ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

УКРАЇНА **(19) UA** **(11) 93264** **(13) U**

(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 03898**

(22) Дата подання заявки: **14.04.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: **25.09.2014**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.09.2014, Бюл.№ 18**

(72) Винахідник(и):
Анфілова Марина Родіонівна (UA)

(73) Власник(и):
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА,
вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)

(54) СПОСІБ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА СЕЧОСТАТЕВУ МІКСТ-ТРИХОМОНАДНУ ІНФЕКЦІЮ

(57) Реферат:

Спосіб терапії хворих на сечостатеву мікст-трихомонадну інфекцію включає призначення протитрихомонадних засобів. Додатково призначають препарат, який має бактеріостатичну та бактерицидну дію, - антибактеріальний препарат з діючою речовиною джозаміцин по 500 мг 3 рази на день протягом 10 діб; препарати, які мають гіпогомоцистеїнемічну, антиоксидантну та іншу корисну дію, - полівітамінний препарат (ретинолу ацетат, альфа-токоферолу ацетат, аскорбінова кислота, тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, фолієва кислота, нікотинамід, рутин, ціанокобаламін, метіонін) по 1 таб. 1 раз на добу протягом 30 діб та полімікроелементний препарат (залізо, мідь, цинк, кобальт, марганець, хром, ванадій, молібден, селен, мефенамінова кислота) по 1 таб. 1 раз на добу протягом 30 діб.

UA 93264 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до венерології, гінекології та урології, і може бути застосована для лікування мікст-трихомонадної інфекції.

На даний час загальноприйнятими способами медикаментозного лікування цієї патології є застосування препаратів нітроімідазолового ряду (метронідазол, метрогіл, наксоджин, трихопол, флагіл, тинідазол, орнідазол, секнідазол, теонідазол), специфічної (вакцина Солкотриховак) та неспецифічної (пірогенал, аутогемотерапія, лактотерапія) імунотерапії, біостимуляторів (екстракт алое, скловидне тіло). Місцева терапія полягає у застосуванні у чоловіків промивання сечовивідного каналу лікувальними розчинами (метронідазол, мірамістін, гібітан, цидипол, нітрат срібла, риванол, фурацилін, етакридину лактат), у жінок показані спринцювання розчинами лікарських трав (ромашка, шавлія) та вагінальні супозиторії (тержинан, кліон-Д). [Мавров Г.І., Бондаренко Г.М., Іващенко Л.В., Нікітенко І.М., Щербакова Ю.В. Урогенітальний трихомоноз: нові можливості топічної імуномодулюючої терапії // Дерматологія та венерологія. - № 3 (53). - 2011. С. 69-77; Степаненко В.І., Коновалова Т.С. Урогенітальні інфекції: трихомоніаз, кандидоз, генітальний герпес. - К:КІМ, 2008. - 288 с., Айзятулов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии. - Д.: Каштан, 2010. - 560 с, Мавров І.І. Раціональна діагностика та лікування в дерматології та венерології. - К.: ТОВ "Доктор-Медіа", 2007. - 344 с., Бардова К.О., Горбасенко Н.В. Трихомоноз у жінок: сучасні стандарти в лікуванні // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2012. - № 2 (45). - С. 112-116].

Але останнім часом досить часто все частіше стали відмічатися невдачі у лікування урогенітального трихомонозу. Частота рецидивів інфекції при лікуванні трихомонозу препаратами групи нітроімідазолалу, за повідомленнями різних авторів, складає 20-40 %, що пояснюється збільшенням в популяції штамів трихомонад, резистентних до дії метронідазолу та його похідних [Захаркив Ю.Ф. Этиологическая структура воспалительных заболеваний урогенитального тракта среди социально адаптированных групп населения и роль Trichomonas vaginalis в их возникновении в связи с устойчивостью штаммов возбудителя к действию лекарственных препаратов. Автореф. канд. дисс. - Спб., 2005. 23 с.]. Дискутується також про можливість існування в популяції морфологічно змінених, персистуючих форм вагінальних трихомонад, що відрізняються особливою стійкістю до методів традиційної терапії [Рюмин Д.В., Сюч Н.И. Особенности морфологии и поведенческих реакций Trichomonas vaginalis в ответ на воздействие лекарственными препаратами в условиях эксперимента in vitro // Вестник последипломного медицинского образования. - 2009. - № 2. - С. 42-47].

На сьогодні встановлено, что сечостатевий трихомоноз є багатоосередковою хворобою. Дослідження довели множинність ураження трихомонадами сечостатевого каналу та високий відсоток різних ускладнень [Буданова П.В., Асланов А.Г. Актуальные вопросы диагностики и лечения урогенитального трихомониаза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии: научно-практический журнал Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины. - 2008. - № 3. - С. 88-92]. У чоловіків первинно інфікується епітелій слизової оболонки дистальної частини сечівника, далі з задньої частини збудник проникає в тканини передміхурової залози, сім'яні міхурці, придатки яєчок і сечовий міхур. Трихомоноз може бути причиною первинної і вторинної безплідності, адже доведена токсична дія трихомонад на сперматозоїди [Семенуха К.В. Особенности эффективной комплексной терапии пациентов с микоплазменной урогенитальной инфекцией с применением препарата "Липоферон" // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2011. - № 3 (42). - С. 93-99]. Трихомоноз у жінок теж характеризується багатоосередковістю, переважно (86 %) при цій хворобі уражується нижній відділ сечостатевого каналу. Клінічні прояви трихомонозу варіюють від безсимптомного до тяжкого кольпіту. Потім, як правило, виникають вульвіти, вестибуліти, бартолініти, цервіцити. Також при виражених ускладненнях часто розвивається безплідність. З екстрагенітальних уражень при трихомонозі описано запалення мигдаликів, кон'юнктиви ока, слизової прямої кишки. Також описано трихомонадні ураження шкіри у вигляді виразок і ерозій. Деякі дослідники простежували вплив трихомонадної інвазії на функціональні розлади центральної нервової системи. Є відомості, що трихомонадна інфекція може потенціювати рак шийки матки [Чинов Г.П. Поширеність і клінічна характеристика хламідіозу та трихомоніазу - двох найчастіших статевих інфекцій (Огляд сучасних літературних даних та показників статистичної звітності // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. - 2005. - № 1. - С. 74-81]. Стосовно шляхів передачі інфекції ведуться подальші дослідження. Зазвичай вважалося, що трихонадна інфекція передається при статевих і, рідко, при побутових контактах. Діти інфікуються під час пологів від хворої матері. Але виявлення T. vaginalis в амніотичній рідині, навколоплідних оболонках, статевих шляхах матерів і новонароджених, зокрема, при пологах за допомогою операції кесарева розтину, має клініко-епідеміологічне значення в плані існування можливості

