

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.523–02:615.281.8:617.7

Новикова Ирина Вадимовна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКЛОЦИТИДИНМОНОФОСФАТА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСА**

14.00.25 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Минск 2006

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: доктор медицинских наук
КЕВРА Михаил Константинович,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
БУШМА Михаил Иванович,
заведующий кафедрой фармакологии УО
«Гродненский государственный медицинский университет»

доктор медицинских наук, профессор
БИРИЧ Тамара Андреевна,
кафедра глазных болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Защита состоится « » _____ 2006 года в _____ часов на заседании
Совета по защите диссертаций Д 03.18.07 при УО «Белорусский государствен-
ный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т им. Дзержин-
ского, д. 83 (тел. 2-72-55-98)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государ-
ственный медицинский университет».

Автореферат разослан « » _____ 2006 г

И.о. ученого секретаря
совета по защите диссертаций
доктор биологических наук, профессор

Т.С. Морозкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Поиск эффективных и безопасных средств для лечения заболеваний, приводящих к тяжелой инвалидизации пациентов, является одной из важнейших задач медицинской науки. К числу таких заболеваний относится герпетический кератит, который нередко может приводить к развитию корнеальной слепоты (А. А. Каспаров и др., 2003; J. G. Garweg, M. Halberstand, 2002; M. Labetoulle, 2004; S. Sharma, 2001). В последние десятилетия в мире происходит неуклонный рост числа пациентов с поражениями органа зрения, вызванными вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1) (M. Labetoulle et al., 2005). Так, к началу третьего тысячелетия в США было зарегистрировано около полумиллиона случаев герпетических заболеваний глаз (Н. Е. Kaufman, 2002). Ежегодно к ним добавляется около 60 000 новых эпизодов офтальмогерпеса (D. R. Lairson et al., 2003).

Подобная ситуация наблюдается и в России, где в течение года по поводу свежих случаев герпетических поражений глаз к врачам обращаются от 40 до 50 тыс. пациентов. Принимая во внимание тот факт, что примерно у половины больных в течение первых 2-х лет развиваются рецидивы заболевания, общее число пациентов с офтальмогерпесом постоянно увеличивается (Н. П. Глинских, 1997; Ю. Ф. Майчук, 2001; Л. К. Мошетова, Г. М. Чернакова, 2004).

В Республике Беларусь официальные материалы по распространенности герпетических заболеваний глаз отсутствуют, однако с определенной степенью достоверности можно полагать, что в нашей стране офтальмогерпес встречается не реже, чем в Российской Федерации.

Несмотря на несомненные достижения в создании противовирусных средств, в настоящее время имеется еще ряд нерешенных вопросов в лечении пациентов с герпетическими поражениями органа зрения (Ф. И. Ершов, Т. П. Оспельникова, 2001; L. Dediulescu, D. F. Dediulescu, 2005; A. V. Tullo, 2003). С одной стороны, это обусловлено тем, что современные фармакологические средства не способны прерывать персистенцию герпесвируса в организме человека и не препятствуют развитию рецидивов заболевания, с другой стороны – увеличением числа пациентов с хронической герпетической инфекцией, резистентной к проводимой лекарственной терапии. Офтальмогерпес является перманентным рецидивирующим заболеванием, при каждом обострении которого необходимо назначать лекарственные средства. Частое и длительное применение противогерпетических препаратов неизбежно приводит к возникновению штаммов вируса герпеса, резистентных к проводимой терапии. Так, у 5–7 % больных, страдающих рецидивирующим офтальмогерпесом, выявляется резистентность к

ацикловиру (Т. Б. Семенова, 2002; G. V. Domingo et al., 2002). У пациентов с выраженным иммунодефицитом ацикловирустойчивые штаммы встречаются в 2 раза чаще (Л. Н. Хахалин, 1997; В. Bodaghi et al., 2000; Y. F. Yao et al., 1996).

Длительное применение лекарственных препаратов при лечении офтальмогерпеса может приводить и к развитию побочных (как правило, токсико-аллергических) реакций. Такие осложнения встречаются не часто, однако они лишают некоторых пациентов возможности получать адекватную противогерпетическую терапию (Ваугоу О. et al., 2000).

