



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **36375** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61B 17/42
A61K 35/74 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО КАНДИДОЗНОГО ВУЛЬВОВАГІНІТУ

1

(21) u200806038
(22) 08.05.2008
(24) 27.10.2008
(46) 27.10.2008, Бюл.№ 20, 2008 р.
(72) ЧАЙКА ВОЛОДИМИР КИРИЛОВИЧ, UA, НО-
СЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, UA, РУТИНСЬКА
ГАННА ВОЛОДИМИРІВНА, UA
(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, UA
(57) Спосіб лікування хронічного рецидивуючого
кандидозного вульвовагініту шляхом призначення
жінці антимікотичного засобу у вигляді вагінальних

2

супозиторіїв та пігулок для перорального прийому,
який **відрізняється** тим, що із першого дня черго-
вої менструації протягом 5 днів призначають пре-
парат "АПО-кетоконазол" по 400 мг на добу перо-
рально хворій жінці та її статевому партнеру, а з 6-
го дня від початку лікування жінці призначають
препарат "Ліварол" внутрішньовагінально по 1 су-
позиторію в 400 мг на добу впродовж 5 днів, далі
протягом 5 наступних менструальних циклів при-
значають внутрішньовагінально по 1 супозиторію
на добу протягом 3-х днів до та 3-х днів після мен-
струації.

Корисна модель належить до медицини, точ-
ніше до гінекології, і може бути використана для
лікування хронічного рецидивуючого кандидозного
вульвовагініту (КВВ).

Грибкові інфекції являють собою одну із провід-
них груп захворювань у світі. За даними ВООЗ,
кожний п'ятий житель планети страждає на якийсь
мікоз. Частота цих інфекцій має тенденцію до зро-
стання, що пов'язане з погіршенням екологічної
ситуації, широким застосуванням антибіотиків,
цитостатиків, імунодепресантів, а також зі збіль-
шенням числа хворих з порушеннями імунної сис-
теми. Частота КВВ за останні 10 років майже по-
двоїлася й складає 30-45% у структурі інфекційних
уражень вульви й піхви. Збудником КВВ являються
дріжджеподібні гриби роду *Candida*, який нарахо-
вує більше 190 видів. В 85-95% випадків збудни-
ком є вид *Candida albicans*. КВВ характеризується
ураженням слизової оболонки піхви (вагіни), бага-
тошарового плоского епітелію піхвової частини
шийки матки, вульви. За даними J.Bingham (1999
р.), 75% жінок репродуктивного віку мають при-
наймні один епізод КВВ впродовж життя, 40-45% -
два й більше епізодів. Можна припустити, що в
Україні майже 7 з 9 мільйонів жінок репродуктив-
ного віку знайомі з проблемою КВВ.

Відомий спосіб лікування хронічного рециди-
вуючого КВВ, який включає призначення жінці ва-
гінальних супозиторіїв та крему «Пімафуцин» [Э.Б.
Яковлева, Н.А. Резниченко. Терапия кандидозных

вульвовагинитов // Здоровье женщины. -2006.- №
2].

Недоліком відомого способу є низька ефекти-
вність антимікозної терапії.

Причиною недоліку відомого способу є відсут-
ність антимікозної терапії у статевому партнера та
неефективність лікувальної схеми.

Відомий спосіб лікування хронічного рециди-
вуючого КВВ, який включає призначення жінці ва-
гінальних супозиторіїв та обробки статевих органів
чоловіка зовні 2%-ним кремом «Пімафуцин» впро-
довж 3-6 днів (Справочник Видадь. Лекарственные
препараты в России: Справочник. - М.: Астра-
ФармСервис, 1997.-С.Б-446).

Недоліком відомого способу є недостатня
ефективність антимікозної терапії.

Відомий обраний за прототип спосіб лікування
хронічного рецидивуючого КВВ, який є найближ-
чим до заявленого за сутністю та досягнутим ре-
зультатом і включає призначення жінці антиміко-
тичного засобу «Пімафуцин» у вигляді вагінальних
супозиторіїв та пігулок для перорального прийому.
Причому призначають внутрішньовагінально по 1
супозиторію в 100 мг 1 раз на добу та перорально
пігулки по 100 мг 4 рази на добу. Курс лікування
триває 3-6 днів.

