

УДК 616.-006.5-02:576.858.15

**Щербакова Ю.В.**

## **ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ІМІКВІМОДУ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОКІНЦЕВИХ КОНДИЛОМ**

Державна установа «Інститут дерматології та венерології НАМН»

*У статті представлені дані дослідження застосування засобу зовнішньої терапії - модифікатора імунної відповіді Іміквімоду в терапії гострокінцевих кондилом у пацієнтів з ВІЛ-позитивним статусом. Результати проведеного дослідження доводять високу терапевтичну ефективність застосування крему, що містить Іміквімод 5%, при лікуванні зовнішніх аногенітальних кондилом як у чоловіків, так і у жінок. Іміквімод-крем в якості монотерапії ефективніший за абляційні методи лікування. Це проявляється у значному відсотку випадків у відсутності рецидивів гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації, зменшенні частоти рецидивування та кількості елементів, в збільшенні міжрецидивного періоду після успішно проведеного лікування. Також Іміквімод-крем може застосовуватися пацієнтом самостійно, з проходженням періодичного контролю ефективності лікування лікарем та відсутності побічних явищ.*

Ключові слова: вірус папіломи людини, гострокінцеві кондиломи, лікування, модифікатор імунної відповіді, зовнішній засіб Іміквімод 5% крем.

*Дослідження виконувалося в рамках НДР «Вивчити особливості інфекцій, що передаються статевим шляхом, в групах населення, уразливих щодо зараження ВІЛ, та розробити стандарти надання допомоги» (2014-2016), № держреєстрації 0114U001385.*

Інфекції, що викликані вірусом папіломи людини (ВПЛ), відносяться до найбільш розповсюджених в світі інфекційних захворювань. При цьому вони охоплюють всі шари суспільства, але найбільш поширені серед осіб, що належать до уразливих груп населення щодо зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та ВІЛ (які часто змінюють статевих партнерів, вживають психоактивні речовини, тощо). За даними спостережень, розповсюдженість ВПЛ-інфекції серед населення варіює від 4% до 35% та безпосередньо залежить від кількості статевих партнерів [4, 12].

Папіломавірусна інфекція (ПВІ) слизової та перехідної частини епітелію є найпоширенішою ІПСШ, і зустрічається вдвічі частіше, ніж генітальний герпес. ПВІ генітальній має тенденцію до постійного зростання і становить на сьогодні серйозну проблему для здоров'я населення, особливо з огляду на онкогенну роль окремих типів ВПЛ слизових (16 і 18) у розвитку раку шийки матки й, можливо, карциноми слизової анального отвору [1-5].

За даними спостережень, гострокінцеві кондиломи зустрічаються приблизно у 1% сексуально-активного населення США, на їх частку також доводиться 25% всіх діагнозів, встановлених в клініках сечостатевої медицини Великої Британії. За даними епідеміологічних досліджень, середній вік тих, хто хворіє на кондиломи, в Європі становить 31 рік, віковий «розкид» складає від 2 до 68 років з піком захворюваності у віці 20-24 роки [12, 16].

Іміквімод застосовувався у ВІЛ-позитивних пацієнтів в лікуванні інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з ВПЛ-інфекцією, інших клінічних проявів ВПЛ. За даними спостережень, маніфестні форми ВПЛ-інфекції є однією з найчастіших причин звернення ВІЛ-інфікованих пацієнтів до дерматовенеролога, що становить більше 55% від випадків звернення [6-8, 16, 17].

Незважаючи на велику кількість рекоменда-

цій з лікування ПВІ, вони здебільшого носять загальний характер, і не завжди можуть застосовуватися в повсякденній практиці [11, 12, 16, 17].