внутрішньоутробного зараження плоду, а не лише інтранатального, при якому інфікування дитини реалізується при проходженні через родові шляхи матері. А останні дослідження морфологічних особливостей плодових оболонок при трихомонадній інфекції розкривають особливості взаємодії трихомонад та судинного ендотелію. Описано, що ендотелій судин десквамований, стінка судин різко потовщена, в одних випадках гомогенізована, в інших - інтенсивно інфільтрована лімфоїдними елементами. Гомогенізація стінок дрібних артерій відмічається за рахунок гіалінізації. Одночасно в периваскулярному просторі таких волокон відмічається виражений периваскулярний склероз. Це дає можливість розглядати існування механізмів гематогенного розповсюдження інфекції [Мавров Г.И., Осинская Т.В. Трихомоноз беременных и новорожденных // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2010. - № 2 (37). - С. 113-120].

Невдачі у лікуванні пов'язані також з тим, що урогенітальний трихомоноз як моноінфекція зустрічається тільки у 10,5 % хворих, а його змішані форми в асоціаціях з іншими інфекціями виявляються у 89,5 % пацієнтів [Бондаренко Г.М., Унучко С.В., Носовська Т.Д. Еслівер форте: обгрунтована необхідність в комплексному лікуванні хворих на урогенітальний трихомоніаз // Дерматологія та венерологія. - № 1 (47). - 2010. - С. 70-74]. При змішаній інфекції трихомонади часто є резервуаром мікроорганізмів. Ці збудники знаходяться всередині трихомонад під час лікування і є причиною рецидиву супутнього тріхомоніазу захворювання. Специфічні клінічні симптоми при змішаній трихомонадній інфекції відсутні і, більше того, в динаміці захворювання можуть змінюватися в залежності від посилення або ослаблення патогенних властивостей різних мікроорганізмів, що клінічно виражається загостренням або зменшенням вже наявних симптомів запалення [Туркевич О.Ю., Сизон О.О. Деякі питання комплексної діагностики та лікування при комбінованих ураженнях сечостатевого каналу у жінок // Укр. журн. дерматол. венерол. косметол. - 2009. - № 2. - С. 106-109].

За даними багатьох авторів, серед обстежених хворих з первинним діагнозом "трихомоніаз", найбільш часто, у 20-88,7 % виділялися мікоплазми [Нагорний О.Є. Патоморфоз клінічних проявів при генітальному герпесі, хламідіозі, трихомонозі // Дерматологія та венерологія. - № 3 (53). - 2011. - С. 34-43; Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Диагностика инфекций, передаваемых половым путем. -М.: "Издательство БИНОМ", 2007. -320 с.].

Зараження мікоплазмами відбувається переважно статевим, рідко побутовим шляхом. Встановлено можливість внутрішньоутробного інфікування плоду та зараження новонароджених при проходженні через родові шляхи матері. Наявність уражень, віддалених від воріт інфекції (екзантема, зміна суглобів, менінгіти та енцефаліти та ін), дозволяють припускати наявність гематогенного шляху дисемінації збудника [Федорич П.В. Виявлення хламідій та мікоплазм одночасно в урогенітальній системі та верхніх дихальних шляхах людини // Дерматологія та венерологія. - № 4 (54). - 2011. - С. 62-67]. Про генералізацію інфекції свідчить також виявлення мікоплазма в кістковому мозку, лімфатичних вузлах, тканинах легень, біоптатах яєчок, тканинах передміхурової залози. Було встановлено, що у жінок з високою температурою тіла після аборту M.hominis можуть проникати в кров'яне русло. Описані ураження нервової системи (енцефаліти, менінгоенцефаліти), абсцес мозку, септичний артрит, пов'язаний з пологами. Уражується також серцево-судинна система: мікоплазми виділялися з мітрального клапана і аорти у хворих при трансплантації клапанів і слугували причиною післяопераційних ускладнень. Мікоплазми можуть прикріплятися до еритроцитів, сперматозоонів, фібробластів (в моношаровій культурі), макрофагів, епітелію трахеї, але механізми їх прикріплення поки недостатньо зрозумілі [Мавров И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии / Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. - Х.:Факт, 2007. - 792 с; Савичева А.М. Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - № 1. - С. 11-22]. В останні роки як інфекційні агенти, що викликають хворобу Рейтера (ХР), стали розглядати генітальні мікоплазми (Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma hominis). Мікоплазми часто виявляють у статевих органах і синовіальній рідині пацієнтів з хворобою Рейтера та їх статевих партнерів [Мавров Г.И., Бондаренко Г.М., Нагорный А.Е. Клинический случай болезни Рейтера микоплазменной этиологии // Дерматологія та венерологія. - № 1 (47). - 2010. - С. 83-86]. Horowitz s. та співавт ще у 1994 році при обстеженні урогенітального тракту та синовіальної рідини 31 хворого з ХР в 74 % випадків виявили Ur. urealyticum та у 11 % C. trachomatis. При цьому була відзначена здатність клонів мононуклеарних клітин синовіальної рідини і периферичної крові до проліферації у відповідь на стимуляцію антигенами уреаплазм. Саме тому автори зробили висновок про можливу роль Ur.urealyticum в развитку хвороби Рейтера [Horowitz S., Horowitz J., Taylor-Robinson D., Sukenik S. et al. Ureaplasma urealyticum in Reiter's syndrome // J.Rheumatol. - 1994. - Vol. 21. - № 5. - P. 877-882]. Зміни в різних органах можуть