Недоліком відомого способу є недостатня
ефективність антимікозної терапії.

Причиною недоліку відомого способу
прототипу є відсутність терапії у статевому партне-

(13) **U**(11) **36375**(19) **UA**

ра, недостатня ефективність застосовуваного препарату та лікувальної схеми.

В основу корисної моделі поставлено задачу в спосіб лікування хронічного рецидивуючого КВВ шляхом системного лікування обох статевих партнерів та застосування нових ефективніших фармакологічних засобів, розробки комплексних лікувальних схем забезпечити підвищення ефективності антимікозної терапії. При цьому ефективність лікування за способом, що заявляється, підвищується з 78,33% (прототип) до 91,67%.

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб лікування хронічного рецидивуючого КВВ шляхом призначення жінці антимікотичного засобу у вигляді вагінальних супозиторіїв та пігулок для перорального прийому.

Новим у заявленому способі є те, що із першого дня чергової менструації протягом 5 днів призначають препарат «АПО-кетоканазол» по 400 мг на добу перорально хворій жінці та її статевому партнеру, а з 6-го дня від початку лікування жінці призначають препарат «Ліварол» внутрішньовагінально по 1 супозиторію в 400 мг на добу впродовж 5 днів, далі протягом 5 наступних менструальних циклів призначають внутрішньовагінально по 1 супозиторію на добу протягом 3-х днів до та 3-х днів після менструації.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі й технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Препарат «Пімафуцин» (виробник - «YAMA NOUCHI EUROPE») застосовують для лікування хронічного рецидивуючого КВВ за відомим способом-прототипом. Основою препарату є протигрибковий антибіотик ряду поліенових макролідів натаміцин, що продукується актиноміцетом *Streptomyces natchensis*. Подібно до інших полієнових антибіотиків натаміцин з'єднується з ергостеролом, порушуючи проникливість мембран клітин. Це створює фунгі-статичний та фунгіцидний ефекти (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник.-М.: АстраФармСервис, 1997.- С. Б-446). Суттєвою відмінністю заявленого рішення від відомого є зміна препарату та схеми лікування, а саме: застосування більш ефективного антимікотичного засобу кетоканазолу замість антибіотику натаміцин; поєднання системної терапії (пероральні пігулки) та місцевої (вагінальні супозиторії) впродовж 5 днів та тільки місцевої терапії впродовж наступних 5 місяців. За корисною моделлю пропонують всебічний антимікозний вплив на грибову інфекцію як жінки, так і її статевого партнера. Для впливу на виражену чи рецидивуючу кандидозну інфекцію застосовують системне лікування. А з метою підвищення повноти її ліквідації додатково використовують місцеву терапію. З цієї ж метою лікують і чоловіка. Перевагою місцевого лікування є висока концентрація діючого антимікотичного засобу на поверхні слизової оболонки при його мінімальній системній абсорбції, менша вірогідність небажаних побічних ефектів та розвитку стійкості грибів до препарату [Богуш П.Г., Важбин Л.Б., Чистякова Т.В. и др. Применение суппозиторий «Нео-Пенотран» в лечении кандидозного вульвовагинита. Успехи мед. микологии

(материалы Третьего Всеросс. конгресса по мед. микологии).-2005.-№4.-С. 155-6]. Причому, за способом, що заявляється, пропонують науково обґрунтовану лікувальну схему, яка включає 2 курси: основний (поєднана терапія жінки та системна чоловіка) впродовж 5 днів та підтримувальний - (місцева терапія жінки) впродовж 5 місяців. Суттєвою ознакою схеми є лікування в період за 3 дні до та через 3 дні після менструації. Адже це - час найбільшої кандидозної активності, що є немаловажним для лікування хронічної грибової інфекції.