Таким образом, офтальмологическая практика нуждается в новых эффективных и безопасных препаратах для лечения герпетических заболеваний глаз, и их создание является актуальной задачей современной фармакологии.

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертация выполнена в рамках Государственной научно-технической программы 05/321 «Разработать способ получения и организовать в ОАО «Белмедпрепараты» производство нового противовирусного препарата циклоцитидинмонофосфата (ц-ЦМФ)», номер государственной регистрации 20014720 от 29.11.2001 г.

Цель и задачи исследования

Целью исследования являлось экспериментально-клиническое обоснование применения циклоцитидинмонофосфата для лечения герпесвирусных заболеваний глаз.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Провести оценку противогерпетической активности ц-ЦМФ в опытах *in vitro* и на экспериментальной модели герпетического кератоконъюнктивита у кроликов.
2. Исследовать безопасность применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной на здоровых людях.
3. Провести сравнительное клиническое изучение эффективности и безопасности применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной и мази ацикловира 3 % глазной у больных с герпетическими поражениями глаз.
4. Оценить эффективность применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной у пациентов с офтальмогерпесом, резистентным к лечению ацикловиrom.

Объекты и предметы исследования

Объекты исследования: циклоцитидинмонофосфат; экспериментальные животные (кролики); здоровые добровольцы; пациенты с герпетическими поражениями глаз.

Предметы исследования: противогерпетическая активность ц-ЦМФ; эффективность и безопасность клинического применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной.

Гипотеза

Модифицированный нуклеозид ц-ЦМФ обладает противогерпетической активностью и может быть использован в клинической практике для лечения герпетических поражений глаз.

Методология и методы исследования

Методологической основой планирования, выполнения работы и анализа полученных результатов, а также формулирования и обсуждения выводов являлись законы и категории системного анализа. В работе использованы вирусологические, гематологические, биохимические, иммунологические, общеклинические, офтальмологические и статистические методы исследования.

Научная новизна

1. Впервые экспериментально установлена наиболее эффективная и безопасная концентрация мази ц-ЦМФ для лечения герпетического кератоконъюнктивита у кроликов.

2. Клинически обоснована безопасность применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной у человека.

3. Установлено, что мазь ц-ЦМФ 3 % глазная является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с герпетическими поражениями глаз, сопоставимым по терапевтическому действию с мазью ацикловира 3 % глазной.

4. Впервые доказана высокая эффективность мази ц-ЦМФ 3 % глазной при лечении пациентов с офтальмогерпесом, резистентным к действию ацикловира.

Практическая (экономическая, социальная) значимость работы

Практическая значимость. Результаты экспериментально-клинического изучения эффективности и безопасности ц-ЦМФ были положены в основу создания нового лекарственного препарата для лечения офтальмогерпеса, который зарегистрирован Министерством здравоохранения Республики Беларусь под названием «Мазь нуклеавир 3 % глазная».

Экономическая значимость. Использование нового отечественного препарата «Мазь нуклеавир 3 % глазная» уменьшает стоимость лечения больных с герпетическими поражениями глаз в два раза по сравнению с генерическим препаратом — мазью ацикловира 3 % глазной.

Социальная значимость. Применение мази ц-ЦМФ 3 % глазной значительно улучшает нарушенную остроту зрения у пациентов с офтальмогерпесом, повышает качество жизни, и предупреждает потенциальную опасность развития слепоты.

Результаты проведенных исследований используются в клинической практике, а также в преподавании фармакологии, клинической фармакологии и офтальмологии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Модифицированный нуклеозид ц-ЦМФ подавляет репродукцию ВПГ-1, включая штамм, резистентный к ацикловиру, и оказывает лечебный эффект при экспериментальном герпетическом кератоконъюнктивите у кроликов.

2. Мазь ц-ЦМФ 3 % глазная при 21-суточной аппликации в полость конъюнктивы не оказывает неблагоприятного действия на глаз у здоровых добровольцев и не вызывает системных эффектов как во время применения препарата, так и в отдаленный (2-х недельный) период.

3. Мазь ц-ЦМФ 3 % глазная является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с герпетическими поражениями глаз. Она обладает сопоставимым терапевтическим эффектом с известным противогерпетическим лекарственным средством — мазью ацикловира 3 % глазной.