В лікуванні уражень шкіри та слизових, що викликані ВПЛ, використовується хіміотерапевтичний засіб для місцевого застосування 5% крем Іміквімоду. Цей метод терапії відноситься до методів так званої «першої лінії», коли топічне лікування може проводитись пацієнтом під контролем лікаря. Препарат рекомендований до застосування в лікуванні гострокінцевих кондилом міжнародними керівництвами (Європейське керівництво з лікування ІПСШ (IUSTI); American Medical Association Consensus Conference (консенсус американської медичної асоціації), ECHPV (Європейський Курс з HPV- асоційованої патології); Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, CDC (Керівництво з лікування ІПСШ Центра з контролю та попередження захворювань), Керівництво з лікування бородавок Британської асоціації дерматологів [6, 11, 16].

Іміквімод – модифікатор імунної відповіді. Засобу не притаманна пряма антивірусна активність. Іміквімод стимулює як вроджений так і набутий імунітет. На реакції вродженого імунітету вплив відбувається шляхом активації Toll-подібних рецепторів, що експресовані моноцитами, макрофагами і дендритними клітинами, яка індукує продукцію цитокінів та хемокінів, залучених до реакції вродженого імунітету. Продукуються цитокіни: IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , інтерлейкіни (IL-1, -5, -6, -8, -10, -12) та хемокіни: GM-CSF, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1b, MCP-1, відбувається стимуляція активності природних кілерів (NK-клітин) [9, 10, 13, 14]. Також Іміквімод впливає на клітинний імунітет. Підсилює міграцію клітин Лангерганса в регіонарні лімфатичні вузли, що посилює презентацію антигенів Т-клітинам. Цитокіни (такі як IL-12 і TNF) стимулюють секрецію IFN- $\gamma$  NK-клітинами та Т-лімфоцитами. При гістологічному дослідженні біоптатів шкіри при лікуванні Імікві-

модом спостерігається лімфоцитарна інфільтрація. Завдяки стимуляції вродженого імунітету отримується швидка, неспецифічна відповідь, яка приводить до регресії симптомів. А завдяки впливу на адаптивний клітинний імунітет спостерігається повільна, специфічна відповідь, що приводить до ремісії [14, 15].

### Мета дослідження

Вивчення ефективності терапії кремом Іміквімод 5% гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації у ВІЛ-позитивних осіб

### Матеріали та методи дослідження

В дослідження було включено 40 пацієнтів з гострокінцевими кондиломами аногенітальної локалізації. Проводилося обстеження пацієнтів на наявність ІПСШ (сифіліс, трихомоноз, хламідіоз, гонорея, ВІЛ, гепатити, герпес, ВЕБ, ЦМВ тощо). Також проводилося мотиваційне консультування пацієнтів з метою визначення ризикованої статевої поведінки та зниження ризиків повторного інфікування.

Пацієнти з гострокінцевими кондиломами з ВІЛ-позитивним статусом належали до наступних груп ризику. Споживачі ін'єкційних наркотиків склали 30%, особи, що проходили обстеження як статеві партнери ВІЛ-інфікованих - 35%, – чоловіки, що мають секс з чоловіками – 25%, робітники комерційного сексу – 10%.

Пацієнти були розподілені на дві групи по 20 осіб. До групи I увійшли ВІЛ-позитивні пацієнти з ВПЛ, які отримували в якості монотерапії крем, що містив Іміквімод 5%. Іміквімод-крем в пакетиках для одноразового застосування пацієнти застосовували 3 рази на тиждень, наносили на кондиломи увечері за 8 годин (+/- 2 години) перед сном, а на наступний ранок ділянку нанесення очищували водою і милом. Лікування тривало до повного регресу клінічних проявів (зникнення кондилом), але не довше 8 тижнів.

До групи II (група порівняння) увійшли ВІЛ-позитивні пацієнти з гострокінцевими кондиломами, в лікуванні яких застосовували методи абляційної терапії (кріодеструкція, електродеструкція).

