



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58748 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00
A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕЦИДИВУЮЧОЇ ГЕРПЕТИЧНОЇ ІНФЕКЦІЇ

1

(21) u2010111360

(22) 24.09.2010

(24) 26.04.2011

(46) 26.04.2011, Бюл.№ 8, 2011 р.

(72) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, СОЦЬКА ЯНА АНАТОЛІЇВНА, БИКАДОРОВ ВЛАДИЛЕН ІГОРОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

(73) ФРОЛОВ ВАЛЕРІЙ МИТРОФАНОВИЧ, СОЦЬКА ЯНА АНАТОЛІЇВНА, БИКАДОРОВ ВЛАДИЛЕН ІГОРОВИЧ, АНДРОСОВ ЄВГЕН ДМИТРОВИЧ

2

(57) 1. Спосіб лікування рецидивуючої герпетичної інфекції, що включає введення засобу рослинного походження флакозиду та препарату, що має протизапальну та інтерфероніндукуючу дію, який **відрізняється** тим, що як протизапальний та інтерфероніндукуючий препарат вводять циклоферон.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що циклоферон вводять внутрішньом'язово у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль, в подальшому ще 5-7 ін'єкцій через день, в залежності від досягнутого ефекту.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування рецидивуючих форм інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням у сучасних умовах захворюваності на герпетичну інфекцію (ГІ), частим розвитком її рецидивів, що потребує розробки раціональних способів лікування даної патології. Частий розвиток рецидивів ГІ пов'язують, попереду усього, з виникненням у хворих вторинних імунodefіцитних станів, тому в патогенетичному плані доцільно проводити корекцію імунного статусу таких пацієнтів.

Існує спосіб лікування рецидивуючої ГІ (РГІ) шляхом введення хворим противірусного препарату метисазону [Беляев Н.В. Лечение рецидивирующего генитального герпеса у мужчин метисазоном // Вестник дерматологии и венерологии. - 1980. - № 1. - с. 59-61].

Однак у частини хворих цей спосіб недостатньо ефективний і не забезпечує швидкого одужання. Крім того, введення метисазону протипоказано при наявності у хворих супутньої патології печінки та шлунково-кишкового тракту, яка, на жаль, у сучасних умовах досить часто зустрічається, особливо в умовах великих промислових регіонів, де відмічається екологічно несприятливе забруднення довкілля ксенобіотиками.

Відомий також спосіб лікування РГІ шляхом введення препарату противірусної дії ацикловіру (зовіраксу), який блокує синтез вірусної ДНК і тому попереджує подальшу реплікацію вірусу простого

герпесу (ВГПГ) [Хахалин Ф.И. Ацикловир в лечении острых и рецидивирующих герпесных заболеваний // Клин, фармакология и терапия. - 1995. - №4. - с. 78-81].

Але ацикловір при вживанні усередину всмоктується лише на 20 %. Крім того, при введенні ацикловіру нерідко виникають диспептичні розлади - нудота, блювання, а також головний біль та шкіряні алергічні реакції, підвищена стомленість, а у частини хворих - ураження печінки з підвищенням рівня білірубину та активності сироваткових амінотрансфераз, тобто розвиток токсичного медикаментозного гепатиту.

Запропоновано також використання валінового аналога ацикловіру - валацикловіру (комерційна назва - валтрекс) для лікування РГІ [Семенова Т.Б., Губанова Е.Н. Клиническая эффективность валтрекса в терапии генитального герпеса // Клиническая фармакология и терапия. - 1998. - № 1. - с. 77-80].

Цей спосіб краще попереднього, оскільки валтрекс добре всмоктується при вживанні всередину. Однак клінічний досвід показує, що при використанні даного способу лікування РГІ можуть відмічатися такі ж несприятливі побічні реакції, як при вживанні ацикловіру, оскільки обидва препарати дуже близькі за хімічною структурою.

Тому був розроблений спосіб лікування РГІ шляхом введення хворим противірусного препарату рибавіріну (віразолу), який гальмує синтез ДНК вірусів простого герпесу в клітинах [Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для вра-

(13) U
(11) 58748
(19) UA

чей. - 14-е изд. - Т.2. - М.: Новая Волна, 2000. - с. 333-334].

