



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84292** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/00**  
**A61K 35/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2013 06434**  
(22) Дата подання заявки: **24.05.2013**  
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **10.10.2013**  
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.10.2013, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):  
**Терьошин Вадим Олександрович (UA),**  
**Пересадін Микола Олександрович (UA),**  
**Баскаков Ігор Миколайович (UA),**  
**Остапущенко Олена Михайлівна (UA),**  
**Бреславець Лариса Іванівна (UA)**  
(73) Власник(и):  
**Терьошин Вадим Олександрович,**  
кв. Шевченка, 27, кв. 32, м. Луганськ, 91033 (UA),  
**Пересадін Микола Олександрович,**  
кв. Леваневського, 2, кв. 1, м. Луганськ, 91002 (UA),  
**Баскаков Ігор Миколайович,**  
кв. Холмогоровський, 16, м. Луганськ, 91003 (UA),  
**Остапущенко Олена Михайлівна,**  
вул. Фрунзе, 111, кв. 59, м. Луганськ, 91023 (UA),  
**Бреславець Лариса Іванівна,**  
вул. Оборонна, 2-а, кв. 101, м. Луганськ, 91033 (UA)

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З РЕЦИДИВНИМ ГЕРПЕСОМ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування хворих з рецидивним герпесом включає введення препарату протизапальної, анальгезуючої та інтерфероніндукуючої дії. Як препарат з протизапальною, анальгезуючою та інтерфероніндукуючою дією вводять нуклеїнат.

**UA 84292 U**



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних хвороб.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значним поширенням у сучасних умовах захворюваності на рецидивний герпес (РГ), що потребує розробки раціональних способів лікування даної патології.

Існує спосіб лікування хворих з РГ шляхом введення хворим протівірусного 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 супутньої патології печінки та шлунково-кишкового тракту, яка, на жаль, у сучасних умовах досить часто зустрічається у хворих, особливо в умовах великих промислових регіонів, де відмічається екологічно несприятливе забруднення довкілля ксенобіотиками (хімічно шкідливими речовинами).

Відомий також спосіб лікування хворих з РГ шляхом введення препарату протівірусної дії ацикловіру (зовіраксу), який блокує синтез вірусної ДНК і тому попереджує подальшу реплікацію вірусу простого герпесу (Хахалин Ф.И. Ацикловир в лечении острых и рецидивирующих герпесных заболеваний // Клиническая фармакология и терапия.-1995. - №4. - С. 78-81).

Однак, ацикловір при вживанні усередину всмоктується лише на 20 %. Крім того, при введенні ацикловіру у хворих 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 амінотрансфераз, тобто розвиток токсичного медикаментозного гепатиту.

Існує спосіб лікування хворих з РГ за допомогою використання валінового аналога ацикловіру - валацикловіру (комерційна назва - валтрекс) для лікування РГ (Семенова Т.Б., Губанова Е.Н. Клиническая эффективность валтрекса в терапии генитального герпеса // Клиническая фармакология и терапия.-1998. - № 1. - С. 77-80).

Валтрекс добре всмоктується при вживанні всередину, але цей спосіб також недостатньо ефективний, оскільки клінічний досвід показує, що при використанні даного способу лікування хворих з РГ можуть відмічатися такі ж несприятливі побічні реакції, як при вживанні ацикловіру, тому що обидва препарати дуже близькі за хімічною структурою.

Відомий також спосіб лікування хворих з РГ шляхом введення хворим протівірусного препарату рибавіріну (віразолу), який гальмує синтез ДНК вірусу простого герпесу в клітинах (Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей.-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 амінотрансфераз, тощо).

Відомий також спосіб лікування хворих з РГ шляхом введення препарату рослинного походження флакозиду усередину по 0,1-0,2 г (1-2 таблетки) 3 рази на добу протягом 5-10 діб поспіль (Фролов В.М., Фролов А.Ф., Шаповалова И.А. Оценка эффективности препарата растительного происхождения флакозида при лечении рецидивирующих форм герпеса // Проблемы экологической та медичної генетики і клінічної імунології: 36. наук, праць. - Київ; Луганськ; Харків, 1998. - Вин. 6 (20). - С. 120-128).

Але і цей спосіб недостатньо ефективний, тому що 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.

Був запропонований спосіб лікування хворих з РГ шляхом використання препарату протизапальної, анальгезуючої та інтерфероніндукуючої дії - мефенамової (мефенамінової) кислоти (Спосіб лікування рецидивів герпетичної інфекції - МПК<sup>7</sup> А 61 К 31/196, А 61 К 35/78 № заявки на винахід 2003043752 від 23.04.2003. - Позитивне рішення про видачу деклараційного патенту України від 27.10.2003. Вих. № 21834/а Український інститут промислової власності від 27.10.2003).

До недоліків цього способу належить те, що мефенамова кислота у частини хворих викликає диспептичні явища.

