



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32756 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/14МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХЛАМІДІЙНО-ГЕРПЕТИЧНОГО ЦИСТИТУ

1

2

(21) u200801196

(22) 31.01.2008

(24) 26.05.2008

(46) 26.05.2008, Бюл. № 10, 2008 р.

(72) ВОРОПАЙ АНДРІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA, МІЗІН  
ВАСИЛІЙ ВАСИЛЬОВИЧ, UA, КУЧМА ІРИНА  
ЮРІІВНА, UA(73) ВОРОПАЙ АНДРІЙ ЮРІЙОВИЧ, UA,  
ІНСТИТУТ МІКРОБІОЛОГІЇ І ІМУНОЛОГІЇ ІМ. І.І.  
МЕЧНИКОВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК  
УКРАЇНИ, UA

(57) 1. Спосіб лікування хламідійно-герпетичного циститу, що передбачає проведення специфічної антихламідійної, антигерпесвірусної, симптоматичної та імунотропної терапії, який відрізняється тим, що додатково шляхом внутрішньоміхурових інстиляцій 1 раз на дві доби пацієнту вводять препарат Декасан® у розведенні 2:6. Згідно з п. 1, який відрізняється тим, що Декасан® розводять у фізіологічному розчині.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що курс лікування включає 7 інстиляцій.

Корисна модель, що заявляється відноситься до медицини, зокрема до урології, а саме до способів комплексної терапії асоційованої хламідійно-герпетичної інфекції сечового міхура.

Сучасні підходи до лікування інфекцій сечових шляхів встановленої етіології передбачають призначення протимікробних препаратів (з урахуванням індивідуальної, або видової чутливості ідентифікованих збудників) та засобів симптоматичної терапії, спрямованих на зменшення запалення та покращення суб'єктивного самопочуття пацієнта. Оскільки визначення індивідуальної чутливості хламідій та герпесвірусів до дії конвенційних засобів етіотропної терапії лежить поза межами можливостей клініко-діагностичних закладів, обрання препарату для антигерпесвірусної та антихламідійної терапії регламентується стандартними протоколами ведення пацієнтів з хламідійною та герпесвірусною інфекцією. Для лікування хламідійної інфекції фактоскування, що виявляють активність у відношенні Chlamydia trachomatis та використовуються в стандартній схемі терапії уrogenітального хламідіозу є тетрацикліни (тетрациклін, доксициклін), макроліди (еритроміцин, азитроміцин, джозаміцин, кларитроміцин, рокситроміцин, спіраміцин, мідекаміцин) та фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) [1].

Для терапії клінічних маніфестацій інфекції HSV (herpes simplex virus) стандартом є інгібітори ДНК-полімерази (ацикловір, ганцикловір, валацикловір)[2].

Крім того, етіотропна терапія і хламідіозної і герпесвірусної інфекції передбачає обов'язковість імунотропної, оскільки вторинний імунodefіцит, що виникає внаслідок специфічного впливу на імунну систему кожної з цих інфекцій, зумовлює високу частоту їх рецидивування [3, 4]. Відповідно, у випадку інфікування асоціацією цих патогенів, питання імунотропної терапії стоїть не менш гостро.

Основною проблемою, що виникає на шляху до ерадикації Chlamydia trachomatis є легкість, з якою цей патоген переходить у персистентну, метаболічно неактивну форму, що має значно меншу чутливість до протимікробних засобів. Так показано [5], що одним з факторів, який здатен індукувати перехід хламідії до персистенції є вірусна, зокрема HSV-2 коінфекція клітини. Однак низька ефективність стандартних методів лікування уrogenітального хламідіозу має і інші причини. Облігатний внутрішньоклітинний паразитизм хламідій та широке розповсюдження резистентних форм потребують екстенсивного нарощування кількості засобів медикаментозної терапії (зокрема використання комбінацій з 2-4 антибіотиків) та збільшення термінів лікування, що має цілу низку очевидних негативних наслідків.