До недоліків цього способу відноситься те, що у частини хворих при вживанні рибавіріну виникає біль у шлунку, метеоризм, ураження печінки, що проявляється у вигляді порушення функціональних проб печінки (підвищення рівня білірубину, активності сироваткових амінотрансфераз тощо).

Відомий також спосіб лікування РГІ шляхом введення хворим препарату рослинного походження флакозиду усередину по 0,1-0,2 г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 5-10 днів поспіль [Фролов В.М., Фролов А.Ф., Шаповалова И.А. Оцінка ефективності препарату растительного происхождения флакозида при лечении рецидивирующих форм герпеса // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1998. - Вип. 6 (20). - с. 120-128].

Але флакозид не має значної протизапальної ефективності, тому у частини хворих тривало зберігаються місцеві запальні процеси на шкірі або слизових оболонках у тих ділянках, де локалізуються елементи герпетичного висипу.

Тому було запропоновано спосіб лікування РГІ шляхом додаткового введення вітчизняного препарату з протизапальною, знеболюючою (анальгезуючою), жарознижуючою та інтерфероніндукуючою дією - мефенамової кислоти [Деклараційний патент 63477 А. - Опубл. 15.01.2004. - Бюл. № 1]. Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих мефенамова кислота викликає диспепсичні явища з боку травного тракту, зокрема нудоту, печію у епігастрії, тяжкість у шлунку та в деяких випадках діарею. Крім того, введення мефенамової кислоти протипоказано при наявності пептичних виразок шлунку або дванадцятипалої кишки, або хронічного ерозивного гастродуоденіту. Тому відомий спосіб-прототип потребує подальшого удосконалення.

Задачею корисної моделі було удосконалення відомого способу лікування РГІ шляхом використання в якості протизапального та інтерфероніндукуючого препарату циклоферону.

Наша пропозиція щодо використання циклоферону при лікуванні РГІ базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах та потім підтвердженій у клініці закономірності, що циклоферон, на відміну від мефенамової кислоти, не викликає ніяких диспептичних явищ, оскільки він не володіє подразнюючою дією на слизову оболонку шлунково-

кишкового тракту. Крім того, циклоферон більш ефективний як імунорегуючий препарат ніж мефенамова кислота, та його введення не має протипоказів при наявності виразкових уражень шлунку та ДПК.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Хворому з рецидивом ГІ призначають введення флакозиду по 0,1-0,2 г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 7-10 днів поспіль і додатково циклоферон внутрішньом'язово у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл 1 раз на добу протягом 5 днів поспіль, в подальшому ще 5-7 ін'єкцій через день, в залежності від досягнутого ефекту.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих з РГІ - основна (62 особи) та група зіставлення (61 осіб), переважно молодого віку (18-32 років). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, локалізацією герпетичних уражень (шкіра носа - h. nasalis, червона облямівка губ - h. labialis, слизова оболонка роти - герпетичний стоматит; шкіра та слизова оболонка зовнішніх статевих органів - h. genitalis), тяжкістю клінічного перебігу рецидиву та загальною тривалістю захворювання на РГІ.

Хворі основної групи одержували лікування за допомогою комбінації флакозиду та циклоферону (відповідно до заявленого способу), хворі з групи зіставлення - флакозиду та мефенамової кислоти (відповідно до способу-прототипу). В обох групах відмічали тривалість збереження загальнотоксичного синдрому та місцевого герпетичного висипу, а потім - в періоді диспансерного нагляду - також частоту наступних рецидивів ГІ протягом 1 року після завершення лікування.

У результаті проведених клінічних досліджень було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування РГІ у хворих основної групи прискорюється термін ліквідації як симптомів загального токсикозу (слабкість, нездужання, пропасниця, головний біль, зниження апетиту та працездатності), так і місцевих уражень на шкірі або слизових оболонках, тобто елементів герпетичного висипу. З таблиці 1 видно, що тривалість збереження загальної слабкості у хворих основної групи (яка отримувала лікування рецидивів ГІ згідно заявленого способу) скорочувалася в середньому на $1,8 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), нездужання - на $1,9 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$), головного болю - на $2,6 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), зниження апетиту - на $2,7 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$), пропасниці - також на $2,8 \pm 0,3$ доби ($P < 0,05$), відносно групи зіставлення, яка отримувала лікування згідно до відомого способу-прототипу (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та існуючого способів лікування РГІ на клінічні показники ($M \pm m$).