Тому був запропонований спосіб лікування хворих з РГ шляхом використання препарату протизапальної, анальгезивної та інтерфероніндукуючої дії амізону (Деклараційний патент на винахід №72402 А, МПК А61К 31/455 (2006.01), А61Р 31/22 (2006.01), опуб. 15.02.2005 р., бюл. №2).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих та вибраний як найближчий аналог. До недоліків аналога відноситься те, що у частини хворих імуномодуючий ефект був недостатній, внаслідок чого не відбувалося повної нормалізації показників системи інтерферону, що в клінічному плані виражалося тривалим перебігом захворювання, частими рецидивами. Тому потрібне удосконалення існуючого способу та підвищення його ефективності.

В основу корисної моделі поставлена задача підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих з РГ, скорочення терміну лікування, попередження розвитку подальших рецидивів та нормалізація імунних показників.

Поставлена задача вирішується шляхом введення як препарату протизапальної, анальгезивної та інтерфероніндукуючої дії нуклеїнату. Вказана пропозиція базується на встановленій в експериментальних умовах, а потім підтвердженій у клініці закономірності, яка полягає у тому, що при введенні нуклеїнату має місце імуномодуюча, протизапальна та інтерфероніндукуюча активність, яка перевищує ефект амізону.

Нуклеїнат - це фізіологічно активна сполука природного походження, яка є біологічно активним екстрактом дріжджової РНК, що виявляє виражену імуотропну активність. Нуклеїнат чинить позитивний вплив на всі ланки захисту організму від чужорідних агентів антигенної природи, підвищуючи знижені й знижуючи підвищені показники імунітету, тобто є істинним імуномодулятором. Мішенями для фармакологічної дії нуклеїнату вважають поперед усього клітини фагоцитарної системи й природні кілери. Нуклеїнат стимулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки цитокінів, а саме IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  й  $\alpha$ -інтерферону. Отже, важливою властивістю нуклеїнату є його здатність підсилювати активність системи фагоцитуючих макрофагів. При пригніченні гуморального імунітету нуклеїнат суттєво посилює активність антитілогенезу. Крім імуномодуючого ефекту, нуклеїнат характеризується також наявністю детоксикуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його корисним у комплексному лікуванні гострих і хронічних хвороб різного ґенезу.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином.

Хворому з РГ призначають як препарат протизапальної, анальгезивної та інтерфероніндукуючої дії - нуклеїнат усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 7-10 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

При розробці заявленого способу нами було обстежено дві групи хворих з РГ - основна (34 особи) та група зіставлення (31 особа), переважно молодого віку (16-30 років). Обидві групи були рандомізовані за віком, статтю хворих, локалізацією герпетичних уражень (шкіра носа - *h. nasalis*, червона облямівка губ - *h. labialis*, слизова оболонка рота - герпетичний стоматит; шкіра та слизова оболонка зовнішніх статевих органів - *h. genitalis*), тяжкістю клінічного перебігу РГ та загальною тривалістю захворювання.

Хворі основної групи одержували лікування за допомогою нуклеїнату (відповідно до заявленого способу), хворі з групи зіставлення - амізону (відповідно до способу-аналога). В обох групах відмічали тривалість збереження загальнотоксичного синдрому та місцевого герпетичного висипу, а потім - в періоді диспансерного нагляду - також частоту виникнення РГ протягом 1 року після завершення лікування.

У результаті проведених клінічних досліджень було встановлено, що при використанні заявленого способу лікування хворих з РГ в основній групі 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 (таблиця 1).

Таблиця 1

## Динаміка клінічних показників у хворих з РГ (M±m)

Клінічні показники	Групи обстежених		P
	основна (n=34)	зіставлення (n=31)	
Тривалість збереження (діб):			
нездужання	3,5±0,15	5,1±0,2	<0,05
загальної слабкості	3,3±0,2	4,8±0,1	<0,05
зниження працездатності	2,7±0,2	4,9±15	<0,05
зниження апетиту	2,6±0,12	4,5±0,3	<0,05
головного болю	1,9±0,15	4,2±0,2	<0,05
пропасниці	2,4±0,2	5,1±0,2	<0,05
герпетичного висипу на шкірі	3,6±0,2	5,3±0,3	<0,05
ерозій на слизових оболонках на місці герпетичних елементів	4,1±0,12	6,8±0,15	<0,05
Частота рецидивів ПІ за 1 рік диспансерного нагляду (абс. та %)	$\frac{3}{8,8 \pm 0,5}$	$\frac{6}{19,4 \pm 2,2}$	<0,01

