

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034382**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.03

(21) Номер заявки
201800356

(22) Дата подачи заявки
2018.06.09

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

(54) **ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА И СПОСОБ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА**

(31) **2017124943**

(32) **2017.07.12**

(33) **RU**

(43) **2019.01.31**

(96) **2018000070 (RU) 2018.06.09**

(56) RU-C1-2270678
RU-C1-2155045
RU-C1-2606910
US-A1-20140335134
WO-A2-2006101954

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ТЕХНОФАРМ" (RU)**

(72) Изобретатель:
**Ситдыкова Марина Эдуардовна,
Никольский Евгений Евгеньевич
(RU)**

(57) Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, а именно к применению лекарственного средства - гидроксипропилдиметилдигидропиримидина в качестве лекарственного средства в комплексной терапии хронического цистита, а также к способу комплексной терапии хронического цистита с использованием гидроксипропилдиметилдигидропиримидина.

B1

034382

034382

B1

Изобретение относится к области фармацевтики и медицины, а именно к применению лекарственного средства-гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в качестве лекарственного средства в комплексной терапии хронического цистита, а также к способу комплексной терапии хронического цистита с использованием гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина.

Цистит - это серьезная проблема женского здоровья, характеризующаяся инфекционно-воспалительными изменениями стенки мочевого пузыря с преимущественным поражением его слизистой оболочки [1].

Проблема лечения цистита у женщин имеет важное социальное значение: 57% пациенток находятся в трудоспособном возрасте, у 40% длительность заболевания колеблется по срокам от 1 до 5 лет, а средний возраст составляет 35 лет.

Наиболее частым (80-90%) микробным возбудителем является кишечная палочка, которая обладает высокими патогенными и адаптивными возможностями, вызывая феномен адгезии, обладает высокой скоростью размножения, вызывает выработку аммиака, ослабляя иммунитет и нарушая функцию гладкомышечных волокон мочевыводящих путей.

По клиническому течению цистит может быть острым и хроническим. Наиболее сложная в плане лечения является хроническая форма течения. К сожалению 40% женщин не обращаются своевременно за медицинской помощью, считая цистит "пустяковой" болезнью. Кроме того, несвоевременное и неадекватное лечение создают условия для частого рецидивирования. Известно, что после завершения лечения 60% женщин отмечают рецидив инфекции в течение 3-4 месяцев. Следует отметить и тот факт, что женщины с симптомами цистита, не желая тратить время на посещение врача, пользуются рекомендациями провизоров, что безусловно отражается на результатах лечения.

В четверти случаев рецидив возникает вследствие происходящей адгезии бактерий (проникновение в подслизистый слой). Адгезия микроорганизмов реализуется в два этапа:

1 этап - повреждение гликокаликса и контакт с клеточной мембраной (начальный этап);

2 этап - существование бактерии единым комплексом (гликокаликсом) с клеткой хозяина (персистенция).

Персистенция лежит в основе асимптоматической бактериурии и периодически возникающей агрессии микроорганизмов против клеток хозяина, вызывая рецидив хронического цистита.

Роль микроорганизмов в генезе хронического цистита заключается в нарушении структуры коллагеновых волокон соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистого слоя. В результате происходит деполимеризация гликозаминогликанового слоя, нарушается сосудистая проницаемость и микроциркуляция слизистой и подслизистого слоев, приводящая к деструкции уроэпителиоцитов. Перестройка соединительной ткани является плацдармом для развития гиперпластических, пролиферативных, метапластических и диплопластических изменений переходного эпителия при хроническом цистите.

Из уровня техники известен комплексный подход в лечении рецидивирующей инфекции мочевых путей, заключающийся в назначении антибактериальной терапии, применении стабилизаторов гликозаминогликанового слоя, иммунотерапии и применении фитопрепаратов.

Однако не всегда возможно применение дорогостоящих препаратов в лечении хронического цистита, поэтому в урологических стационарах чаще используется, в дополнение к антибактериальной и сосудистой терапии, местное лечение - инстилляции в мочевой пузырь раствора соединения - производного серебра, например колларгола (наиболее близкий аналог изобретения - прототип).