бути обумовлені не тільки розвитком у них мікоплазм, але і токсичними речовинами, які вони можуть продукувати. Так, деякі види мікоплазм продукують нейротоксин, що може впливати на нервову систему, вражати капіляри, роблячи проникним гематоенцефалічний бар'єр. [Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. - Спб.:Фолиант, 2000. - 932 с]. Описана судинна патології матково-плацентарної зони при мікоплазмозах: утворення ретрохоріальних гематом, плацентарна недостатність з порушенням кровотоку в басейні маткової артерії, гестоз (по суті ендотеліоз). Плацентити, обумовлені U. urealyticumи та M. hominis, характеризувались розвитком атеросклерозу та периваскулярного склерозу в опорних і середніх ворсинах, зміною мікроциркуляторного русла базальної пластинки [Юрьев С.Ю., Аббасова В.И., Девятьярова Л.Л., Рущин А.Е. К вопросу о специфичности влияния M. Genitalium на течение беременности // Здоровье женщины. - 2009. - № 8 (44). - С. 108-110].

В даний час у патогенезі багатьох захворювань доведено значення судинної дисфункції, яка відіграє ключову роль у формуванні характеру перебігу та наслідків патологічного процесу. Ураження судин при інфекційній патології, в тому числі і інфекцій, що передаються статевим шляхом, не є новою проблемою, оскільки відмінною особливістю генералізованих інфекцій є порушення системи гемостазу. Проте уточнення характеру судинних порушень та визначення їх ролі у органній патології при різних інфекційних захворюваннях є маловивченим, але дуже актуальним завданням [Скрипченко Н.В., Трофимова Т.М., Егорова О.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии // Журнал инфектологии. - 2010 - Т. 2, № 1. - С. 7-17].

Таким чином, сучасні клініко-епідеміологічні особливості трихомонадної інфекції, яка в 40-90 % протікає в поєднанні з мікоплазмозом, існуючі сьогодні серйозні проблеми терапії вимагають, з одного боку модернізації відомих схем і методів лікування захворювання, а з іншого - пошуку альтернатив існуючим способам санації інфекції та нових аспектів патогенетичної терапії.

Існують наступні способи лікування трихомонозу: Спосіб лікування хронічного трихомоніазу, що включає призначення лазеротерапії на медикаментозному фоні, який відрізняється тим, що лазеротерапію призначають з першого дня лікування одночасно з інфузією метронідазолу, а з другої доби призначають цефтріаксон [Пат. 11479, МПК A61K 31/00. Спосіб лікування хронічного трихомоніазу / Мавров Г.І., Нікітенко І.М.; Ін-т дерматол, та венерол. АМН України - № 200507160; Заявл. 18.07.2005; Опубл. 15.12.2005; Бюл. № 12-3 с].

Інший спосіб лікування хворих на урогенітальний трихомоніаз включає призначення засобів з протипаразитарною дією, який відрізняється тим, що хворим, у яких виявлена стійкість до метронідазолу, призначають препарат з діючою речовиною орнідазол по 500 мг два рази на добу та одночасно препарат з діючою речовиною альбендазол по 400 мг два рази на день під контролем виліковності до зникнення збудника у відокремлюваному з сечостатевих органів [Пат. 75397, МПК A61P 33/02, A61P 13/00, A61K 31/00. Спосіб лікування хворих на урогенітальний трихомоніаз / Біловол А.М., Лукянов І.Е.; ХНМУ- № 201207095; Заявл. 12.06.2012; Опубл. 26.11.2012; Бюл. № 22-3 с].

Але наведені вище способи лікування трихомонозу не враховують, по перше, поширеність змішаних форм сечостатевого трихомонозу, в етіології яких, поряд з T. vaginalis, беруть участь інші "сателітні" збудники" - у 40-90 % випадків це різні види мікоплазм. Вони не тільки істотно впливають на клінічний та імунологічний статус хворих з трихомонозом, але і ускладнюють вибір оптимальних терапевтичних препаратів через наявність та збільшення серед даних патогенів антибіотикорезистентних культур. Також не враховані деякі сучасні ланки патогенезу інфекції, а саме наявність судинних порушень з дисфункцією судинного ендотелію, а також синдрому гіпергомоцистеїнемії. Існують численні дані, що вказують на підвищений рівень гомоцистеїну (ГЦ), як незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань. Можливими патогенетичними механізмами впливу гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) на судинну стінку є порушення ендотелійзалежної вазодилатації, окиснювальний стрес, який сприяє перекисному окисненню білків і ліпідів, а також посилення тромбогенезу та коагуляції. В процесі окиснення ГЦ утворюються активні форми кисню та вільні радикали, токсичні для клітин ендотелію. Пошкоджується ендотеліальна вистилка судин, спостерігається проліферація гладком'язових клітин, а також стимуляція тромбоцитів і лейкоцитів. Продукти окиснення ГЦ сприяють пероксидації ліпопротеїнів низької щільності, що стимулює процеси атерогенезу. В умовах ГГЦ знижується еластичність судин та їх здатність до дилатації, що характерно для дисфункції ендотелію.

