

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **12511**

(13) **С1**

(46) **2009.10.30**

(51) МПК (2006)

A 61K 31/56

A 61K 38/21

(54)

СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

(21) Номер заявки: а 20070708

(22) 2007.06.11

(43) 2009.02.28

(71) Заявитель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Цыркунов Владимир Максимович; Лукашик Светлана Петровна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(56) RU 98119730 А, 2000.

EA 200300222 А1, 2003.

MD 2549 F1, 2004.

EA 007091 В1, 2006.

(57)

Способ лечения хронического гепатита С у больного с полным положительным ответом на монотерапию интерфероном- $\alpha 2$ в течение 6 месяцев, заключающийся в том, что в последующие 6 месяцев проводят комбинированную терапию, включающую введение интерферона- $\alpha 2$ внутримышечно по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю и урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в день.

Изобретение относится к области медицины, а именно к инфекционным болезням и может применяться в клинической практике для лечения больных хроническим гепатитом С.

Известны способы лечения хронического гепатита С, основанные на применении комбинированной терапии, включающей комплекс лечебных мероприятий, состоящий из этиотропных (препараты группы интерферона) и патогенетических (иммуномодуляторы, гепатопротекторы, глюкокортикостероиды) средств. Основными недостатками такой терапии является отсутствие (низкая частота) ремиссии, высокий процент развития обострений хронического процесса на фоне проводимой противовирусной терапии и рецидивов после отмены этиотропных препаратов, обусловленных персистенцией возбудителя в организме, его высокой изменчивостью, длительным воспалительным процессом в печени, в результате чего формируются и поддерживаются основные патогенетические механизмы, способствующие прогрессированию гепатита в цирроз: нарушение общего окислительно-восстановительного статуса клеточной системы, структуры и биосинтеза белков в гепатоцитах, развитие стеатоза, аутоиммунных поломок и апоптоза. Это и явилось поводом для создания предлагаемого изобретения.

Известен способ лечения хронического гепатита С, включающий одновременное назначение интерферона- $\alpha 2$, внутримышечно по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю и рибавирина (внутри, 10,6 мг/кг/день) в течение 48 недель [Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит С. - 2002. - С. 354-359].

Недостатками способа являются развитие частых побочных эффектов такой комбинации, низкая частота стойкой ремиссии, высокая частота рецидивов хронического гепатита

ВУ 12511 С1 2009.10.30

С в течение первого года после отмены терапии, отсутствие воздействия на основные патогенетические механизмы инфекции, высокая стоимость лечения.

Известен способ лечения хронического гепатита С в виде монотерапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10 мг/кг в день, после получения полного ответа на интерферонотерапию (нормализация уровня АлАТ, элиминация РНК HCV из крови по данным ПЦР) с целью поддержания ремиссии у больных ХГС [Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиций медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // CONSILIUM medicum. - 2003. - Т. 5. - № 6. - С. 318-322].

Недостатком метода является отсутствие влияния на последующую частоту развития рецидивов, так как за время длительной монотерапии интерфероном (9-12 месяцев) формируются дополнительные иммунопатоморфологические повреждения, способствующие рецидивам, в результате авторы не получили различий в группах больных, принимавших и не принимавших УДХК.

Наиболее близким к заявляемому является способ комбинированной терапии хронического гепатита С препаратами интерферона и УДХК, когда оба препарата назначаются одновременно в виде стартовой терапии: интерфероны - внутримышечно по 3-6 млн. ЕД 3 раза в неделю, УДХК внутрь, 10 мг/кг в день, длительность лечения - 6-12 мес. [Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиций медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // CONSILIUM medicum. - 2003. - Т. 5. - № 6. - С. 318-322].

Недостатками способа является то, что такая терапия не увеличивает частоту элиминации вируса гепатита С, а назначение УДХК преследует цель устранения холестаза, проявления которого у больных хроническим гепатитом С минимальны.

Задача изобретения - достижение устойчивого ответа, снижение частоты рецидивов хронического гепатита С.

Поставленная задача решается путем проведения больным хроническим гепатитом С с полным положительным ответом на монотерапию интерфероном- $\alpha 2$ в течение 6 месяцев в последующие 6 месяцев комбинированной терапии, включающей введение интерферона- $\alpha 2$ внутримышечно по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю и урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в день.

Предложенная схема комбинированной терапии с введением препаратов в строго установленные интервалы патогенетически обоснована, так как УДХК назначается после первоначальной элиминации возбудителя из крови (положительный вирусологический ответ) и получения положительного предварительного противовоспалительного эффекта (морфологического и биохимического) под действием интерферона.