Клінічні показники	Групи обстежених		Р
	основна (n=62)	зіставлення (n=61)	
Тривалість збереження (діб):			
загальної слабкості	3,2±0,3	5,0±0,2	<0,05
нездужання	3,3±0,2	5,2±0,3	<0,05
головного болю	2,3±0,2	4,9±0,2	<0,05
зниження апетиту	2,3±0,2	5,0±0,3	<0,05
пропасниці	2,8±0,2	5,6±0,2	<0,05
зниження працездатності	3,1±0,3	5,6±0,2	<0,05
герпетичного висипу на шкірі	3,8±0,2	5,9±0,4	<0,05
ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів	3,7±0,3	6,7±0,3	<0,05
Частота рецидивів ГІ за 1 рік диспансерного нагляду (абс. та %)	$\frac{4}{6,5 \pm 0,6}$	$\frac{15}{24,6 \pm 2,3}$	<0,01

Примітки: стовпчик Р відображає вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Отже, при використанні заявленого способу лікування РГІ, тривалість збереження симптомів загального токсикозу суттєво знижувалася. Тому тривалість зменшення працездатності скорочувалася у хворих з основної групи в середньому на 2,5±0,2 дні ($P<0,05$), відносно групи зіставлення.

У хворих основної групи суттєво зменшувалася також тривалість збереження герпетичного висипу на шкірі (h. labialis et nasalis) - в середньому на 2,1±0,2 дні відносно хворих групи зіставлення. У хворих з наявністю герпетичного висипу на слизових оболонках (при герпетичному стоматиті та генітальному герпесі) тривалість збереження герпетичного висипу (у вигляді ерозій на слизових оболонках) скорочувалася в середньому на 3,0±0,3 доби ($P<0,05$). Таким чином, отримані дані свідчать що використання заявленого способу лікування РГІ сприяє скороченню тривалості збереження місцевих уражень шкіри або слизових оболонок при рецидивах герпесу.

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування свідчило, що використання заявленого способу обумовлює суттєве скорочення частоти наступних рецидивів ГІ.

Дійсно, в основній групі, частота розвитку подальших рецидивів ГІ склала 6,5±0,6 %, в групі зіставлення - 24,6±2,3 %, тобто скорочувалася в середньому в 3,8 рази при використанні заявленого способу ($P<0,01$). Це свідчить про достатню ефективність заявленого способу, оскільки, крім прискорення одужання хворих, також вірогідно скорочується частота виникнення наступних рецидивів захворювання.

Нами також була вивчена динаміка деяких імунологічних показників в обох обстежених групах хворих, а саме - рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), який досліджувався методом преципітації в розчині поліетилен-гліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 дальтон, кількість загальної популяції Т-клітин (CD-3+), субпопуляції Т-хелперів/індукторів (CD4+), Т-супресорів/кілерів (CD-8+) у цитотоксичному тесті за допомогою специфічних моно-клональних антитіл. В обстежених хворих підраховували також імунорегуляторний індекс як співвідношення субпопуляцій Т-клітин з хелперною та супресорною активністю (CD4/CD8). Отримані при імунологічному обстеженні дані щодо вказаних показників узагальнені в таблиці 2.

Таблиця 2

Імунологічні показники у хворих на РГІ до початку лікування ($M \pm m$).

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		основна (n=62)	зіставлення (n=61)	
ЦІК, г/л	1,88±0,03	3,02±0,17***	2,87±0,15***	>0,1
CD3+, %	69,2±2,3	48,8±1,9**	49,8±1,7**	>0,1
CD4+, %	45,5±1,6	29,5±1,2***	30,1±1,3***	>0,1
CD8+, %	22,7±0,9	19,9±0,9	20,7±0,6	>0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	1,48±0,03**	1,45±0,04**	>0,1

Примітки: в табл. 2 та 3 вірогідність різниці стосовно норми: * - при $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$; стовпчик Р відображає вірогідність різниці між показниками в основній групі та групі зіставлення.