В основу корисної моделі "Спосіб терапії хворих на сечостатеву мікст-трихомонадну інфекцію" поставлена задача покращити ефективність лікування змішаної сечостатевої трихомонадно-мікоплазмової інфекції, зменшити негативний вплив ГГЦ, що виникає за цієї інфекції на судинну систему, функцію ендотелію та антиоксидантний захист, що дозволить

мінімізувати виникнення у хворих ускладнень з боку серцево-судинної, імунної та інших систем організму.

Поставлена задача вирішується шляхом призначення хворим на сечостатеву мікст-трихомонадну інфекцію, поряд із специфічними протитрихомонадними препаратами, антибіотика "Вільпрафен", полівітамінного препарату "Декамевіт" та полімікроелементного препарату "Есмін".

Лікування змішаної інфекції, обумовленої трихомонадами і мікоплазмами має свої особливості.

Етіотропна терапія передбачає застосування антибактеріальних препаратів. При мікоплазмозах застосовують препарати наступних фармакологічних груп: антибіотики тетрациклінового ряду (доксициклін, тетрациклін, міноциклін), макроліди (еритроміцин, рокситроміцин, джозаміцин, кларитроміцин), фторхінолони (офлоксацин, пефлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин та ін), аміноглікозиди (гентаміцин), азаліди (азітроміцин) [Кубанова А.А., Рахматуллина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами. Клинические рекомендации // Вестник дерматологии и венерологии. - 2009. - № 3. - С. 78-82]. Аналіз даних літератури за останні 5 років виявив, що відбулися зміни чутливості мікоплазм до окремих антибактеріальних препаратів. Найбільшу кількість помірно стійких штамів виявлено до еритроміцину (19,4 %) і офлоксацину (16,7-68,4 %). За даними різних авторів, чутливість U. urealyticum до офлоксацину коливається в межах від 5,3 % до 14,9 %, висока резистентність - до 26,3 %, що, мабуть, пов'язано з досить широким, не завжди обґрунтованим, неконтрольованим застосуванням даного препарату в останні роки. В даний час максимальна чутливість різних видів мікоплазм відмічена до: доксицикліну (97,2 %), джозаміцину (96,7 %), що підтверджено результатами досліджень різних авторів в нашій країні і за кордоном [Maria Antonia De Francesco, Sonia Caracciolo, Carlo Bonfanti, Nino Manca Incidence and antibiotic susceptibility of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum isolated in Brescia, Italy, over 7 years Hi Infect Chemother. - 2013. - № 19. - P. 621-627; Krausse R, Schubert S. In vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against Mycoplasma hominis and Ureaplasma spp. isolated in Germany over 20 years // Clin Microbiol Infect. - 2010. - V.16. - P. 1649-1704].

Джозаміцин завдяки високій активності і хорошій переносимості є одним з найбільш широко застосованих у світі антибіотиків для лікування урогенітальних інфекцій. Джозаміцин має широкий спектр антибактеріальної дії, що включає як усі клінічно значущі збудники мікоплазмозу (M. hominis, M. genitalium, U. urealyticum), так і інші основні етіологічні агенти при урогенітальних захворюваннях - хламідії і гонококи. Значення джозаміцину в лікуванні мікоплазмових і хламідійних інфекцій підтверджується тим фактом, що в клінічних дослідженнях його використовують як препарат для порівняння при вивченні нових антибіотиків. Перевагою 16-членних макролідів, до яких належить джозаміцин, перед еритроміцином та іншими препаратами цієї групи, є більш рідкісний розвиток до них стійкості у ряду мікроорганізмів, наприклад S. pneumoniae і S. Aureus [Моисеев С.В. Джозаміцин: отличительные особенности и перспективы применения // Клиническая фармакология и терапия. - 2005. - № 14 (4). - С. 1-4]. Аналогічна тенденція простежується і щодо внутрішньоклітинних збудників. Незважаючи на широке застосування, клінічні штами микоплазм, уреаплазм і хламідій зберігають високу чутливість до джозаміцину як за кордоном, так і в Росії [Лысенко О.В., Кузнеченкова Т.В., Игликов В.А., Дерябина В.П. Распространенность воспалительных заболеваний мочеполовых органов, асоциированных с генитальными микоплазмами. Эффективность лечения // Весник дерматологии и венерологи. - 2010. - № 2. - С. 83-88]. Наприклад, в період з 2001 по 2003 р. було відзначено зростання кількості резистентних штамів до рокситроміцину, кларитроміцину, левофлоксацину та кліндамицину, в той час як рівень антибіотикорезистентності до джозаміцину за цей час не змінився [Малова И.О. Вильпрафен в лечении смешанной хламидийномикоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Вестник дерматологии и венерологии. - 2004. - № 3. - С. 69-72]. У зарубіжному порівняльному дослідженні чутливості до семи антибактеріальних препаратів (джозаміцин, доксициклін, міноциклін, спарфлоксацин, рокситроміцин, офлоксацин і азитроміцин) збудників змішаної інфекції U. urealyticum і M. hominis, виділених у хворих на негонококовий уретрит, також була показана їх більш висока чутливість до джозаміцину, ніж до препаратів порівняння [Герасимова Н.М., Евстигнеева Н.П., Кузнецова Ю.Н. Урогенитальные инфекции как междисциплинарная проблема. Современные подходы к диагностике и лечению // Вестник последипломного медицинского образования. - 2009. - № 1. - с. 16-19]. Джозаміцин має і сприятливі фармакокінетичні властивості. До його переваг належать стійкість до гідролізу в кислому середовищі і швидке створення високої концентрації в клітинах і тканинах. Джозаміцин