4. Мазь ц-ЦМФ 3 % глазная оказывает выраженный лечебный эффект у пациентов с офтальмогерпесом, резистентным к терапии ацикловиrom.

Личный вклад соискателя.

Соискателем проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, обосновывающий актуальность проведенных исследований. Самостоятельно выполнена клиническая часть работы, проведена оценка результатов доклинических исследований, а также написаны и оформлены все разделы диссертации. Опубликованные работы написаны лично соискателем. Соавторы публикаций оказывали методическую и консультативную помощь в работе.

Общее участие соискателя в выполнении диссертации составляет около 80 % всего объема работ.

Апробация результатов диссертации

Результаты научных исследований, представленных в диссертации, доложены на ежегодных научных сессиях Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2002–2006); научных конференциях студентов и молодых ученых Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2003–2006), Международной научной конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2003),

VI Конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Стамбул, 2003), VII Конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (Познань, 2005).

Опубликованность результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы отражены в 17 публикациях, из них 7 статей в научных журналах, 2 — в рецензируемых сборниках научных трудов, и 8 тезисов докладов. Без соавторов соискателем опубликовано 4 работы. В зарубежных изданиях опубликовано 8 работ.

Общее количество страниц опубликованных материалов составляет 41 (в том числе 16 страниц единолично).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех глав оригинальных исследований, заключения и списка использованной литературы, включающего 213 источников (97 на русском и 116 на иностранных языках) и списка публикаций автора.

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, включая таблицы, рисунки, список использованных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Циклоцитидинмонофосфат синтезирован в Институте биоорганической химии Национальной Академии Наук Беларуси. Лекарственный препарат «Мазь циклоцитидинмонофосфата 3 % глазная» создан в Научно-фармацевтическом центре РУП «Белмедпрепараты».

Противогерпетическая активность отечественного ц-ЦМФ исследовалась по стандартным методикам на тканевой культуре фибробластов эмбрионов кур и на модели экспериментального герпетического кератоконъюнктивита у 24 кроликов в лаборатории доклинического изучения специфической активности ингибиторов вирусов * ГУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (П. Ф. Здродовский, М. М. Соколов., 1965; В. И. Вотяков и др., 1986; Е. И. Бореко, 2003).

* Зав. лабораторией, доктор медицинских наук, профессор Е. И. Бореко.

Клинические испытания эффективности и безопасности мази ц-ЦМФ 3 % глазной проведены на кафедре клинической фармакологии БГМУ в соответствии с требованиями приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 254 от 13 августа 1999 года «О проведении клинических испытаний лекарственных препаратов». В исследованиях участвовали 12 здоровых добровольцев (1-я фаза клинических испытаний) и 218 больных, страдающих герпетическим кератитом (2-я фаза клинических испытаний).

Изучение переносимости мази ц-ЦМФ 3 % глазной здоровыми людьми проводилось на протяжении 5 недель: на протяжении 21 суток добровольцы закладывали мазь в конъюнктивальную полость 3 раза в день, а через 2 недели после окончания аппликаций исследовались отдаленные последствия применения препарата. Разовая доза препарата — столбик мази длиной 10 мм. О безопасности мази ц-ЦМФ судили как на основании результатов обследования волонтеров исследователем, так и субъективной оценки действия препарата самими добровольцами, которые ежедневно регистрировали свои ощущения в дневниках наблюдений.

Лечебная эффективность и безопасность мази ц-ЦМФ 3 % глазной изучена в сопоставлении с мазью ацикловира 3 % глазной на 218 пациентах с офтальмогерпесом, которые были разделены на 2 группы. При формировании групп предусматривалась их однородность по полу, возрасту, клиническим формам, длительности и тяжести течения заболевания. Мазь ц-ЦМФ 3 % глазную получали 117 больных опытной группы (47 мужчин и 70 женщин). В референтной группе лечение офтальмогерпеса проводили мазью ацикловира 3 % глазной у 101 пациента (54 мужчины и 47 женщин). Мазь ц-ЦМФ и мазь ацикловира закладывались в полость конъюнктивы 4 раза в сутки при лечении пациентов с поверхностным герпетическим кератитом и 5 раз — с глубокими формами. Эффективность применения мазей оценивали по снижению степени выраженности клинических симптомов герпетического кератита, уменьшению сроков эпителизации роговицы и резорбции инфильтрации. О безопасности мази ц-ЦМФ судили по результатам изучения местного и резорбтивного действия врачом, а также субъективной оценки пациентами.