Суттєвою ознакою способу, що заявляється, є застосування нового ефективного антимікозного засобу кетоканазол (пігулки «АПО-кетоканазол» та супозиторії «Ліварол»), який, з огляду на тривалий курс терапії, задовольняє ряду вимог до таких препаратів: має високу ефективність, безпечний, зручний в застосуванні. Кетоканазол належить до азольних антимікотиків. Азолі проявляють переважно фунгістатичний ефект, що обумовлено інгібуванням цитохром Р-450-залежної 14 α -деметилази, каталізуючої перетворення ланостеролу в ергостерол - основний структурний компонент клітинної стінки грибів. Слід зазначити, що тривале використання кетоканазолу може супроводжуватися токсичністю, у зв'язку із чим доцільне його місцеве застосування. При локальному використанні кетоканазолу через його високу концентрацію може діяти фунгіцидно. При застосуванні внутрішньовагінальної форми кетоканазолу можливість виникнення побічних ефектів зводиться до мінімуму, швидко зникають клінічні ознаки захворювання. Місцеве лікування приводить до швидкого зникнення симптомів захворювання й одержання негативних результатів мікологічного дослідження у переважній більшості жінок з КВВ. При внутрішньовагінальному застосуванні кетоканазолу виключається подразнююча дія на травний тракт і серцево-судинну систему; місцеве лікування не впливає на менструальний цикл, секрецію гонадотропних гормонів, вуглеводний і ліпідний обмін. Кетоканазол активний відносно дріжджів (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida crusei*, *Malassezia* spp.) дерматомицетів (*Trichophyton* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum* spp.), а також деяких грампозитивних коків і коринібактерій [Пекарев О.Г., Киселева Т.В. Новые возможности терапии кандидозного вульвовагинита препаратом «Ливарол» // Гинекология.-2004.-№4]. Препарат підсилює клітинний імунітет, до нього не відзначається резистентності, володіє біоеквівалентністю за міжнародними стандартами.

До складу вагінальних супозиторіїв «Ліварол», окрім кетоканазолу, входить поліетиленоксидна основа, яка сприяє зволоженню слизових оболонок і поліпшує взаємодію активного компонента препарату з вагінальними епітеліоцитами.

Суттєвою ознакою способу, що заявляється, є вибір дозування лікувального засобу та режиму введення. Як показали дослідження, коли дози засобу нижчі за заявлені, ефективність лікування є недостатньою. Використання вищих за заявлені доз - недоцільне. Курс лікування, коротший за 6 місяців, є неефективним, а довший - може призве-

сти до звикання. Дослідним шляхом доведено, що оптимально ефективною є схема: із першого дня чергової менструації протягом 5 днів пероральний прийом препарату «АПО-кетоконзол» по 400 мг на добу хворій жінці та її статевому партнеру, а з 6-го дня від початку лікування внутрішньовагінальне введення жінці по 1 супозиторію «Ліварол» в 400 мг на добу впродовж 5 днів, далі протягом 5 наступних менструальних циклів внутрішньовагінальне введення по 1 супозиторію на добу протягом 3-х днів до та 3-х днів після менструації. Запропоновані заходи дозволяють збільшити число хворих, що одержали відмінний результат лікування, з 78,33% (прототип) до 91,67%.

Ефективність терапії хронічного рецидивуючого КВВ за заявленим способом доведена шляхом клінічних досліджень. В гінекологічній клініці були обстежені 120 жінок від 18 до 45 років, хворих на хронічний рецидивуючий КВВ. Всі хворі мали порівнювану тривалість захворювання. Видову прина-

лежність виділених у хворих штамів грибів роду *Candida* перевірено за відомими методичними рекомендаціями з лабораторної діагностики кандидозів (Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. - М., 2000.- 472 с). В результаті проведених тестувань виявили такі види грибів-збудників КВВ у 120 досліджуваних жінок: *Candida albicans* - 97 (80,83%), *Candida glabrata* - 11 (9,17%), *Candida parapsilosis* - 5 (4,17%), *Candida tropicalis* - 6 (5,00%), *Candida krusei* - 1 (0,83%). В залежності від варіанта застосовуваного лікування підслідних хворих розділили на 2 групи. За допомогою способу, що заявляється, лікували 60 жінок (основна група). Інших 60 жінок лікували за відомим способом-прототипом (група порівняння). Клінічні прояви хронічного рецидивуючого КВВ в обстежених пацієнток наведені в таблиці.