Колларгол - лекарственное средство на основе серебра с антисептическим эффектом. Препарат обладает противовоспалительным, бактерицидным, вяжущим (уменьшение продукции слизи) действием. Содержит 70% серебра и 30% альбумина, который предназначен для соединения молекул серебра между собой и поддержания их в активном состоянии. Для инстилляции используется 1% водный раствор с экспозицией 15-20 минут.

Недостаток "старого", давно применяющего способа лечения хронического цистита с использованием инстилляции колларгола заключается в том, что раствор колларгола вызывает ожог слизистой оболочки мочевого пузыря легкой степени и восстановление ее после местного лечения происходит длительное время, что безусловно отражается на сохранении учащенного мочеиспускания и резей еще какое-то время после лечения.

Технической задачей, на решение которой направлено изобретение, является разработка нового, эффективного способа лечения хронического цистита с использованием известного лекарственного средства лишенного недостатка прототипа.

Техническим результатом изобретения является:

1. Усиление процесса регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря, приводящее к улучшению состояния слизистой оболочки мочевого пузыря и показателей мочеиспускания.

2. Реализация нового назначения известного лекарственного средства.

Технический результат изобретения достигается за счет включения в комплексную терапию цистита известного лекарственного средства с международным непатентованным наименованием - гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин. Торговое наименование лекарственного препарата в форме таблеток,

производимого в России из указанного активного вещества, зарегистрированного в различных странах мира в качестве товарного знака - Ксимедон. Дженериков лекарственного препарата "Ксимедон" в мире нет.

Гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин ускоряет процессы регенерации тканей и сокращает сроки заживления ожоговой поверхности, улучшает приживление кожных трансплантатов при аутодермопластике. Способствует нормализации соотношения между содержанием фибриногена в крови и ее фибринолитической активностью. Улучшает регионарное кровообращение. Нормализует иммунную систему, повышает фагоцитарную активность Т-лимфоцитов и неспецифическую резистентность организма. Стимулирует эритро- и лейкопоэз, клеточные и гуморальные факторы защиты, оказывает противовоспалительное и антимикробное действие [2].

До настоящего времени не известно применение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в урологии для лечения цистита.

Авторы настоящего изобретения, учитывая свойства гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина, как лекарственного средства, усиливающего процесс регенерации, обладающего одновременно бактерицидным и бактериостатическим действием, предположили, что включение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в комплексную терапию хронического цистита позволит ускорить процесс регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря после лечения антимикробными препаратами и инстилляции раствора колларгола.

Для проведения клинического исследования на базе урологической клиники им.А.В. Вишневского г. Казани были отобраны 30 пациенток с подтвержденным диагнозом хронический цистит с частотой рецидива не менее трех раз в год в возрасте от 20 до 70 лет. Средний возраст составил $46,0 \pm 2,7$ лет (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по возрасту

Возраст, годы	Количество, человек	Удельный вес в группе, %
20-29	5	16
30-39	5	16
40-49	11	38
50-59	3	10
60 лет и старше	6	20

У большинства пациенток (70%) заболевание возникло в возрасте от 25 до 50 лет (трудоспособный возраст), характеризовалось длительностью течения 1-15 лет (табл. 2) с частотой рецидива от 3 до 7 эпизодов. Длительность максимального без рецидивного течения составила 6 лет, минимального 2-3 месяца.

Таблица 2. Длительность течения хронического цистита

Критерии	Количество, человек	Удельный вес в группе, %
До 5 лет	12	40
До 10 лет	5	16
Более 10 лет	13	44

Характеристика жалоб пациенток представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика жалоб у обследованных женщин до лечения

Симптомы	Число больных, чел	Удельный вес жалобы в группе, %
Учащенное мочеиспускание	27	90
Императивные позывы	16	53
Боль при мочеиспускании	26	87
Ноктурия	23	77
Чувство жжения	14	47
Чувство неполного опорожнения	17	57

Как видно из табл. 3, основными жалобами пациенток были учащенное и болезненное мочеиспускание с чувством жжения и неполного опорожнения мочевого пузыря. Учащенное мочеиспускание в ночное время (ноктурия) имело место у 77% пациенток, что сказывалось на общем самочувствии.

