішкрібі із слизової прямої кишки виявлено ДНК ВПГ 1). Показник CD4+T-лімфоцитів - 86/мкл крові, вірусне навантаження ВІЛ - 290358/мл крові. Призначено валавір 1,0 г 2 рази на день разом з ацикловіром 5 мг/кг внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу впродовж 14 днів, біовен-моно 0,4 г/кг/добу внутрішньовенно краплинно щоденно 5 днів підряд та імуноглобулін людини проти вірусу герпесу простого 1 типу 0,2 мл/кг/добу внутрішньом'язово через день, на курс 5 ін'єкцій. На 10-й день лікування знизилась температура тіла, зменшився біль і відчуття печії в ділянці прямої кишки, дещо покращився зір на праве око, на очному дні зменшились вогнища запалення.

Впровадження способу лікування хворих на ГІ з різними стадіями ВІЛ-інфекції дозволяє диференційовано їх лікувати доступними вітчизняними препаратами, підвищує ефективність етіотропної терапії, забезпечуючи імунодефіцитних пацієнтів засобами замісної імунотерапії у вигляді специфічних і неспецифічних імуноглобулінів, що зменшує затратність і тривалість програм лікування. Цей

ефективний метод диференційованого комплексного лікування доступний центрам боротьби з ВІЛ-інфекцією та СНІДом.

Література:

1. Бабій Н.О., Щербинська А.М. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію / Інфекційні хвороби. - 2007. - № 2. - с. 23-26.

2. Дикий Б.М., Грижак І.Г., Щербинська А.Д., Воляк М.Н., Нейко Н. Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці. - Івано-Франківськ, Видавництво ІФДМУ, 2007. - 236с.

3. Запорожан В.М., М.Л. Аряєв ВІЛ-інфекція і СНІД. 2-ге видання перероб. і доп. - Київ: "Здоров'я", 2004 р. - 636 с.

4. Застосування інтравенозного імуноглобуліну в комплексному лікуванні вагітних, які страждають на герпетичну інфекцію / Т.М. Дьоміна, І.Т. Говоруха, Н.М. Шем'якіна, С.В. Чермних // Клінічна фармація. - 2003. - Т. 7, № 3. - с. 67-69.

5. 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. - 46 с.

6. Малий В.П., Кратенко І.С. СПИД-асоційовані інфекції та інвазії: Учебное пособие. - Харьков: Фолио, 2007. - 287 с.

7. Марков І.С. Комбинирування терапії хронічної рецидивуючої герпетичної інфекції // Здоров'я жінки. - 2001. - № 3. - с. 57-66.

8. Матейко Г.Б. Вплив герпетичної та цитомегаловірусної інфекції на перебіг вагітності і пологів // Галицький лікарський вісник. - 2004. - № 3. - с. 57-59.

9. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Врач. - 2002. - № 8. - с. 7-9.

10. Применение отечественного специфического иммуноглобулина для лечения герпеса простого типа 2 у беременных / С.П. Писарева, С.М. Толкач, Н.И. Нетреба, А.В. Сорокин // Здоров'я жінки. - 2004. - № 2. - с. 145-150.

11. Спосіб лікування захворювань, які викликані TORCH-інфекціями / Патент України UA 31649 А (A61K 38/21, 35/48) / І.С. Марков / Заявка 13.10.1998 р., опубліковано 15.12.2000 р., бюл. № 7, 2000 р.