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були:

- письмова інформована згода пацієнта на участь в дослідженні;
- пацієнти чоловічої і жіночої статі;
- вік - від 18 років;
- наявність зовнішніх гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації;
- максимальна висота одного елемента 1 см;
- максимальна площа ураження 20 см<sup>2</sup>;
- здатність пацієнта до адекватного співробітництва в процесі дослідження;
- відсутність уражень шкіри (подразнення, порушення цілісності, тощо) на ділянках нанесення препарату.

Критеріями виключення визначено:

1. гіперчутливість до компонентів препарату;
2. терапія засобом крем Іміквімод 5% в попередні 6 місяців;
3. внутрішня локалізація гострокінцевих кондилом аногенітальної локалізації (уретра, піхва, шийка матки, анус);
4. наявність патологічних станів: Бовеноїдний папулез, запальні ураження шкіри аногенітальної ділянки, аутоімунні захворювання, онкологічні процеси, трансплантація органів в анамнезі;
5. вагітність та період годування;
6. вік до 18 років.

### Результати та обговорення

Протягом лікування пацієнтів із гострокінцевими кондиломами проводилося їх клінічне спостереження. Оцінку ефективності проведеної терапії в обох групах проводили через 1 та 3 місяці після лікування. Реєстрація побічних проявів при застосуванні методів терапії проводилася в обох групах. Безпека застосування крему Іміквімод проводилася на кожному візиті шляхом оцінки місцевих шкірних реакцій (еритема, набряк, ерозії, свербіж, печіння, біль) за шкалою від 0 до 3 (0 = ні, 1 = незначна, 2 = помірна, 3 = виражена). Спостереження проводили протягом 8 тижнів із визначенням зміни кількості клінічних проявів захворювання на фоні лікування (на 20, 30, 50, 70, 100 %). Основним параметром ефективності лікування була відсутність гострокінцевих кондилом протягом всього періоду спостереження.

В результаті обстеження пацієнтів не було виявлено жодного випадку сифілісу, уреоплазмової інфекції, гонореї, гепатиту В. Кандидоз, гепатит С виявлені у 35% обстежених, герпес - у 30%, хламідіоз – в 25% випадків.

До вірусу Епштейна-Барр виявилися позитивними близько 50% обстежених (Ig G - 45 %, Ig M - 5,0 %). До ЦМВ позитивні майже 90% пацієнтів, в тому числі позитивний Ig G виявлено у 90% обстежених, Ig M – у 5%. До токсоплазму виявилися позитивними (Ig G) 40% обстежених.

Всі пацієнти отримували лікування ІПСШ відповідно до встановленого діагнозу, а також антиретровірусну терапію.

Локалізація гострокінцевих кондилом у пацієнтів була наступна. На статевих губах у жінок висипи спостерігалися у 25% обстежених, біля входу в піхву - у 20%, на голівці статевого члена - у 45%, на стовбурі статевого члена - у 40%, в лобковій зоні - у 10%, в періанальній ділянці - у 25% пацієнтів.

Лікування раніше проводилося у 20% осіб з групи I та 30% пацієнтів з групи II.

Всім пацієнтам було рекомендовано консультування фахівцем статевих партнерів з метою виявлення ІПСШ, а також утримування від статевих контактів протягом лікування.

В групі I при застосуванні крему Іміквімод в лікуванні гострокінцевих кондилом регрес висипань спостерігався протягом 3 тижнів у 10% па-

цієнтів, через місяць – ще у 5%. Більшість пацієнтів (85%) застосовувала Іміквімод-крем протягом 8 тижнів.

Препарат пацієнти наносили самостійно. Пацієнти відзначали, що спочатку зникали невеликі поодинокі конділоми, які нещодавно з'явилися. Застарілі та зливні виспи потребували більш тривалого застосування Іміквімоду.