При выполнении работы использовались общепринятые методы клинического, лабораторного и офтальмологического обследования больных.

Полученные количественные результаты исследований обработаны с помощью параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доклиническое изучение специфической активности ц-ЦМФ

Экспериментальными исследованиями, проведенными на культуре клеток фибробластов эмбрионов кур установлено, что ц-ЦМФ широком диапазоне не-

токсичных концентраций обладает выраженной способностью ингибировать репродукцию ВПГ-1 штамм 1С, а также штамма вируса, резистентного к ацикловиру (табл. 1).

Таблица 1

Активность ц-ЦМФ и ацикловира в отношении вируса герпеса простого

Препарат	Концентрация мкг/мл	lg БОЕ* /мл		Препарат	Концентрация мкг/мл	lg БОЕ /мл	
		Титр ВПГ-1 штамм 1С	Разность с контролем			Титр ВПГ-1 штамм РА**	Разность с контролем
ц-ЦМФ	200	< 2	> 4	ц-ЦМФ	50,0	2,53	4, 4
	100	< 2	> 4		25,0	4,48	2,51
	50	2,4	3,9		12,5	5,13	1,86
	12,5	4,9	1,4		6,25	5,54	1,45
	6,25	5,0	1,3		3,125	6,0	0,99
	0	6,3	—		0	6,99	—
Ацикловир	4	< 3	> 4,5		Ацикловир	4	6,95
	1	< 3	> 4,5	1		6,99	0
	0,5	5,3	2,2	0,5		7,20	- 0,21
	0,25	6,5	1,0	0,25		7,23	- 0,24
	0,125	7,0	0,5	0,125		7,24	- 0,25
	0	7,5	—	0		6,99	—

Примечания: * бляшкообразующие единицы; ** штамм вируса, резистентный к действию ацикловира

Показано, что испытуемый препарат по специфической активности уступает известному противогерпетическому средству — ацикловиру. Минимальная активная концентрация ц-ЦМФ, снижающая титр вируса на 1,25 lg БОЕ/мл, составляет менее 6,25 мкг/мл, EC₅₀ – менее 1,6 мкг/мл. В опытах на кроликах установлено, что мазь ц-ЦМФ оказывает выраженное лечебное действие при экспериментальном герпетическим кератоконъюнктивите (табл. 2).

При применении мазей ц-ЦМФ уже в самом начале лечения (на 2-е сутки) выявлено статистически значимое по сравнению с контролем (мазевая основа) замедление проявления симптомов экспериментального кератоконъюнктивита. В последующие сроки (3–11 сутки) терапии наблюдалась выраженная редукция признаков заболевания у всех животных. Сопоставление клинической эффективности мазей ц-ЦМФ и ацикловира у кроликов свидетельствует о наличии более выраженного лечебного эффекта у референс-препарата.

Лечебная эффективность мази ц-ЦМФ 0,1–3 % глазной и мази ацикловира 3 % глазной при экспериментальном кератоконъюнктивите у кроликов

Препарат	Динамика выраженности симптомов заболевания, баллы						
	2 сут	3 сут	5 сут	7 сут	9 сут	11 сут	14 сут
ц-ЦМФ, 0,1 %	1,97 ± 0,66*	5,67 ± 0,90*	2,7 ± 0,55*	2,5 ± 0,43*	1,70 ± 0,10*	1,45 ± 0,33*	0,61 ± 0,39*
ц-ЦМФ, 0,5 %	1,71 ± 0,09*	4,0 ± 0,45*	2,17 ± 0,29*	1,77 ± 0,11*	1,27 ± 0,56*	0,92 ± 0,16*	0,57 ± 0,33*
ц-ЦМФ, 1 %	1,57 ± 0,19*	3,7 ± 0,53*	2,47 ± 0,24*	1,57 ± 0,11*	1,01 ± 0,04*	0,71 ± 0,02*	0
ц-ЦМФ, 3 %	1,48 ± 0,17*	2,97 ± 0,57*	1,6 ± 0,61*	1,1 ± 0,13*	1,0 ± 0,04*	0,70 ± 0,03*	0
Ацикловир, 3 %	1,57 ± 0,26*	2,85 ± 0,12*	1,16 ± 0,0*	0,75 ± 0,05*	0,14 ± 0,03*	0,04 ± 0,02*	0
Мазевая основа	2,95 ± 0,27	12,0 ± 0,89	8,41 ± 0,63	7,62 ± 0,82	5,15 ± 0,54	4,25 ± 0,59	3,27 ± 0,52