(13) U  
(11) 32756  
(19) UA

Ще однією причиною недостатньої ефективності антибіотиків системного застосування можуть бути особливості фармакодинаміки, що не завжди дозволяють створювати ефективні концентрації препарату у відмежованому запальним валом вогнищі інфекції. Особливої актуальності це надбає при бульозних та гранулярних формах, що притаманні хронічному запальному процесу. Одним з шляхів вирішення клінічних проблем цього типу при уроінфекціях є створення ефективних локальних концентрацій протимікробних засобів шляхом їх інстиляції в сечові шляхи. Місцеве застосування дозволяє запобігти загальнотоксичній дії та робить можливою комбінацію кількох сумісних антибактерійних засобів, кумулятивні токсичні ефекти яких не дозволяють використовувати ці комбінації іншим чином, наприклад гентаміцин (парентерально) та стрептоміцин (уретрально) [6]. Вважається, що періодичність інстиляційного застосування антибактерійних препаратів може бути компенсована їх підвищеними локальними концентраціями, що, у сукупності з іншими компонентами комплексного лікування, може бути охарактеризовано як «інтервальна» антибіотична терапія [6]. Вважається, що різноманітні засоби, придатні для парентерального, або внутрішньопорожнинного введення та комбінації сумісних засобів [7]. Це стимулятори регенерації (метилурацил, інсулін), протизапальні засоби (суспензія гідрокортизону, депомедрол), осмотичне активні речовини (поліетиленоксид-400 до загальної 30% концентрації), муколітики (ацетил цистеїн, містаброн), антиоксиданти (дибунол), тощо [7]. Досить широко застосовуються і протимікробні препарати різних груп. Зокрема, для лікування трихомонадної інфекції застосовуються уретральні інстиляції 1% розчину трихополу, а для лікування кандидозу – 1% розчину флуконазолу. Для лікування хронічних інстиляцій при циститах належить хлорексидин та препарати колоїдного срібла [8], однак їх застосування обмежує виражена подразнююча дія на слизову оболонку. Так, відомий спосіб місцевого лікування хронічного циститу у дітей, який полягає у призначенні внутрішньоміхурових інстиляцій антисептика коларголу (2-3% розчин)[9]. Спільними суттєвими ознаками цього аналога і корисної моделі, що заявляється є призначення інтравезикальних інстиляцій антисептика. До причин, що заважають отриманню бажаного технічного результату належить висока частота побічних ефектів коларголу (місцева подразнююча дія, алергічні реакції) та резистентність патогенної мікрофлори (цей препарат вже досить тривалий час застосовується в клінічній практиці).

Найближчим аналогом рішення, що заявляється є спосіб лікування циститу, який передбачає внутрішньоміхурову інстиляцію антибактерійних і протизапальних препаратів [10]: через уретральний катетер в порожнину сечового міхура раз на добу вводять антибіотики, фторхінолони, похідні нітрофуранів (за даними чутливості мікроорганізмів), протизапальні препарати, утримують їх протягом 15-20хв., потім виводять зовні.

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється є застосування інстиляційного методу для введення протимікробних та протизапальних засобів в порожнину сечового міхура.

Основною причиною, що заважає отриманню бажаного технічного результату є непридатність цього способу для лікування хламідійно-герпетичного циститу: і хламідійна і герпетична інфекції це системне ураження організму, що потребує системного застосування етіотропних засобів. Фізіологічна функція сечового міхура передбачає швидке виведення будь якого препарату, введеного шляхом інстиляції, та прогресивне падіння залишкової концентрації за рахунок розведення сечею. Таким чином, створення ефективної локальної концентрації антибіотика, чи антисептика на 15-20 хвилин раз на добу в цьому органі явно недостатньо для ерадикації таких патогенів, як хламідія або вірус герпесу. Крім того, мікрофлора, чутлива до дії нітрофуранів в природі вже майже не зустрічається [11], а використання антибіотиків в такому режимі створює ідеальні умови для селекції суперрезистентної флори. В цій ситуації поставлено задачу: підвищити ефективність стандартного способу лікування хламідійно-герпетичного циститу за рахунок раціонального використання можливостей комплексного впливу на патологічний процес, зокрема добору оптимального засобу місцевої терапії, придатного для внутрішньоміхурових інстиляцій.

Поставлена задача вирішується наступним чином. Пацієнту з встановленим діагнозом хламідійно-герпетичний цистит призначають:

- препарат з групи інгібіторів ДНК-полімерази;
- антихламідійний антибіотик з групи фторхінолонів, макролідів або тетрациклінів;
- симптоматичні засоби (спазмолітики, анальгетики, протизапальні);
- інстиляції розчину антисептика декасан раз на дві доби.