накопичується в лімфатичних вузлах і статевих органах, причому його концентрації в цих органах при запальних процесах підвищуються, так як він здатний проникати всередину фагоцитарних клітин (макрофагів, фібробластів, поліморфноядерних гранулоцитів) і переноситися ними у вогнище запалення. Концентрація препарату в поліморфноядерних лейкоцитах людини, моноцитах і альвеолярних макрофагах приблизно в 20 разів вища, ніж у позаклітинному просторі. Макролідні 16-членні антибіотики, до яких належить джозаміцин, мають ще одну істотну перевагу: вони не взаємодіють з цитохромом Р-450, не впливають на метаболізм печінки. Джозаміцин не чинить несприятливого впливу на інший важливий фермент печінки - НАДФ - цитохром С-редуктазу та має незначну активність щодо ентеробактерій, що виключає розвиток ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту. За даними великого постмаркетингового дослідження за участю 27 тис. хворих, при застосуванні джозаміцину шлунково-кишкові реакції спостерігалися в 4,3 % випадків, реакції гіперчутливості - в 0,37 %, неврологічні порушення - у 0,04 %, інші несприятливі явища - в 0,02 %. Вивчення порівняльної активності антибіотиків - макролідів in vitro показало, що мінімальна інгібуюча концентрація джозаміцину стосовно C. trachomatis і Ur. urealyticum, рівна 0,015 мг/л, і до M. hominis, рівна 0,03 мг/л, є найбільш низькою і кращою у порівнянні з іншими макролідами. На відміну від більшості інших макролідів, джозаміцин поряд з гарним проникненням всередину клітин створює і високі концентрації в сироватці крові, що має важливе значення при системному прояві інфекції. Він володіє вираженими імуномодулюючими властивостями, які можуть сприяти посиленню ефекту у хворих із запальними захворюваннями [Ушкалова Е.А. Місце джозаміцину в лікуванні урогенітальних інфекцій, що викликаються внутрішньоклітинними збудниками // Здоров'я жінки. - № 10 (46). - 2009. - С. 10-15]. Ще однією дуже важливою перевагою джозаміцину є можливість його застосування у вагітних жінок. Він має найменший тератогенний ефект серед всіх макролідів. Висока ефективність (91,5 %) і відмінна переносимість (побічних ефектів не зареєстровано) джозаміцину були, зокрема, продемонстровані в дослідженні, що включало 47 вагітних жінок (термін вагітності 24-32 тижнів) зі змішаною хламідійно-уреаплазмовою інфекцією. У порівняльному дослідженні були показані переваги джозаміцину перед еритроміцином у вагітних жінок з хламідіозом у відношенні як ефективності, так і переносимості. Тому, джозаміцин був рекомендований Європейським керівництвом по захворюваннях, що передаються статевим шляхом для лікування хламідійної інфекції у вагітних [Фофанова И.Ю., Прилепская В.Н. Возможности терапии урогенитальной микоплазменной инфекции при беременности // Трудный пациент. - 2009. - Т. 7. № 12. - С. 17-23]. Ефективність джозаміцину при змішаній хламідійно-мікоплазмовій інфекції урогенітального тракту відзначена не тільки у дорослих, але й у дітей. Так, в одному з досліджень джозаміцин вивчали у 39 дівчаток у віці від 2,5 до 6,5 років з хламідійною і хламідійно-мікоплазмовою інфекцією урогенітального тракту. Препарат застосовували в дозі 50 мг/кг/добу в три прийоми. Тривалість курсу лікування становила при ураженні нижнього відділу урогенітального тракту 10 днів, за наявності хронічного сальпінгіту, пієлонефриту, а також екстрагенітальних вогнищ інфекції - 14 днів. Етіологічна ефективність препарату склала при хламідіозі - 94,9 %, при хламідійно-мікоплазмовій інфекції - 81,8 %. Висока терапевтична ефективність і безпека, зручна лікарська форма препарату та його сприятливі органолептичні властивості дозволили дослідникам рекомендувати джозаміцин для лікування хламідійної і змішаної хламідійно-мікоплазмової інфекцій урогенітального тракту у дітей молодшого віку [Малова И.О. Вильпрафен (джозаміцин) в лечении хламидийной и смешанных инфекций урогенитального тракта у девочек младшего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 4. - С. 41-47].

Таким чином, з урахуванням фармакодинамічних і фармакокінетичних властивостей, високої безпеки і відмінної переносимості джозаміцин є одним з найперспективніших антибіотиків для лікування урогенітальної інфекції, викликаної мікоплазмами і уреаплазмами у різних категорій пацієнтів, включаючи вагітних жінок і дітей. У дорослих препарат рекомендують застосовувати в дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 7-14 днів.

Принципи та засоби медикаментозної терапії синдрому ГГЦ та його ускладнень, у тому числі шляхом вітамінотерапії, наведені в методичних рекомендаціях, виданих державним фармакологічним центром МОЗ України [Доклінічні дослідження гіпогомоцистеїнемічної дії потенційних лікарських засобів. Пентюк О.О., Луцюк М.Б., М.А. Артемчук М.А. та ін. - К.: ДФЦ МОЗ України, 2007. - 30 с]. Найбільш ефективним методом зниження рівня гомоцистеїну в крові є застосування вітамінів B_6, B_9, B_{12} - кожного окремо та в комплексі, іноді з фізіологічними дозами інших вітамінів [Постовітенко К.П., Пентюк О.О., Луцюк М.Б., Сергієнко О.В., Артемчук М.А., Андрушко І.І., Харковенко Р.В., Чехун В.Ф., Призимирська Т.В. Морфологічні зміни в органах тварин з експериментальною гіпергомоцистеїнемією та можливість їх корекції дієтами, збагаченими вітамінами // Вісник морфології. - 2005. - Т. 11, № 2. - С. 287-291]. В

експериментальних дослідженнях, виконаних у Вінниці на кафедрі біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова показано, що гіпогомоцистеїнемічну дію, а також здатність профілактувати та лікувати ускладнення, викликані ГГЦ, мають такі наведені нижче комплекси [Артемчук М.А. Гіпогомоцистеїнемічна дія нового вітамінно-мікроелементного комплексу (експериментальне дослідження) // Автореф. Дис… канд. мед. наук. - К., - 2008. - 21 с].