З таблиці 2 видно, що до початку лікування в обох групах були однотипові зсуви з боку імунологічних показників, а саме суттєве збільшення концентрацій ЦІК (в основній групі в середньому в 1,61 рази вище за норму, в групі зіставлення - в 1,53 рази), зниження кількості Т-лімфоцитів (в основній групі в середньому в 1,42 відносно норми, в групі зіставлення - в 1,39 рази), дефіцит циркулюючих Т-хелперів за рахунок зниження кількості клітин з фенотипом CD-4+ (в основній групі в се-

редньому в 1,54 відносно норми, в групі зіставлення - в 1,51 рази), зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 в основній групі в 1,35 рази відносно норми, у групі зіставлення - в 1,38 рази ($P < 0,05-0,01$). Таким чином, до початку лікування у обстежених хворих обох груп були чітко виражені ознаки вторинного імунодефіцитного стану, переважно за типом відносного супресорного варіанту вторинного імунодефіциту.

Таблиця 3

Імунологічні показники у хворих на РГІ після завершення лікування ($M \pm m$).

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		Р
		основна (n=62)	зіставлення (n=61)	
ЦІК, г/л	1,88±0,03	2,04±0,09	2,47±0,1*	<0,05
CD3+, %	69,2±2,3	67,5±1,7	56,5±1,5*	<0,05
CD4+, %	45,5±1,6	43,2±1,4	35,5±1,0*	<0,05
CD8+, %	22,7±0,9	21,2±0,7	20,9±0,8	>0,05
CD4/CD8	2,0±0,03	2,04±0,04	1,7±0,03**	<0,01

Під впливом заявленого способу лікування хворих з РГІ відмічалася чітка позитивна динаміка імунологічних показників, а саме - ліквідація Т-лімфопенії, збільшення кількості циркулюючих Т-хелперів (CD4+), нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (див. таблицю 3). З таблиці 3 видно, що у хворих, які лікувалися відповідно до заявленого способу, відмічена практично повна нормалізація вивчених імунних показників.

У групі зіставлення, яка отримувала лікування відповідно до відомого способу-прототипу, також відмічена позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак менше виражена. Тому мала місце вірогідна різниця показників імунітету у хворих основної групи та групи зіставлення. У цілому в групі зіставлення зберігається вірогідно нижчий рівень CD3+, CD4+ лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, вірогідне підвищення концентрації ЦІК відносно основної групи (таблиця 3).

Таким чином, заявлений спосіб лікування РГІ має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу. Використання заявленого способу сприяє прискоренню одужання хворих та вірогідно зменшує ймовірність подальшого розвитку рецидивів, що в клінічному плані сприятливо і покращує результати лікування.

Заявлений спосіб добре переноситься хворими, нами не було виявлено ніяких побічних ефектів від проведення лікування, алергічні реакції на вживання запропонованих препаратів були відсутні. Заявлений спосіб не потребує використання коштовних або дефіцитних ліків, доступний для хворих. Умовний економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 215 гривень на 1 хворого. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах амбулаторно-поліклінічної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1

Хворий С, робітник, 25 років, страждає на рецидивуючу форму ГІ геніталій протягом 5 останніх років. Герпетичний висип з'являється на шкірі статевого члена та слизовій оболонці уретри, одночасно відмічається підвищення температури, погіршення загального самопочуття. Рецидиви ГІ бувають 3-4 рази на рік, частіше восени на взимку. Останній рецидив ГІ почався 1 добу тому, коли підвищилася температура тіла до 37,5°C, з'явилася загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту та одночасно виник висип герпетичних елементів на шкірі статевого члена та слизовій оболонці уретри, що підтверджено при огляді хворого. Відмічено також збільшення та чутливість пахових лімфатичних вузлів, більше справа.

Встановлений діагноз: РГІ, рецидив генітального герпесу, середньотяжкий перебіг хвороби. Діагноз був підтверджений за допомогою ІФА виявленням специфічних антитіл до ВПГ II типу класу IgM.