Примечание: * — различия достоверны по отношению к контролю ($p < 0,05–0,001$)

КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МАЗИ Ц-ЦМФ 3 % ГЛАЗНОЙ

Результаты доклинических исследований, свидетельствующие о способности ц-ЦМФ подавлять репродукцию ВПГ-1 в клеточной культуре фибробластов эмбрионов кур и оказывать лечебный эффект при экспериментальном офтальмогерпесе у лабораторных животных, послужили основанием для проведения клинического изучения эффективности и безопасности мазевой формы препарата у пациентов, страдающих герпетическим кератитом.

Согласно нормативным требованиям, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, клинические испытания мази ц-ЦМФ 3 % глазной проводили в два этапа. Во время первой фазы клинических исследований определяли приемлемость мази для человека. При проведении второй фазы исследовалась эффективность и безопасность препарата при лечении герпетического кератита.

Изучение безопасности мази ц-ЦМФ для человека

Первая фаза клинических испытаний мази ц-ЦМФ 3 % глазной проведена в амбулаторных условиях на здоровых добровольцах обоего пола с целью изучения безопасности ее у человека.

Установлено, что при длительном (3-х недельном) применении мазь ц-ЦМФ 3 % глазная относительно хорошо переносилась волонтерами. Выявляемые в отдельных случаях некоторые офтальмологические симптомы (зуд/жжение в глазу, гиперемия конъюнктивы, отек век, нарушение четкости

зрения) не имели характера закономерностей и, по-видимому, были обусловлены индивидуальными адаптационными реакциями глаз испытуемых на инородное тело. Нарушений полей зрения и изменений внутриглазного давления у всех волонтеров не наблюдалось.

При изучении отдаленных результатов, через две недели после окончания аппликации мази ц-ЦМФ 3 % глазной, никаких жалоб добровольцами предъявлено не было. Офтальмологическое обследование не выявило патологических изменений в глазах испытуемых. Самочувствие у всех лиц, принимавших участие в испытаниях, было хорошим.

При 21-дневной аппликации мази ц-ЦМФ 3 % глазной в конъюнктивальную полость не было зарегистрировано (по результатам клинических и лабораторных исследований) симптомов резорбтивного действия препарата на организм добровольцев как во время применения лекарственного средства, так и в отдаленный (2-х недельный) период.

Сравнительное изучение эффективности и безопасности мази ц-ЦМФ и мази ацикловира при герпетическом кератите

Для изучения клинической эффективности и безопасности применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной проведено открытое сравнительное контролируемое клиническое изучение тестируемого препарата и мази ацикловира 3 % глазной у пациентов с поверхностными и глубокими формами герпетического кератита.

Установлено, что обе мази оказывали выраженный лечебный эффект у пациентов, страдающих герпетическим древовидным кератитом — одной из наиболее распространенных поверхностных форм заболевания (табл. 3).

Через 3 суток от начала лечения выявлена выраженная редукция всех клинических признаков заболевания. В дальнейшем позитивная динамика результатов лечения нарастала и через 2 недели от начала терапии у пациентов обеих групп была установлена полная эпителизация эрозий роговицы, исчезновение таких симптомов заболевания, как светобоязнь и ощущение инородного тела в глазу, хотя еще выявлялись слабо выраженные остаточные явления (гиперемия конъюнктивы, зуд/жжение глаз, инфильтрация стромы роговицы и др.).