З таблиці 1 видно, що тривалість збереження нездужання у хворих основної групи (яка отримувала лікування РГ стосовно заявленого способу) скорочувалася в середньому на 1,6±0,12 доби (P<0,05), загальної слабкості - на 1,5±0,1 доби (P<0,05), зниження апетиту - на 1,9±0,15 доби (P<0,05), головного болю - на 2,3±0,15 доби (P<0,05), пропасниці - на 2,7±0,2 доби (P<0,05), відносно групи зіставлення, яка отримувала лікування згідно до відомого способу-прототипу. Отже, при використанні заявленого способу лікування хворих з РГ тривалість збереження симптомів загального токсикозу суттєво знижувалася. Тому тривалість зменшення працездатності скорочувалася у хворих з основної групи в середньому на 2,1±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 1,7±0,15 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 2,7±0,2 доби (P<0,05). Таким чином, отримані дані свідчать що використання заявленого способу лікування хворих з РГ 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 виникнення РГ. Дійсно, в основній групі, частота розвитку подальших рецидивів РГ склала 8,8±0,5 %, в групі зіставлення - 19,4±2,2 %, тобто скорочувалася в середньому в 2,2 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 РГ.

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено наявність однотипових порушень інтерференового статусу крові (ІФС) у хворих обох досліджуваних груп - основної та зіставлення, які характеризувалися зниженням активності системи інтерферону (ІФН) в цілому (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ІФС крові у хворих з РГ до початку лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=34)	зіставлення (n=31)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	1,29±0,06**	1,38±0,05**	>0,1
α-ІФН, пг/мл	22,5±0,9	14,6±0,8 **	15,8±0,5**	>0,05
γ-ІФН, пг/мл	18,6±0,8	15,3±0,6**	16,5±0,5**	>0,05

До початку лікування у хворих з РГ в більшості випадків відмічалася пригнічення показників системи ІФН. Так, в основній групі активність сироваткового інтерферону (СІФ) була зниженою до (1,29±0,06) МО/мл при нормі (2,85±0,05) МО/мл, тобто в середньому в 2,2 рази ( $P < 0,001$ ), у пацієнтів групи зіставлення - до (1,38±0,05) МО/мл, тобто в 2,07 рази ( $P < 0,001$ ). Рівень α-ІФН у крові у 13 хворих (11,8 %) основної групи та у 6 пацієнтів (19,3 %) групи зіставлення до початку амбулаторного лікування був підвищений, у 6 пацієнтів (17,6 %) основної групи та 3 осіб (9,6 %) з групи зіставлення - в межах норми, у 24 хворих (70,6 %) основної групи та 22 пацієнтів (71 %) групи зіставлення - вірогідно зменшений. Сумарно у хворих з РГ основної групи рівень α-ІФН у сироватці крові був в середньому в 1,55 рази нижче норми ( $P < 0,05$ ) та дорівнював (14,6±0,8 пг/мл), а у пацієнтів групи зіставлення - був знижений стосовно норми в середньому в 1,43 рази ( $P < 0,05$ ) та складав (15,8±0,5 пг/мл). Концентрація γ-ІФН у крові була зниженою відносно норми у пацієнтів основної групи в середньому в 1,24 рази ( $P < 0,05$ ) та становила (15,3±0,6) пг/мл, у хворих групи зіставлення - в 1,15 рази та дорівнювала (16,5±0,5 пг/мл).

При проведенні імунологічного дослідження після завершення лікування встановлено, що у пацієнтів, які отримували лікування РГ відповідного до заявленого способу, відмічалася нормалізація вивчених показників системи ІФН (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ІФС крові у хворих з РГ після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		Основна (n=34)	зіставлення (n=31)	
СІФ, МО/мл	2,85±0,05	2,84±0,05	1,82±0,03*	<0,05
α-ІФН, пг/мл	22,5±0,9	22,4±0,3	18,3±0,5*	<0,05
γ-ІФН, пг/мл	18,6±0,8	18,2±0,1	16,8±0,3*	<0,05

Встановлено, що у пацієнтів основної групи активність СІФ, концентрація α- та γ-ІФН у крові складали відповідно (2,84±0,05) МО/мл, (22,4±0,3) пг/мл та (18,2±0,1) пг/мл ( $P > 0,05$ ). У хворих групи зіставлення в ході лікування активність СІФ підвищилася до (1,82±0,03) МО/мл, однак залишалася менш за норму у 1,57 рази ( $P < 0,05$ ), концентрація α-ІФН при повторному обстеженні складала (18,3±0,5) пг/мл, що було менш норми у 1,23 рази ( $P < 0,05$ ), рівень γ-ІФН залишався менш норми у 1,13 рази, складаючи (16,8±0,3) пг/мл ( $P = 0,05$ ). Отже, застосування нуклеїнату в терапії загострення РГ забезпечує відновлення показників ІФС.