Лабораторные исследования, проведенные всем пациенткам до лечения, не выявили патологических изменений в клиническом анализе крови.

При исследовании мочи установлены изменения, характерные для инфекционно-воспалительного процесса в органах мочевыводящей системы (табл. 4).

Таблица 4. Лабораторная диагностика хронического цистита

Показатели	Количество пациенток, чел	Удельный вес, %
лейкоцитурия	23	78
микрогематурия	11	36
макрогематурия	2	8
протеинурия	24	81
реакция мочи щелочная	26	86
реакция мочи кислая	4	14

По данным табл. 4 в общем анализе мочи у 23 (78%) пациенток содержание лейкоцитов было более 12 в поле зрения; в анализе мочи по Нечипоренко содержание лейкоцитов от 5 до 12 тыс. в 1 мл.; у 11 человек (36%) отмечено наличие эритроцитов.

По результатам бактериологического исследования установлено, что чаще возбудителем инфекционно-воспалительного процесса в мочевом пузыре была кишечная палочка - 38%, хотя высевалась и другая микрофлора, у шести пациенток микрофлора не выявлена. (табл. 5)

Таблица 5. Результаты бактериологического исследования

Возбудитель	Количество больных, чел	Удельный вес, %
E.Coli	11	38
Staphylococcus	6	20
Klebsiella	3	10
Enterococcus	2	6
Другие	2	2

Лечение пациенток проводили следующим образом. Назначались антимикробные препараты (антибиотики и/или антибактериальные препараты) в соответствии с чувствительностью к препаратам, либо использовались антимикробные препараты, рекомендуемые Федеральными клиническими рекомендациями (Перепанова Т.С., 2015 г.)

Далее назначалось местное лечение - инстилляциии раствором производного серебра, а затем принимался лекарственный препарат "Ксимедон" с активным веществом гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин в количестве 1,5 г в сутки (500 мг 3 раза в сутки) в течение 30 дней.

Через 15 дней после начала лечения пациентки проходили промежуточный контроль. Через две недели после начала лечения уже отмечалась положительная динамика в симптоматике, лабораторных анализах и других методах контрольного обследования.

Через 30 дней все 30 пациенток завершили лечение. Контрольное обследование через 30 дней позволило установить, что комплексная терапия хронического цистита по вышеуказанной схеме лечения с включением лекарственного средства гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин с целью регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря оказалось эффективным. Не желательных явлений, связанных с приемом препарата "Ксимедон", не выявлено. Жалобы, характерные для цистита отсутствуют.

В табл. 6 показана динамика изменения показателей до лечения во время лечения и после лечения, иллюстрирующая эффективность проведенного лечения с использованием лекарственного средства гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин.

Таблица 6. Оценка эффективности лечения

Показатель	Значение до лечения	Значение через 15 дней после начала лечения	Значение через 30 дней после начала лечения	Коэффициент достоверности изменений (P)
Количество мочеиспусканий, раз	12,3±2,1	9,1±1,2	6,4±1,2	<0,001
Ноктурия, раз	3,3±0,8	1,2±0,5	-	
Количество ургентных позывов на мочеиспускания, раз	6,2±1,4	2,7±1,2	-	
Объем мочи (количество выделенной мочи при одном мочеиспускании), мл	84,1±2,3	128,6±3,6	147,9±26,7	<0,001
Объем остаточной мочи, мл	65,2±21,6	56,0±11,2	12,0±11,1	<0,001
Толщина стенки мочевого пузыря (по данным УЗИ), мм	6,4±0,2	5,3±0,6	3,5±3	

Согласно табл. 6 число мочеиспусканий сократилось в два раза (с $12,3 \pm 2,1$ до $6,4 \pm 1,2$) и соответствует нормальным суточным показателям. Отсутствуют urgentные позывы, недержание мочи и мочеиспускание в ночное время (ноктурия). В три раза уменьшился средний объем остаточной мочи у большинства пациенток. Толщина стенки мочевого пузыря в наполненном состоянии уменьшилась практически в два раза и соответствует нормальным значениям ($3,5 \pm 3$).