Мазь ц-ЦМФ 3 % глазная и мазь ацикловира 3 % глазная оказывали выраженный терапевтический эффект и при лечении пациентов с герпетическим географическим кератитом. На 4-е сутки от начала лечения у больных обеих групп выявлялась заметная редукция основных клинических симптомов заболевания. Спустя 2 недели от начала терапии было констатировано клиническое выздоровление, хотя у отдельных больных выявлялись гиперемия глаза и инфильтрация стромы.

Влияние мази ц-ЦМФ 3 % глазной (числитель) и мази ацикловира 3 % глазной (знаменатель) на динамику симптомов заболевания у больных герпетическим древоидным кератитом

Клинические проявления	Выраженность симптомов в баллах			
	исходно	через 3 дня	через 7 дней	через 14 дней
Слезотечение	$\frac{2,35 \pm 0,09}{2,36 \pm 0,1}$	$\frac{1,43 \pm 0,08^*}{1,56 \pm 0,09^*}$	$\frac{0,63 \pm 0,08^{**}}{0,88 \pm 0,1^{**\wedge}}$	$\frac{0,02 \pm 0,016^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$
Светобоязнь	$\frac{1,71 \pm 0,09}{1,83 \pm 0,11}$	$\frac{0,93 \pm 0,1^*}{1,02 \pm 0,12^*}$	$\frac{0,19 \pm 0,06^{**}}{0,21 \pm 0,07^{**}}$	$\frac{0}{0}$
Гиперемия конъюнктивы	$\frac{2,32 \pm 0,07}{2,38 \pm 0,09}$	$\frac{1,76 \pm 0,07^*}{1,98 \pm 0,07^{*\wedge}}$	$\frac{0,95 \pm 0,07^{**}}{1,27 \pm 0,08^{**\wedge}}$	$\frac{0,1 \pm 0,04^{**}}{0,33 \pm 0,08^{**\wedge}}$
Чувство инородного тела в глазу	$\frac{2,02 \pm 0,08}{2,04 \pm 0,11}$	$\frac{1,43 \pm 0,09^*}{1,48 \pm 0,1^*}$	$\frac{0,42 \pm 0,08^{**}}{0,48 \pm 0,08^{**}}$	$\frac{0}{0}$
Зуд/жжение глаза	$\frac{1,71 \pm 0,1}{1,75 \pm 0,11}$	$\frac{1,1 \pm 0,08^*}{1,15 \pm 0,08^*}$	$\frac{0,45 \pm 0,09^{**}}{0,5 \pm 0,07^{**}}$	$\frac{0,02 \pm 0,016^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$
Отек век	$\frac{1,53 \pm 0,1}{1,54 \pm 0,09}$	$\frac{0,93 \pm 0,1^*}{0,96 \pm 0,06^*}$	$\frac{0,37 \pm 0,09^{**}}{0,38 \pm 0,07^{**}}$	$\frac{0,033 \pm 0,032^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$
Болевой синдром	$\frac{2,02 \pm 0,09}{1,98 \pm 0,11}$	$\frac{1,14 \pm 0,09^*}{1,1 \pm 0,08^*}$	$\frac{0,53 \pm 0,1^{**}}{0,5 \pm 0,07^{**}}$	$\frac{0,05 \pm 0,03^{**}}{0,04 \pm 0,03^{**}}$
Эрозии роговицы	$\frac{2,0 \pm 0,08}{1,9 \pm 0,08}$	$\frac{1,18 \pm 0,08^*}{1,19 \pm 0,08^*}$	$\frac{0,27 \pm 0,06^{**}}{0,53 \pm 0,08^{**\wedge}}$	$\frac{0}{0}$
Инфильтраты	$\frac{2,55 \pm 0,07}{2,46 \pm 0,08}$	$\frac{1,71 \pm 0,07^*}{1,79 \pm 0,06^*}$	$\frac{0,95 \pm 0,05^{**}}{1,23 \pm 0,07^{**\wedge}}$	$\frac{0,1 \pm 0,04^{**}}{0,33 \pm 0,06^{**\wedge}}$

Примечания: * различия достоверны по отношению к исходному уровню; ** различия достоверны по отношению к предыдущим значениям; [^] достоверные различия между группами.

На рисунке 1 показано, что средние сроки исчезновения клинических симптомов поверхностного географического кератита при лечении мазью ц-ЦМФ и мазью ацикловира были сопоставимы.