Більшість пацієнтів (85%) відзначали добру переносимість Іміквімоду. В 15% випадків відзначалося виникнення місцевих реакцій незначної або помірної інтенсивності в області нанесення препарату у вигляді гіперемії та набряку. У 5% пацієнтів після зменшення кількості препарату (нанесення крему тонкішим шаром) засобу, що використовувався, побічні явища зникли. Ще у 10% пацієнтів зазначені небажані ефекти пройшли після збільшення тривалості на 1 день паузи між датами застосування препарату. Жодного разу не вважалася за необхідне відміна Іміквімоду.

Зникнення аногенітальних конділом при місцевому застосуванні Іміквімоду спостерігалось через 3-8 тижнів. В 15% випадків у осіб, які мали поширені висипи з тривалістю конділоматозу близько 1 року, повного регресу висипань не було відзначено, але кількість елементів зменшилася приблизно на 70%. Один пацієнт через тиждень самостійно за особистим бажанням перервав лікування та був виключений з дослідження.

Відсутність рецидивів гострокінцевих конділом після терапії Іміквімод-кремом через 1 місяць спостерігалася у 80% пацієнтів, через 3 місяці - у 70% осіб, що перебували під спостереженням в групі I.

В групі II після криодеструкції або електроексцизії відчуття печії, поява набряків та ерозій відзначалися у 40% пацієнтів. Для проведення криодеструкції конділом та електрокоагуляції необхідно було 3-4 візити до лікаря з інтервалами 10-14 днів. Деякі пацієнти скаржилися на дискомфорт та болісність під час проведення процедури деструкції.

Клінічна ефективність застосування абляційних методів терапії в групі II відзначена у 65% пацієнтів. Зникнення аногенітальних конділом спостерігалось після 2-4 процедур. Але в даній групі відзначалося більш часте рецидивування. У 20% пацієнтів рецидиви спостерігалися вже через 2 тижні після деструкції конділом. Відсутність рецидивів гострокінцевих конділом через 1 місяць серед пацієнтів групи II спостерігалася у 55% пацієнтів, через 3 місяці - у 45% осіб.

### **Висновки**

Результати проведеного дослідження доводять високу терапевтичну ефективність застосування крему, що містить Іміквімод 5%, при лікуванні зовнішніх аногенітальних конділом як у чоловіків, так і у жінок.

Іміквімод-крем в якості монотерапії ефектив-

ніший за абляційні методи лікування. Це проявляється у значному відсотку випадків у відсутності рецидивів гострокінцевих конділом аногенітальної локалізації, зменшенні частоти рецидивування та кількості елементів, в збільшенні міжрецидивного періоду після успішно проведеного лікування.

Також Іміквімод-крем може застосовуватися пацієнтом самостійно, з проходженням періодичного контролю ефективності лікування лікарем та відсутності побічних явищ.