Эффективность лечения хронического цистита с включением в комплексную терапию гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидина анализировалось в сравнении с традиционным вышеуказанным способом лечения - прием антимикробного препарата в сочетании с инстилляцией раствора соединения- производного серебра в мочевой пузырь.

В урологической клинике им. А.В. Вишневого г. Казани накоплен большой массив статической информации по вопросу лечения пациенток традиционным способом, включающим прием антимикробного препарата и инстилляцией раствора соединения- производного серебра в мочевой пузырь. Такие пациентки имели рецидивы 2-3 раза в год и неоднократно поступали в урологическую клинику в периоды рецидивирования воспалительного процесса. Для оценки эффективности лечения в сравнении были выбрано несколько критериев (по которым можно корректно провести сравнение): количество мочеиспусканий, noctурия (количество мочеиспусканий в ночное время), количество urgentных мочеиспусканий, гиперемия, лейкоцитурия (табл. 7).

Таблица 7. Сравнительный анализа результатов лечения хронического цистита с применением гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидина (основная группа) и без его применения (контрольная группа)

Показатели	Контрольная группа		Основная группа	
	Через 15 дней	Через 30 дней	Через 15 дней	Через 30 дней
Количество мочеиспусканий, раз	$10,1 \pm 1,7$	$9,1 \pm 1,9$	$9,1 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,2$
Ноctурия, раз	$3,4 \pm 0,7$	$1,6 \pm 1,7$	$1,2 \pm 0,5$	0
Ургентное мочеиспускание, раз	$7,1 \pm 1,1$	$5,2 \pm 0,8$	$2,7 \pm 1,2$	0
Объем мочи (количество выделенной мочи при одном мочеиспускании), мл	$96,2 \pm 4,3$	$107,9 \pm 3,9$	$128,6 \pm 36$	$147,9 \pm 26,7$
Гиперемия, количество больных	24	7	0	0
Лейкоцитурия, количество больных	24	3	5	0

Как видно из табл. 7, количество мочеиспусканий через 30 дней лечения у основной группы составляет $6,4 \pm 1,2$ раз, в то время как у контрольной группы $9,1 \pm 1,9$ раз. У основной группы отсутствуют ночные и urgentные мочеиспускания, отсутствуют гиперемия и лейкоцитурия, что в комплексе свидетельствует о более высокой эффективности лечения у основной группы пациенток по сравнению с контрольной группой.

У пациенток контрольной группы рецидив возникал 2-3 раза в год. У пациенток основной группы, принимавших гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидин, через 10 месяцев после начала лечения рецидивы не зафиксированы.

Таким образом, можно сделать вывод, что технический результат изобретения достигается - реализуется новое назначение известного лекарственного средства гидроксипроксиэтилдиметилдигидропиримидина - в комплексной терапии хронического цистита. Новый способ лечения хронического цистита ускоряет процесс регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря, что приводит к улучшению состояния слизистой оболочки мочевого пузыря и показателей мочеиспускания.

Список использованной литературы:

1. Отчет о клиническом исследовании препарата "Ксимедон" в лечении хронического цистита у женщин (главный координатор профессор М.Э. Ситдыкова).
2. Инструкция по применению лекарственного препарата "Ксимедон".

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в количестве 1,5 г в сутки в качестве лекарственного средства в комплексной терапии хронического цистита.

2. Применение по п.1, отличающееся тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин принимается по 0,5 г три раза в сутки.

3. Применение по п.1 или 2, отличающееся тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин принимается перорально.

4. Применение по п.3, отличающееся тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин принимается в форме таблеток.

5. Способ комплексной терапии хронического цистита, включающий введение пациенту эффективного количества антимикробного лекарственного препарата, инстилляцию раствора соединения - производного серебра в мочевого пузырь, отличающийся тем, что дополнительно включает введение пациенту гидроксиэтилдиметилдигидропиримидина в количестве 1,5 г в сутки.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин вводится по 0,5 г три раза в сутки.

7. Способ по п.5 или п.6, отличающийся тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин вводится перорально.

8. Способ по п.7, отличающийся тем, что гидроксиэтилдиметилдигидропиримидин вводится в форме таблеток.