1. Високі дози вітамінів B_6, B_9 та B_{12} та співвідношення, описані в праці [Clark R. Lowering blood homocysteine with folic acid based sapplement; meta-analisis of randomised trials // BMI. - 1998. - Vol. 316, № 3, - P. 894-898]. Характерно, що в науковій літературі не виявлено жодної роботи, в якій було би знайдено несприятливу дію на організм людини високих доз вказаних вітамінів [Improved vascular endothelial function after oral B vitamins: An effect mediated through reduced concentrations of free plasma homocysteine / Chambers J.C., Ueland P.M., Obeid O.A. et al. // Circulation. - 2000. - Vol.102. - P. 2479-2483].

2. Вітамінно-мінеральний комплекс (ВМК) в складі вказаних вітамінів та мікроелементів цинку, хрому, ванадію.

3. Вітчизняний препарат Декамевіт. З препаратів, дозволених до використання в Україні, Декамевіт (АТ "Київський вітамінний завод") - єдиний з полівітамінних комплексів, що містить високі дози вітамінів B_2 (10 мг), B_6 (20 мг), B_9 (2 мг) та B_{12} (0,1 мг). Декамевіт - це комплексний препарат, що містить полівітамінну складову, антиоксиданти та амінокислоту метіонін - інгредієнти, що забезпечують всі головні метаболічні шляхи організму людини. Раціонально підібраний склад препарату сприяє виявленню більш вираженої і різносторонньої біологічної дії. Гіпогомоцистеїнемічна дія Декамевіту та його здатність нівелювати деякі прояви токсичної дії ГГЦ були вперше виявлені в наведений вище праці [Артемчук М.А., 2008]. В зв'язку з цим нами і був використаний цей препарат в комплексному лікуванні урогенітального хламідіозу. Повний склад Декмевіту. Одна пігулка містить: вітаміну А - 6600 МО, вітаміну Е - 0,01 г, вітаміну B_1-0,02 г, вітаміну B_2-0,01 г, вітаміну B_6-0,02 г, вітаміну С - 0,2 г, вітаміну B_{12}-0,0001 г, кислоти фолієвої - 0,002 г, нікотинаміду - 0,05 г, рутину - 0,02 г, метіоніну - 0,2 г. Наводимо біологічну активність складових Декамевіту [Скляров О.Я. (редактор). Клінічна біохімія. - К.: Медицина, 2006. - 432 с; Губський Ю.І. Біологічна хімія. - Київ-Вінниця: Нова книга, 2009. - 664 с].

Вітамін А, крім фоторецепції, бере участь в процесах росту та диференціації клітин, синтезі глікопротеїнів, входить до складу мембран, є антиоксидантом, відновлює епітелій шкіри, активує процес загоєння ран, знижує ризик розвитку пухлинних захворювань. В медичній практиці часто використовується для лікування хронічних, у тому числі інфекційних захворювань. Вітамін Е - найактивніший біоантиоксидант організму, універсальний протектор (захисник) клітинних мембран від окиснювального пошкодження, Попереджує окиснення вітаміну А, сульфгідрильних груп білків та ферментів, за недостатності знижується стабільність мембран та активність антиоксидантних ферментів, виникає безпліддя. Нагадаємо, що серед відомих ускладнень ГГЦ є розвиток оксидативного стресу та невиношування вагітності. В медицині препарати вітаміну Е застосовують для лікування багатьох захворювань, у тому числі атеросклерозу.

Всі вітаміни групи В виконують коферментні функції, тому гармонізують обмін речовин, регулюють діяльність нервової та серцево-судинної систем, шлунково-кишкового тракту, беруть участь у гемопоезі, абсолютно необхідні (особливо вітаміни B_9 та B_{12}) для ініціації та розвитку імунної відповіді. Вітамін B_1 відіграє провідну роль у вуглеводному та енергетичному обміні. Вітамін B_2 у вигляді коферментних форм флавінаденіндинуклеотиду (ФАД), та флавінмононуклеотиду (ФМН) та вітамін РР (нікотинамід) у вигляді коферментних форм нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) і нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ) входять до складу десятків ферментів, що каталізують метаболічні процеси всіх основних класів речовин (білків, ліпідів, вуглеводів). Важливо, що вітамін B_2 приймає участь у фолатному циклі, тобто у перетворені 5, 10-метилентетрагідрофолату до метилтетрагідрофолату. Останній в складі метіонінсинтетази (К.Ф.2.1.1.13.) перетворює ГЦ у метіонін. Вітамін B_6 приймає пряму участь в обміні амінокислот, у тому числі ГІД: коферментна форма піридоксину, тобто піридоксальфосфат (ПФ) входить до складу ключових ферментів метаболізму ГЦ, що здійснюють процес трансульфування - цистатіонін-β-синтази (К.Ф.4.2.1.22.) та цисттіонін-γ-ліази (К.Ф.4.4.1.1). Вітамін B_9 (фолат), що в нормі переносить одновуглецеві фрагменти (у тому числі метильну групу), здійснює разом з вітаміном B_{12} ключову реакцію обміну ГЦ - його метилування з утворенням метіоніну. Вітамін С сприяє підвищенню опірності організму до інфекції, зміцнює сполучну тканину шляхом гідроксилювання амінокислот колагену (проліну та лізину), має антиоксидантну активність. Є дані, що вітамін С сприяє зниженню рівня ГЦ в крові. Рутин - Р-вітаминоподібна водорозчинна речовина, флавоноїд, визнаний антиоксидант, синергіст вітаміну С. Рутин взаємодіє з аскорбіновою кислотою, приймає участь у регуляції утворення колагену

сполучної тканини, запобігає деполімеризації гіалуронової кислоти гіалуронідазами, активує тканинне дихання.