### **Література**

1. Волошина Н.Н. Предраковые заболевания шейки матки: диагностика, лечение, профилактика: метод. рекомендации / Н.Н. Волошина, Н.А. Волошина. – Запорожье, 2005. – 32 с.
2. Запорожан В.М. Генитальна папіломавірусна інфекція у жінок / В.М. Запорожан, Н.М. Рожковська, О.В. Шевчук // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 119–121.
3. Шперлинг Н.В. Клинико-иммунологическое обоснование тактики ведения больных с папилломавирусной инфекцией гениталий / Н.В. Шперлинг, А.В. Зуев, А.И. Венгеровский, И.А. Шперлинг // Клини. дерматология и венерология. – 2008. – № 5. – С. 22–25.
4. Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков.: Факт, 2007. – 792 с.
5. Нагорный А.Е. Современная терапия папилломавирусной инфекции половых органов у мужчин и женщин / А.Е. Нагорный, Е.Ю. Гурженко // Репродуктив. здоровье женщины. – 2008. – № 5. – С. 194–197.
6. Sterling J.C. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014 / J.C. Sterling, S. Gibbs, S.S. Haque Hussain [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2014. – № 171 (4). – P. 696–712.
7. Brown A.J. Uncircumcised men at risk for HPV infection of glans penis / A. J. Brown // J.Infect.Dis. – 2008. – № 197. – P. 783–784.
8. Malejczyk M. Circulating soluble tumour necrosis factor receptors in patients with epidermodysplasia verruciformis as compared to patients with cutaneous tumours in the general population / M. Malejczyk, J. Jozwiak, S. Jablonska [et al.] // Oncol. Rep. – 2005. – Vol.13, № 1. – P. 151–155.
9. Vexiau D. Efficacite et tolerance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condylomes acuminés externes: resultants d'un suivi a 6 mois / D.Vexiau, D.Decuyper, D.Moyse [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol. 132. – P. 845–851.
10. Garland S.M. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts – results on an open-label, multicentre phase IIIB trial / S.M. Garland, J.W. Sellors, A. Wikstrom [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 722–729.
11. Aubin F. Infection a papillomavirus humains / F.Aubin, J.–L.Pretet, C.Mouglin [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134. – P. 94–99.
12. Krogh G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts / G.Krogh // Sex.Transm.Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 162–168.
13. Struijk L. Markers of cutaneous humanpapillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma / L. Struijk, L. Hall, E. Meijden [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006. – Vol.15, № 3. – P. 529–535.
14. Hober D. Mecanismes de l'activite antivirale indirecte de l'imiquimod / D. Hober, L. Ajram, W. Chehadeh [et al.] // Ann. Biol.Clinique. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 155–162.
15. Meykadeh N. Topical immunomodulators in dermatology / N. Meykaden, U.R. Hengge // Hautarzt. – 2003. – Vol.5 4, № 7. – P. 641–661.
16. Fenton K.F. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamidia trachomatis infection / K.F. Fenton, C. Korovessis, A.M. Johnson [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P. 1851–1854.
17. Snoeck R. Papillomavirus and treatment / R. Snoeck // Antiviral. Res. – 2006. – № 71. – P. 181–191.

### **References**

1. Voloshina N.N. Predrakovye zabojevanija shejki matki: diagnostika, lechenie, profilaktika: metod. rekomendacii / N.N. Voloshina, N.A. Voloshina. – Zaporozh'e, 2005. – 32 s.
2. Zaporozhan V.M. Genital'na papilomavirusna infekcija u zhinok / V.M. Zaporozhan, N.M. Rozhkovs'ka, O.V. Shevchuk // Peditrija, akusherstvo, ginekologija. – 2006. – № 6. – S. 119–121.