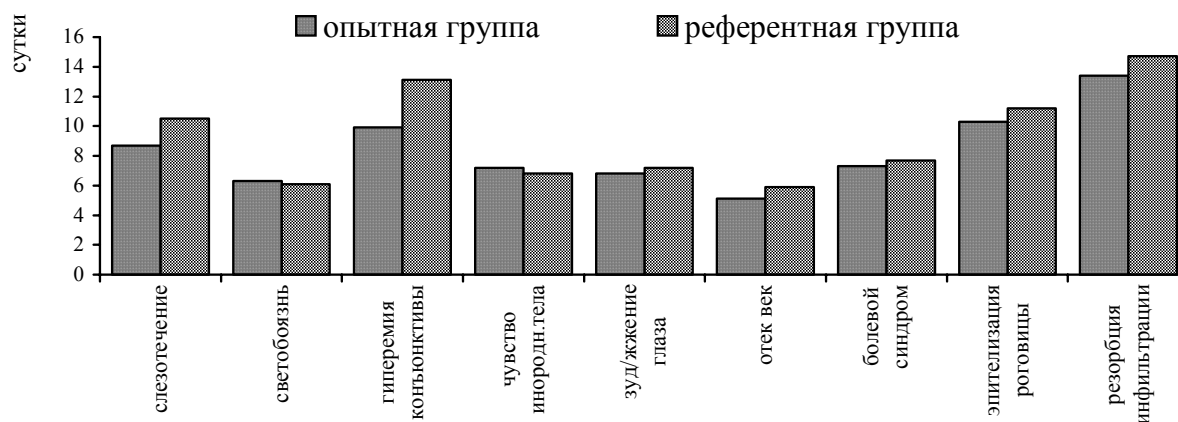


Рис. 1. Средние сроки полной редукции клинических симптомов герпетического географического кератита при лечении мазью ц-ЦМФ 3 % глазной и мазью ацикловира 3 % глазной

При лечении пациентов с глубокими формами герпетического кератоиридоциклита с изъязвлением обе мази оказывали выраженный лечебный эффект (табл. 4).

Таблица 4

Влияние мази ц-ЦМФ 3 % глазной (числитель) и мази ацикловира 3 % глазной (знаменатель) на динамику клинических проявлений заболевания у больных герпетическим кератоиридоциклитом с изъязвлением

Клинические проявления	Выраженность симптомов в баллах			
	исходно	через 3 дня	через 7 дней	через 14 дней
Слезотечение	<u>2,58 ± 0,1</u>	<u>1,87 ± 0,14*</u>	<u>1,1 ± 0,13**</u>	<u>0,45 ± 0,14**</u>
	2,57 ± 0,1	1,83 ± 0,13*	1,07 ± 0,12**	0,4 ± 0,11**
Светобоязнь	<u>2,03 ± 0,13</u>	<u>1,64 ± 0,14*</u>	<u>0,61 ± 0,15**</u>	<u>0,1 ± 0,05**</u>
	2,03 ± 0,12	1,7 ± 0,12*	0,63 ± 0,1**	0,07 ± 0,05**
Гиперемия конъюнктивы	<u>2,48 ± 0,11</u>	<u>1,93 ± 0,14*</u>	<u>1,32 ± 0,14**</u>	<u>0,48 ± 0,13**</u>
	2,53 ± 0,09	2,07 ± 0,12*	1,53 ± 0,09**	0,83 ± 0,11** [^]
Чувство инородного тела в глазу	<u>2,23 ± 0,1</u>	<u>1,87 ± 0,09*</u>	<u>1,03 ± 0,1**</u>	<u>0,16 ± 0,08**</u>
	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,09*	1,07 ± 0,08**	0,13 ± 0,08**
Зуд/жжение глаза	<u>1,9 ± 0,1</u>	<u>1,39 ± 0,14*</u>	<u>0,81 ± 0,13**</u>	<u>0,29 ± 0,09**</u>
	1,87 ± 0,11	1,33 ± 0,1*	0,77 ± 0,12**	0,27 ± 0,11**
Отек век	<u>1,77 ± 0,11</u>	<u>1,19 ± 0,13*</u>	<u>0,55 ± 0,09**</u>	<u>0,13 ± 0,06**</u>
	1,83 ± 0,11	1,27 ± 0,11*	0,53 ± 0,09**	0,1 ± 0,05**
Болевой синдром	<u>2,13 ± 0,11</u>	<u>1,55 ± 0,15*</u>	<u>0,81 ± 0,13**</u>	<u>0,29 ± 0,09**</u>
	2,17 ± 0,13	1,63 ± 0,12*	0,93 ± 0,12**	0,3 ± 0,11**
Изъязвления роговицы	<u>2,52 ± 0,1</u>	<u>1,82 ± 0,13*</u>	<u>1,13 ± 0,11**</u>	<u>0,32 ± 0,11**</u>
	2,57 ± 0,09	1,87 ± 0,13*	1,27 ± 0,12**	0,17 ± 0,07**
Инфильтраты	<u>2,93 ± 0,04</u>	<u>2,26 ± 0,09*</u>	<u>1,74 ± 0,12**</u>	<u>0,77 ± 0,13**</u>
	2,97 ± 0,03	2,33 ± 0,09*	1,9 ± 0,07**	1,07 ± 0,09**