Отже, препарат Декамевіт спричиняє гіпогомоцистеїнемічну, антиоксидантну та антитоксичну дію, стимулює метаболізм, регулює діяльність нуклеїнових кислот та білків, гальмує розвиток серцево-судинної патології і це дає підстави для його включення до комплексного лікування сечостатевої мікст-трихомонадної інфекції.

Вибір есміну як джерела мікроелементів зумовлений трьома причинами. По-перше, до його складу, крім цинку, хрому та ванадію входять інші важливі для багатьох метаболічних процесів мікронутрієнти. Склад однієї капсули есміну: заліза (III) - 3,0 мг; цинку (II) - 4,0 мг; марганцю (II) - 0,8 мг; міді (II) - 0,7 мг; кобальту (II) - 0,07 мг; хрому (III) - 0,07 мг; селену (IY) - 0,05 мг; молібдену (YI) - 0,07 мг; ванадію (Y) - 0,01 мг, мефенамінової кислоти - 85 м [Компендиум 2006 - лекарственные препараты: В. 2 т / Ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов.- К.: МОРИОН, 2006]. По-друге, згідно інструкції, есмін має антиоксидантні властивості, а саме оксидативний стрес супроводжує інфекційні захворювання та є однією з причин цитотоксичної дії ГГЦ. По-третє, до складу есміну, що принципово важливо, входить мефенамінова кислота На основі цієї сполуки (N-2,3-диметилфенілантранілової кислоти) в інституті фармакології та токсикології АМН України були синтезовані координаційні сполуки з біоелементами (які входять до складу есміну) та забезпечують виняткову фармакологічну активність при суттєвому зниженні їх токсичності. Вибір мікроелементів базувався на результатах аналізу їх біологічної активності. Так, цинк-залежними є сотні ферментів, що беруть участь практично в усіх обмінах, а обидва ферменти, що метилюють ГЦ, є цинквмісними металоензимами. Ванадій та хром необхідні для нормального функціонування серцево-судинної системи, причому є багато даних про те, що обидва мікроелемента, особливо ванадій, мають антиоксидантну дію. Нещодавно було виявлено, що окремі компоненти - вітаміни та мікроелементи мають гіпогомоцистеїнемічну активність з ефектом синергізму складових. Важливо, що мікроелементи (Zn, Cr) в складі препарату знаходяться у вигляді координаційних сполук з органічним лігандом, які вперше синтезовано в ДУ "Інститутом фармакології та токсикології НАМН України". Есмін має високу біодоступність, не проявляє кумулятивних властивостей, не чинить імунотоксичної, місцевоподразнюючої, алергічної, ульцерогенної, ембріотоксичної, тератогенної дії. Склад і біологічно збалансоване співвідношення інгредієнтів Есміну зумовлюють високий терапевтичний ефект при гіпопластичній та гемолітичній анеміях, тромбоцитопенії та лейкопенії, проявляють виражену фармакологічну дію відносно обмінних процесів на фоні металоферментного дисбалансу, які супроводжуються порушеннями імунних та репродуктивних функцій, серцево-судинними захворюваннями, зниженням працездатності. Есмін бере участь у формуванні колагену та інших білків, що сприяють покращенню структури шкіри, нігтів та волосся; сприяє нормалізації обміну речовин, має антиоксидантну дію. Есмін має гепатопротекторну активність в умовах дії іонізуючого опромінення та застосування цитостатиків. Антиоксидантні властивості приводять до зниження в крові рівня малонового діальдегіду та дієнових кон'югантів [Пентюк Н.О., Луцюк М.Б., Григор'єва Г.С., Конахович Н.Ф. Фармакологічна корекція композицією вітамінів B_6, B_9, B_{12} та мікроелементного комплексу Есмін прогресування експериментального цирозу печінки на фоні гіпергомоцистеїнемії // Рациональная Фармакотерапия. - 2012. - № 1 (22). - С. 72-76]. Препарат приймають внутрішньо після їди. Есмін доцільно застосовувати з вітамінами і полівітамінними комплексами. Такі фармакологічні властивості обумовили включення нами препарату Есмін до комплексного лікування сечостатевої мікст-трихомонадної інфекції.

Спосіб терапії хворих на сечостатеву мікст-трихомонадну інфекцію здійснюється наступним чином. Окрім протитрихомонадних препаратів, хворим одночасно призначається препарат "Вільпрафен" по 500 мг 3 рази на день протягом 10 діб, препарат "Декамевіт" по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 30 діб та препарат "Есмін" по 1 таблетці 1 раз на день протягом 30 діб.

Клінічний приклад: Хворий С., 1981 р. н., неодружений. Клінічний діагноз: Сечостатевий трихомоноз. Мікоплазмоз. Звернувся до Вінницького обласного клінічного шкірно-венерологічного диспансеру самостійно. При зверненні пред'являв скарги на незначні серозні виділення з уретри, переважно в ранковий час після сну, також були скарги на незначний свербіж в уретрі. Скарги турбують хворого протягом останніх 7 місяців. За цей період проходив 2 курси лікування у приватного лікаря уролога, але скарги не зникали. Назв препаратів не пам'ятає. Об'єктивний огляд: губки уретри гіперемійовані, не набряклі. При масажі уретри виділяються помірні серозні виділення. Пахові лімфатичні вузли не збільшені. Результати останніх лабораторних досліджень: - мікроскопія зскрібка, забарвленого за Граммом - лейкоцити 30-40 в полі зору, епітелій - 10-20 в полі зору, слиз - в незначні кількості, мікрофлора - в незначній кількості, гонококи - не виявлені, трихомонади - виявлені. M. genitalium виявлена