3. Shperling N.V. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie taktiki vedenija bol'nyh s papillomavirusnoj infekciej genitalij / N.V. Shperling, A.V. Zuev, A.I. Vengerovskij, I.A. Shperling // Klin. dermatologija i venerologija. – 2008. – № 5. – S. 22–25.
4. Mavrov I.I. Osnovy diagnostiki i lechenija v dermatologii i venerologii / I.I. Mavrov, L.A. Bolotnaja, I.M. Serbina. – Har'kov.: Fakt, 2007. – 792 s.
5. Nagornyj A.E. Sovremennaja terapija papillomavirusnoj infekcii polovyh organov u muzhchin i zhenshhin / A.E. Nagornyj, E.Ju. Gurzhenko // Reproduktiv. zdorov'e zhenshhiny. – 2008. – № 5. – S. 194–197.
6. Sterling J.C. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts 2014 / J.C. Sterling, S. Gibbs, S.S. Haque Hussain [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2014. – № 171 (4). – P. 696–712.
7. Brown A.J. Uncircumcised men at risk for HPV infection of glans penis / A. J. Brown // J.Infect.Dis. – 2008. – № 197. – P. 783–784.
8. Malejczyk M. Circulating soluble tumour necrosis factor receptors in patients with epidermodysplasia verruciformis as compared to patients with cutaneous tumours in the general population / M. Malejczyk, J. Jozwiak, S. Jablonska [et al.] // Oncol. Rep. – 2005. – Vol.13, № 1. – P. 151–155.
9. Vexiau D. Efficacite et tolerance de l'imiquimod crème 5% dans le traitement des condyloles acuminés externes: resultants d'un suivi a 6 mois / D.Vexiau, D.Decuyperre, D.Moyse [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2005. – Vol. 132. – P. 845–851.
10. Garland S.M. Imiquimod 5% cream is a safe and effective self-applied treatment for anogenital warts – results on an open-label, multicentre phase IIIB trial / S.M. Garland, J.W. Sellors, A. Wikstrom [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2001. – Vol. 12. – P. 722–729.
11. Aubin F. Infection a papillomavirus humains / F.Aubin, J.-L.Pretet, C.Mougin [et al.] // Ann. Dermatol. Venereol. – 2007. – Vol. 134. – P. 94–99.
12. Krogh G. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts / G.Krogh // Sex.Transm.Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 162–168.
13. Struijk L. Markers of cutaneous humanpapillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma / L. Struijk, L. Hall, E. Meijden [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2006. – Vol.15, № 3. – P. 529–535.
14. Hober D. Mecanismes de l'activite antivirale indirecte de l'imiquimod / D. Hober, L. Ajram, W. Chehadeh [et al.] // Ann. Biol.Clinique. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 155–162.
15. Meykadeh N. Topical immunomodulators in dermatology / N. Meykaden, U.R. Hengge // Hautarzt. – 2003. – Vol.5 4, № 7. – P. 641–661.
16. Fenton K.F. Sexual behaviour in Britain: reported sexually transmitted infections and prevalent genital Chlamidia trachomatis infection / K.F. Fenton, C. Korovessis, A.M. Johnson [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol.358. – P. 1851–1854.
17. Snoeck R. Papillomavirus and treatment / R. Snoeck // Antiviral. Res. – 2006. – № 71. – P. 181–191.

### Реферат

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИМИКВИМОДА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОКОНЕЧНЫХ КОНДИЛЛОМ

Щербакowa Ю.В.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, остроконечные кондиломы, лечение, модификатор иммунного ответа, наружное средство Имиквимод 5% крем.

В статье представлено данные исследования применения средства наружной терапии - модификатора иммунного ответа имиквимод в терапии остроконечных кондилом у пациентов с ВИЧ-положительным статусом. Результаты проведенного исследования доказывают высокую терапевтическую эффективность применения крема, содержащего имиквимод 5%, при лечении наружных аногенитальных кондилом как у мужчин, так и у женщин. Имиквимод-крем в качестве монотерапии эффективнее абляционных методов лечения. Это проявляется в значительном проценте случаев в отсутствии рецидивов остроконечных кондилом аногенитальной локализации, уменьшении частоты рецидивирования, количества элементов, в увеличении межрецидивного периода после успешно проведенного лечения. Также Имиквимод-крем может применяться пациентом самостоятельно, с прохождением периодического контроля эффективности лечения врачом и отсутствия побочных явлений.

### Summary

#### EFFECTIVENESS OF IMIQUIMOD APPLICATION IN THERAPY OF POINTED CONDYLOMAS

Shcherbakova Yu.V.

Key words: human papilloma virus, pointed condyloma, immune response modifier, topical agent imiquimod 5% cream.

This article describes the data on applying an immune response modifier Imiquimod as a topical agent in the therapy of pointed condylomas in HIV-positive patients. The results of the study show high therapeutic efficacy of application of a cream containing 5% of imiquimod in both males and females. Imiquimod cream as monotherapy is more effective than ablative methods of therapy. This is reflected by significant percentage of cases when the recurrence of pointed condylomas of genital localization was not registered, by the reduced frequency of their recurrence and by increased interrecurrent period following successful treatment. Imiquimod cream can also be used by the patients as a self-treatment remedy, with the periodic monitoring of the effectiveness of treatment by the doctors in case of the absence of side effects.