Хворому було призначено лікування рецидиву ГІ згідно до заявленого способу, а саме флакозид по 0,1 г (1 таблетка) тричі на добу протягом 7 діб та додатково циклоферон внутрішньом'язово у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль, в подальшому ще 5 ін'єкцій препарату через день.

Під впливом лікування, що було призначено хворому відносно до заявленого способу, загальний стан та самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 2 доби, загальна слабкість, нездужання, головний біль зникли на початку третьої доби лікування, на 4 добу нормалізувалася працездатність. Елементи герпетичного висипу зникли на 3 добу від початку лікування. При імунологічному обстеженні до початку лікування відмічено підвищення концентрації ЦІК до 2,98 г/л, зниження кількості CD3+-клітин до 50 %, CD4+ (Т-хелперів) - до 31 % та коефіцієнту CD4/CD8 до 1,45 г/л. Після завершення лікування

РГІ згідно до заявленого способу, рівень ЦІК знизився до 2,05 г/л, кількість CD3+-клітин підвищилася до 64 %, CD4+-лімфоцитів - до 45 %, коефіцієнт CD4/CD8 - до 1,9 (тобто відмічалася його повна нормалізація).

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну рецидивів ГІ не було, стан хворого С. залишався задовільним.

Приклад 2

Хвора Ю., вихователь, 32 років, страждає на рецидивуючу форму ГІ протягом останніх 6 років, герпетичний висип, як правило, відмічається на червоній облямівці обох губ та на крилах носа. Рецидиви герпесу відмічаються від 3 до 6 раз на рік. Останній рецидив ГІ почався 2 дні тому (h. labialis et nasalis). Хвора скаржилася на загальну слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності, появу герпетичного висипу на шкірі крил носа та червоній облямівці губ. Був встановлений діагноз рецидиву ГІ, який підтверджений за допомогою ІФА виявленням у крові хворої специфічних антитіл до ВПГ І типу класу IgM.

Хворій було призначено лікування рецидиву ГІ згідно до заявленого способу, а саме флакозид по 0,2 г (2 таблетки) 3 рази на добу протягом 10 діб та додатково циклоферон вводять внутрішньом'язово у вигляді 12,5 % розчину по 2 мл 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль, в подальшому ще 7 ін'єкцій через день.

Під впливом лікування, що проводилося, загальний стан та самопочуття хворої суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 2 доби, на 3-ю добу від початку лікування зникли загальна слабкість, нездужання, нормалі-

зувався апетит, суттєво зменшилася вираженість герпетичного висипу. На 4 добу з початку лікування повністю нормалізувалося самопочуття хворої, її працездатність, повністю зникли елементи герпетичного висипу на крилах носа. На 5 добу з початку лікування відмічена епітелізація ерозій на червоній облямівці губ, хвора одужала.

До початку лікування у хворої при імунологічному обстеженні відмічено підвищення рівня ЦІК у крові (3,03 г/л), зменшення кількості CD3+-лімфоцитів (49 %), числа CD4+-клітин (31 %) та коефіцієнту CD4/CD8 (1,41). Повторне обстеження після завершення лікування згідно до заявленого способу, дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників - зниження вмісту ЦІК у сироватці крові до 2,01 г/л, підвищення кількості CD3+-лімфоцитів до 65 %, CD4+-клітин - до 44 %, нормалізацію коефіцієнту CD4/CD8 (2,0). Отже, під впливом заявленого способу лікування хворої Ю. відмічена чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення лікування дозволив встановити відсутність рецидивів ГІ.

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу (прототипу), сприяє прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії ГІ та зменшенню імунологічних показників, суттєво зменшує можливість розвитку подальших рецидивів ГІ. Слід ще раз підкреслити, що авторами корисної моделі не було відмічено жодного випадку небажаної побічної дії від призначення препаратів стосовно заявленого способу, та, поперед усього, циклоферону. Алергічні реакції на введення циклоферону та флакозиду були відсутні. Виходячи з вищевказаного, заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці для лікування хворих з РГІ.