методом полімеразної ланцюгової реакції і прямої імунофлуоресценції. U. Urealyticum виявлена бактеріологічним методом у кількості більше ніж 10^4 колонійутворюючих одиниць (КУО) та методом прямої імунофлуоресценції. Загальний аналіз сечі: колір солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1,020 г/мл, реакція слабкокисла, лейкоцити - 0-10 в полі зору, еритроцити - 0- в полі зору, епітелій - 3-5 в полі зору, бактерій - не виявлено. Загальний аналіз крові: еритроцити - $4{,}1 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін - 130 г/л, лейкоцити - $9{,}0 \cdot 10^9$/л, (е-1 %, п-1 %, с-66 %, л-28 %, м-4 %), ШОЕ - 15 мм/год. Концентрація гомоцистеїну - 17,5±0,16 мкм/л, вміст малонового діальдегіду - 7,58±0,11 мкм/л, вміст гідропероксидів ліпідів - 5,12±0,10 од.екс./мл, активність супероксиддисмутази - 12,3±0,19 мкг/мл, активність церулоплазміну - 0,14±0,001 од. абсорб.

Була призначена терапія: "Орнідазол" по 500 мг 2 р на день протягом 10 днів, "Вільпрафен" по 500 мг 3 рази на день протягом 10 днів, "Декамевіт" по 1 таб. 1 раз на день протягом 30 днів, "Есмін" по 1 таб. 1 раз на день протягом 30 днів. Місцево: інстиляції в уретру з 0,02 % водним розчином декаметоксину протягом 10 днів.

Через 10 днів після закінчення курсу лікування покращилися клініко-лабораторні показники: мікроскопія зскрібка, забарвленого за Граммом - лейкоцити 0-5 в полі зору, епітелій - 10-15 в полі зору, слиз - в незначні кількості, мікрофлора - в незначній кількості, гонококи - не виявлені, трихомонади - не виявлені. Через 1 місяць після закінчення курсу лікування мікроскопія зскрібка, забарвленого за Граммом - лейкоцити 0-3 в полі зору, епітелій - 10-12 в полі зору, слиз - в незначні кількості, мікрофлора - в незначній кількості, гонококи - не виявлені, трихомонади - не виявлені. M. genitalium не виявлена методом полімеразної ланцюгової реакції і прямої імунофлуоресценції. U. Urealyticum не виявлена бактеріологічним методом та методом прямої імунофлуоресценції. Загальний аналіз сечі: колір солом'яно-жовтий, відносна щільність - 1,025 г/мл, реакція слабкокисла, лейкоцити - 0-1 в полі зору, еритроцити - 0 в полі зору, епітелій - 0-1 в полі зору, бактерій - не виявлено. Загальний аналіз крові: еритроцити - $4{,}3 \cdot 40^{12}$/л, гемоглобін - 135 г/л, лейкоцити - $9{,}7 \cdot 10^9$/л, (е-1 %, п-1 %, с-70 %, л-24 %, м-4 %), ШОЕ - 12 мм/год. Концентрація гомоцистеїну зменшилась до 10,4±0,15 мкм/л, малонового діальдегіду - до 4,07±0,16 мкм/л та вміст гідроперокисидів ліпідів - до 2,59±0,12 од.екс./мл, зросла активність супероксиддисмутази - до 21,1±0,18 мкг/мл та активність церулоплазміну - до 0,17±0,008 од. абсорб.

Спосіб застосування препаратів "Вільпрафен", "Декамевіт" та "Есмін" в комплексному лікуванні було апробовано на 39 хворих на сечостатеву мікст-трихомонадну інфекцію. Запропонований спосіб виявився ефективним в процесі лікування 35 пацієнтів, що становить 90 %. Запропонований метод лікування окрім того, що забезпечував елімінацію збудників сечостатевого трихомонозу та мікоплазмозу, характеризується гіпогомоцистеїнемічним ефектом (зниження рівня ГЦ в крові), антиоксидантною дією (зниження рівня малонового діальдегіду та гідропероксидів, підвищення активності супероксиддисмутази). Застосування даної комбінації препаратів виявилось безпечним, побічних ефектів не спостерігалось.

Вважаємо, що зниження рівня ГЦ в крові хворих за вказаної терапії пов'язано з дією високих доз вітамінів B_2, B_6, B_9, B_{12}, присутніх в "Декамевіті" та частково мікроелементів "Есміну", особливо цинку. Антиоксидантна дія лікування, мабуть, спричинена не тільки зниженням рівня ГЦ, але також дією антиоксидантів - токоферолу, вітаміну А, рутину (складові "Декамевіту"), а також мікроелементів селену, хрому та ванадію та інших (складові "Есміну").

Таким чином, даний спосіб комплексного лікування сечостатевої мікст-трихомонадної інфекції забезпечує елімінацію збудників, має гіпогомоцистеїнемічну дію, зменшуючи патогенний вплив підвищеного вмісту гомоцистеїну на судинну стінку та індукований ним оксидативний стрес. Методика проста, загальнодоступна, безпечна, ефективна і може знайти широке застосування в лікуванні вказаної інфекції.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб терапії хворих на сечостатеву мікст-трихомонадну інфекцію, що включає призначення протитрихомонадних засобів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат, який має бактеріостатичну та бактерицидну дію, - антибактеріальний препарат з діючою речовиною джозаміцин по 500 мг 3 рази на день протягом 10 діб; препарати, які мають гіпогомоцистеїнемічну, антиоксидантну та іншу корисну дію, - полівітамінний препарат (ретинолу ацетат, альфа-токоферолу ацетат, аскорбінова кислота, тіаміну гідрохлорид, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, фолієва кислота, нікотинамід, рутин, ціанокобаламін, метіонін) по 1 таб. 1 раз на добу протягом 30 діб та полімікроелементний препарат (залізо, мідь, цинк, кобальт, марганець, хром, ванадій, молібден, селен, мефенамінова кислота) по 1 таб. 1 раз на добу протягом 30 діб.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

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