Применяемая комбинация препаратов преследует цель устранять при продолжающемся этиотропном воздействии интерферона на возбудитель, сохраняющиеся патогенетические нарушения за счет пролонгирования инфекционного процесса (персистенция возбудителя в гепатоцитах), а также воздействовать УДХК на возникающие в процессе монотерапии интерфероном дополнительные иммунопатоморфологические нарушения в печени, тем самым обеспечивать антиапоптотический, иммуномодулирующий, противоаутоиммунный и другие эффекты, включая конечный результат - получение более устойчивой и длительной ремиссии и снижение частоты рецидивов.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения. С этой целью на базе УЗ "ГОИКБ" обследовано и пролечено 6 больных хроническим гепатитом С с этиологически, биохимически и морфологически верифицированным хроническим гепатитом С: РНК HCV в крови по данным ПЦР, повышением активности процесса в печени по данным АлАТ и ГИСА [Серов В.В., Севергина Л.О. и др., 1996]. Возраст пациентов от 17 до 26 лет, все мужчины. Больные с наркозависимостью, токсическими (алкогольными) и другими невирусными поражениями печени в группу не включались. Сопутствующей пато-

ВУ 12511 С1 2009.10.30

логии и вредных привычек (употребление алкоголя и наркотических веществ), способных влиять на функциональное состояние печени, у наблюдаемых не было.

Лечение проводили по следующей схеме: этиологически верифицировали диагноз хронического гепатита С; на первоначальном этапе вводили интерферон- $\alpha 2$ внутримышечно по 3 млн. ЕД 3 раза в неделю до достижения полного ответа в течение 6 мес.; через 6 мес. после получения полного положительного ответа (нормализация уровня АлАТ, элиминация РНК HCV из крови по данным ПЦР) дополнительно к интерферону- $\alpha 2$ включали УДХК в дозе 10 мг/кг в день, курсом до 6 мес.

Базовым этиотропным препаратом выбран интерферон- $\alpha 2$. У исследованных больных достигнута 100 % эффективность. Преимущественные эффекты интерферона - противовирусное и иммуномодулирующее. В качестве патогенетического средства сопровождения использовали УДХК.

Контроль терапии проводился комплексно: до начала лечения и после его завершения выполнялась пункционная биопсия печени, каждые 3 мес. терапии проводилось биохимическое исследование крови, ПЦР, 3 раза морфологическое исследование биоптата. В течение 2 лет после окончания лечения через каждые 6 мес. исследовался биохимический анализ крови, выполнялась ПЦР для определения РНК HCV в крови больных.

Результат: у 6 больных с хроническим гепатитом С через 6 мес. терапии интерфероном- $\alpha 2$ в крови наблюдалось снижение активности процесса: нормализовался уровень АлАТ, в крови отсутствовала РНК HCV. Через 6 мес. комбинированного лечения препаратом интерферона- $\alpha 2$ и УДХК сохранился нормальный уровень АлАТ, в крови отсутствовала РНК HCV, индекс гистологической активности процесса по морфологическим данным снизился до минимально низких показателей. Клинические проявления заболевания не наблюдались ни у одного из исследуемых больных. Переносимость терапии была хорошей, побочные эффекты от применения препаратов не наблюдались.

В результате лечения больных получен эффект, который выразился в следующих клинико-лабораторных результатах: завершённый курс лечения предложенным способом - 6 больных; положительный клинический эффект - 6 больных: улучшение самочувствия; отсутствие РНК возбудителя на протяжении всего периода терапии; отсутствие обострения процесса и рецидивов болезни у 6 больных в течение 2 лет после отмены лечения; отсутствие необходимости проведения повторных курсов терапии в течение периода наблюдения; достижение санации от возбудителя и благоприятной эпидемической обстановки распространения инфекции.

Таким образом, способ лечения хронического гепатита С, предусматривающий проведение комбинированного лечения, включающего назначение интерферона- $\alpha 2$ и УДХК по оригинальной схеме введения препаратов, обоснован в связи с достижением элиминации возбудителя, получением стойкого клинического ответа, снижением частоты обострений и отсутствием рецидивов у пролеченных больных, преимуществами перед монотерапией интерферонами и УДХК, перед назначением УДХК в комбинацию к интерферону- $\alpha 2$ без получения предварительного положительного противовирусного эффекта последнего.

Преимуществом предложенного способа является доступность, простота выполнения, возможность контроля эффективности лечения.

Предлагаемый способ лечения хронического гепатита С является эффективным способом терапии и может быть использован в специализированных лечебных учреждениях, на базе которых осуществляется диспансеризация и лечение больных хроническим гепатитом С.