Клінічні прояви хронічного рецидивуючого КВВ в обстежених пацієнток

Таблиця

Показник	Основна група	Група порівняння
Творожисті виділення	44 (73,33%)	48 (80,00%)
Білі	12 (20,00%)	16 (26,67%)
Вульвагінальна сверблячка	58 (96,67%)	57 (95,00%)
Гіперемія слизових оболонок вульви та піхви	59 (98,33%)	58 (96,67%)
Набряк слизових оболонок вульви та піхви	28 (46,67%)	30 (50,00%)
Диспареунія	48 (80,00%)	52 (86,67%)

Примітка. Статистично достовірних розходжень між групами не виявлено.

Критеріями ефективності лікування були результати клінічних та лабораторних досліджень після проведеного курсу антимікотичної терапії. Через півроку після закінчення повного курсу лікування відмінний ефект у пацієнток основної групи (91,67%) реєстрували на 13,34% частіше ($p < 0,04$), ніж у групі порівняння (78,33%); задовільний ефект (поліпшення) був у основній групі (6,67%) на 11,66% рідше ($p < 0,04$) у порівнянні із групою порівняння (18,33%); відсутність ефекту зареєстрована в основній групі у 1,67% випадків і в групі порівняння - в 3,33% ($p > 0,05$).

Спосіб лікування хронічного рецидивуючого КВВ, що заявляється, виконують наступним чином. Після встановлення діагнозу хронічного рецидивуючого КВВ призначають курс лікування: із першого дня чергової менструації протягом 5 днів призначають препарат «АПО-кетоконзол» («Аптекс Інтернешнл Інк», Канада) по 400 мг на добу перорально хворій жінці та її статевому партнеру. З 6-го дня від початку лікування жінці призначають препарат «Ліварол» (ОАО «Нижфарм», РФ) внутрішньовагінально по 1 супозиторію в 400 мг на добу впродовж 5 днів, далі протягом 5 наступних менструальних циклів призначають внутрішньовагінально по 1 супозиторію «Ліварол» на добу протягом 3-х днів до та 3-х днів після менструації. Ефективність проведеного курсу антимікотичної терапії перевіряють за результатами лабораторних досліджень кандидозної флори.

Наводимо конкретний приклад реалізації способу лікування хронічного рецидивуючого КВВ, що заявляється.

Приклад. Жінка К., 27 років, звернулася до гінеколога клініки медичних проблем сім'ї зі скаргами на білі виділення зі статевих шляхів, дискомфорт, свербіння геніталій. Хворіє протягом 5 років, багато разів лікувалась з приводу хронічного рецидивуючого КВВ з тимчасовим ефектом. Має чоловіка і доньку 5 років. Планує мати другу дитину.

В клініці пацієнтці К. провели дослідження виділень зі статевих органів за відомою лабораторною методикою [Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. - М., 2000.- 472 с]. У виділеннях виявили збудника - гриби виду *Candida albicans*. Пацієнтці К. призначили лікування хронічного рецидивуючого КВВ за способом, що заявляється. Із першого дня чергової менструації протягом 5 днів пацієнтка перорально приймала препарат «АПО-кетоконзол» по 400 мг на добу. Таким же чином лікували і її чоловіка. З 6-го дня від початку лікування жінка К. приймала препарат «Ліварол» внутрішньовагінально по 1 супозиторію в 400 мг на добу впродовж 5 днів. Протягом 5 наступних менструальних циклів вона вводила в піхву по 1 супозиторію на добу протягом 3-х днів до та 3-х днів після менструації.

Ефективність проведеного курсу антимікотичної терапії перевірили за результатами лабораторних досліджень кандидозної флори. Тест був негативним. Таким же був результат тестування

виділень зі статевих шляхів пацієнтки К. через 6 місяців після проведеного лікування. Ще через 11 місяців жінка К. народила здорового хлопчика ма-

сою 3700 г. та оцінкою за шкалою Апгар 7-8 балів. Грибкової інфекції у новонародженого не виявлено.