Таким чином, заявлений спосіб лікування хворих з РГ має суттєві переваги відносно відомого способу-аналога. Використання заявленого способу сприяє прискоренню одужання хворих та вірогідно зменшує ймовірність подальшого розвитку рецидивів, що в клінічному плані 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 155 гривень на 1 хворого. Спосіб корисний і може бути використаний в умовах амбулаторно-поліклінічної практики.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Г., 22 роки, студентка, страждає на РГ геніталій протягом 5 останніх років. Герпетичний висип з'являється на статевих губах та слизовій оболонці вульви, одночасно відмічається підвищення температури, погіршення загального самопочуття. Виникнення РГ

бувають 3-4 рази на рік, частіше восени. Останнє загострення РГ почалося 1 добу тому, коли підвищилася температура тіла до 37,5 °С, з'явилася загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту та одночасно виник висип герпетичних елементів на шкірі статевих губ та слизовій оболонці вульви, що підтверджено при огляді хворої. Відмічено також збільшення та

5 чутливість пахових лімфатичних вузлів, більше зліва.

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

Хворій було призначено лікування РГ згідно до заявленого способу, а саме як препарату протизапальної, анальгезивної та інтерфероніндукуючої дії нуклеїнат усередину по 0,5 г (2

10 капсули) 2 рази на добу протягом 7 діб поспіль.

Під впливом лікування, що було призначено хворій відносно до заявленого способу, загальний стан та самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 2 доби, загальна слабкість, нездужання, головний біль зникли на початку четвертої доби лікування, на 4 добу нормалізувалася працездатність. Елементи герпетичного висипу зникли на

15 4 добу від початку лікування.

При імунологічному обстеженні до початку лікування відмічено, що СІФ склав 1,34 МО/мл, α-ІФН - 15,2 пг/мл, γ-ІФН - 15,8 пг/мл. Після завершення лікування згідно до заявленого способу, рівень СІФ підвищився до 2,87 МО/мл, α-ІФН - до 22,6 пг/мл, γ-ІФН - до 18,2 пг/мл.

Проведення диспансерного нагляду протягом 1 року після завершення лікування дозволило встановити, що протягом цього терміну РГ не було, стан хворої залишався задовільним.

20 Приклад 2.

Хворий Д., 29 років, програміст, страждає на РГ протягом останніх 6 років, герпетичний

висип, як правило, відмічається на червоній облямівці обох губ та на крилах носа. Рецидиви герпесу відмічаються від 3 до 5 раз на рік. Останнє загострення РГ почалося 4 дні тому (h. labialis et nasalis). Хворий скаржився на загальну слабкість, нездужання, помірний головний біль, зниження апетиту та працездатності, появу герпетичного висипу на червоній облямівці губ. Був встановлений діагноз РГ, який підтверджений за допомогою ІФА виявленням у крові хворої специфічних антитіл до ВПГ I типу класу IgM.

25

Хворому було призначено лікування рецидиву РГ згідно до заявленого способу, а саме як препарату протизапальної, анальгезивної та інтерфероніндукуючої дії нуклеїнат усередину по 0,5 г (2 капсули) 3 рази на добу протягом 10 діб поспіль.

30

Під впливом лікування, що проводилося, загальний стан та самопочуття хворого суттєво покращилися. Тривалість збереження пропасниці склала 3 доби, на 4-ю добу від початку лікування зникли загальна слабкість, нездужання, нормалізувався апетит, суттєво зменшилася вираженість герпетичного висипу. На 5 добу з початку лікування повністю нормалізувалося самопочуття хворого, підвищилася працездатність, відмічена епітелізація ерозій на червоній облямівці губ, хворий одужав.

35

При імунологічному обстеженні до початку лікування відмічено, що СІФ склав 1,23 МО/мл, α-ІФН - 13,9 пг/мл, γ-ІФН - 14,8 пг/мл. Після завершення лікування згідно до заявленого способу повторне обстеження дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників: підвищення СІФ до 2,80 МО/мл, α-ІФН - до 22,1 пг/мл, γ-ІФН - до 17,9 пг/мл.

40

Отже, під впливом заявленого способу лікування хворого Д. відмічена чітка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників. Диспансерний нагляд протягом 1 року після завершення лікування дозволив встановити відсутність РГ.

45

Таким чином, заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-аналога, сприяє прискоренню досягнення стійкої клінічної ремісії РГ та зменшенню імунологічних показників, суттєво зменшує можливість розвитку подальшого РГ. Виходячи з цього, заявлений спосіб можна рекомендувати для широкого використання в клінічній практиці для лікування хворих з РГ.

50

## ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування хворих з рецидивним герпесом, що включає введення препарату протизапальної, анальгезуючої та інтерфероніндукуючої дії, який **відрізняється** тим, що як

55

препарат з протизапальною, анальгезуючою та інтефероніндукуючою дією вводять нуклеїнат. 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що нуклеїнат вводять усередину по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 7-10 діб поспіль, у залежності від досягнутого ефекту.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601