Проводять заходи імунотерапії з урахуванням результатів імунологічного обстеження.

До суттєвих ознак корисної моделі, що не є відмінними, належать застосування засобів специфічної терапії герпесвірусної та хламідіозної інфекції, симптоматичної терапії та імунотерапії.

Добір антихламідійного засобу здійснюється відповідно до стандартних рекомендацій, затверджених Наказом МОЗ України N286 від 07.06.2004 [1]. В якості антигерпетичного засобу застосовано валацикловір (500мг двічі на добу протягом 5 днів). Засоби симптоматичної терапії (спазмолітики, анальгетики та протизапальні препарати) призначалися адекватно стану пацієнта та у відповідності зі стандартними рекомендаціями. Застосування засобів імунотерапії, то їх необґрунтоване застосування, на наш погляд, не може мати позитивного ефекту, у зв'язку з чим, згідно з рішенням, що заявляється, імунотерапія проводиться відповідним фахівцем на основі даних об'єктивного дослідження індивідуального імунного статусу пацієнта. До суттєвих відмінних ознак корисної моделі належить застосування для внутрішньоміхурових

інстиляцій препарату виробництва «ЮРІЯ-ФАРМ» (Україна) Декасан® - 0,02% розчин декаметоксину, ізотонований натрію хлоридом.

Декаметоксин (1,10-Декаметилен-бис (N,N-диметил-ментоксикарбонил-метил)-аммонія дихлорид) є четвертинною амонієвою сполукою, що має широкий спектр протимікробної активності (виявляє бактерицидну, протівірусну, фунгіцидну та антипротозойну дію) [11]. Особливо слід відзначити позитивний опит його клінічного застосування при лікуванні хламідійного кольпіта [11] та активність у відношенні HSV [12].

Серед інших фармакологічних ефектів декаметоксину до таких, що підвищують доцільність його застосування у способі, що заявляється, належать:

(i) - здатність до потенціювання дії інших протимікробних засобів [11];

(ii) - позитивний вплив на природну і специфічну імунологічну реактивність, зокрема: наявність десенсибілізуючої [13] та протипалативної [14] дії.

Інші відмінні суттєві ознаки корисної моделі, що заявляється, стосуються режиму застосування лікарської форми «Декасан» для місцевого лікування хламідійно-герпетичних циститів.

0,02% розчин декаметоксину містить 200мкг/мл, що, з урахуванням рекомендацій до концентрації препарату для використання в формі інстиляцій у сечовий міхур (0,003%, або 30мкг/мл) передбачає розведення не менш ніж в 6, 7 рази. Верхня межа ступеню розведення ґрунтується на досвіді клінічного застосування, що свідчить про неможливість отримання достовірної різниці з контрольною групою пацієнтів при використанні розчину, що містить декаметоксин менш ніж 20мкг/мл. Відповідно, розведення 1:10 - це граничне значення цього показника, за межами якого неможливо одержання технічного результату, що заявляється.

Одним з варіантів здійснення корисної моделі є використання для розведення фізіологічного розчину. Несумісними з декаметоксином є аніонні речовини.

Кратність 1 раз на дві доби та загальна кількість - 7 інстиляцій на курс - обґрунтовуються міркуваннями мінімізації негативних наслідків, пов'язаних з певним рівнем агресивності ендоеурологічних маніпуляцій з одного боку, та можливістю досягнення позитивного клінічного ефекту при мінімальній тривалості стандартного курсу антибіотикотерапії при хламідіозах (14 діб), з іншого. При більш тривалому курсі специфічної терапії кількість інстиляцій може бути збільшена, - таким чином, заявлена кількість інстиляцій (7) також належить до варіантів здійснення корисної моделі. Клінічних умовах отримано дані, що підтверджують ефективність запропонованого способу та, відповідно, можливість здійснення корисної моделі.

В форматі відкритого рандомізованого дослідження (n=145) порівнювалась ефективність трьох терапевтичних схем ведення пацієнтів з верифікованим діагнозом хламідійно-герпетичний цистит: I група (n=48) отримувала лікування у відповідності зі способом, що заявляється; II група (n=48) отримувала стандартну (антигерпесвірусну, антихламідійну та симптоматичну) терапію, та додатково внутрішньоміхурові інстиляції антисептика Етоній®; III група (n=49) була контрольною та отримувала виключно стандартну терапію. Пацієнтам всіх трьох груп проводилась імунокорекція у відповідності з результатами індивідуального імунологічного обстеження та рекомендаціями лікаря. Результати порівняльної ефективності застосованих способів лікування, що підтверджена сукупністю клінічних ознак одужання та стандартних об'єктивних методів дослідження.

Таблиця 1

Ефективність лікування пацієнтів з хламідійно-герпетичним циститом

Група	Кількість пацієнтів	Абсолютна кількість пацієнтів, в яких досягнуто позитивний ефект	Відносна кількість пацієнтів, в яких досягнуто позитивний ефект (%)
I	48	22	45,83±7,19
II	48	20	41,67±7,12
III	49	18	36,73±6,89

Як свідчать наведені дані, запропонований спосіб забезпечує рівень ефективності терапії в діапазоні 38-53% (при ефективності стандартного методу в діапазоні 30-43%), що підтверджує факт досягнення бажаного технічного результату за рахунок реалізації сукупності суттєвих ознак рішення, що заявляється.

Джерела інформації:

1. Наказ МОЗ України N286 від 07.06.2004 «Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України».

2. Bodsworth N.J., Crooks R.J., Borelli S. et al. Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised,

double-blind clinical trial // Genitourin Med - 1997. - №73. - P.110-116.

3. Патент №11034 U(UA); МПК A61K36/00; A61K35/78; A61B10/00. Спосіб лікування уrogenітального хламідіозу. Винахідники: Лобанов Г.Ф., Лобанов М.Г. Заявник/Власник охоронного документа: Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця. Номер заявки: u200504068. Дата подання заявки: 28.04.2005. Дата набрання чинності: 15.12.2005.

4. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis F.M.E. Wagenlehner, K.G. Naber //Clinical Microbiology and Infection. - 2006. - 12(s3), P.67-80.

5. An early event in the herpes simplex virus type-2 replication cycle is sufficient to induce Chlamydia trachomatis persistence. Srilekha Deka, Jennifer Vanover, Jingru Sun, Jennifer Kintner, Judy Whittimore, Robert V. Schoborg. //Cellular Microbiology.- 2007.- 9 (3). - P.725-737.

6. Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика (1996): <http://www.osp.m/doctor/2006/07/016.htm> Інформація про хвороби: Энцикл. - справ.. - К.: Укр. енцикл.; М.: "АСТ-Пресо", 1994, - 480.

8. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей: лечебная тактика А.Ю.Павлов, С.А. Маслов, Н.В. Поляков, А. А. Лисенок, Г.В. Симонян //Лечащий Врач, 07/2006 //Изд-во "Открытые системы" (www.osp.ru): <http://www.osp.m/doctor/2006/07/016.htm>

9. Люлько А.В., Волкова Л.Н., Суходольская А.Е. Цистит. - 2-е изд., перераб. И доп. - К.: Здоров'я, 1988. - С.105-108.

10. Возианов А.Ф., Сеймивский Д.А., Бекмуратов У. Болезни мочевого пузыря у детей. - К.: Здоров'я, 1992. - С.184, 206

11. Г.К.Палій. Антимікробний лікарський препарат декасан: стратегія і тактика застосування для профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань. //Український хіміотерапевтичний журнал. - 2004. - №1-2(19). - С.83-85. Fedchuk A.S., Lozitsky V.P. Gridina T.L. (2003) Anti-influenza and anti-herpetic activity of decametoxin. //Antiviral Research, 57:137.

13. Палій Г.К. (1973) Лечебное, профилактическое и биологическое действие нового антимикробного препарата - декаметоксина. Автореф. дисс. докт. мед. наук., Криводар, 255. Поляченко Ю.В. (1995) Экспериментально-клиническое обоснование целесообразности применения декаметоксина в комплексном лечении больных посттравматическим остеомиелитом. Автореф. дисс. канд. мед. наук, Киев, 1996. Нові підходи до підвищення ефективності антибіотикотерапії бронхолегеневих захворювань у дітей. Автореф. дис. докт. мед. наук, Харків, 44с.