Примечания: * различия достоверны по отношению к исходному уровню; ** различия достоверны по отношению к предыдущим значениям; [^] достоверные различия между группами.

Установлено, что в опытной группе пациентов на 4 сутки выявлялось уменьшение слезотечения — на 27,5 %, светобоязни — на 19,2 %, гиперемии конъюнктивы — на 22,2 %, чувства инородного тела в глазу — на 16,1 %, зуда/жжения глаза — на 26,8 %, отека век — на 32,8 %, болевого синдрома — на

27,2 %, размеров язвы роговицы — на 27,8 % и инфильтрации стромы — на 22,9 % по отношению к исходному уровню.

В референтной группе пациентов на 4 день лечения выявлена редукция слезотечения на 28,8 %, светобоязни — на 16,3 %, гиперемии конъюнктивы — на 18,2 %, ощущения инородного тела в глазу — на 17,4 %, зуд/жжения глаза — на 28,9 %, отека век — на 30,6 %, болевого синдрома — на 24,9 %, размеров изъязвления роговицы — на 27,2 %, инфильтрации стромы — на 21,5 %.

Через две недели от начала использования мази ц-ЦМФ у пациентов отмечалась полная репарация эрозий роговицы, практически исчезли такие симптомы заболевания, как слезотечение, светобоязнь, болевой синдром, чувство инородного тела и зуд/жжение в глазу, отек век. Только у отдельных больных сохранялись гиперемия конъюнктивы и инфильтраты стромы.

На 15-е сутки после начала применения мази ацикловира было зафиксировано уменьшение слезотечения на 84,4 %, светобоязни — на 96,6 %, гиперемии конъюнктивы — на 67,2 %, чувства инородного тела в глазу — на 94,3 %, зуда/жжения глаза — на 85,6 %, отека век — на 94,5 %, болевого синдрома — на 86,2 %, изъязвления роговицы — на 93,4 %, инфильтрации стромы — на 64 %.

При сопоставлении средних сроков полной редукции клинических симптомов заболевания у больных герпетическим кератоиридоциклитом с изъязвлением, которых лечили мазью ц-ЦМФ и мазью ацикловира, установлено, что клиническая эффективность обоих противовирусных препаратов существенно не различалась.

Известно, что у пациентов с герпетическими поражениями глаз происходит нарушение остроты зрения вследствие развития морфологических изменений в роговице и уменьшения ее прозрачности, что приводит к снижению светового потока, попадающего на фоторецепторы сетчатой оболочки.

Установлено, что оба тестируемых препарата обладали способностью корригировать нарушения остроты зрения у больных с поверхностными и глубокими формами герпетического кератита, вследствие нивелирования воспалительных явлений в роговице. В результате применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной острота зрения повысилась у 95 (88 %) и существенно не изменилась — у 13 (12 %) пациентов. В референтной группе повышение остроты зрения диагностировано у 81 (84 %) больных. У 15 (16 %) пациентов, несмотря на проводимое лечение, острота зрения существенно не изменилась.

При сравнительном анализе безопасности применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной и мази ацикловира 3 % глазной учитывали первичную непереносимость препаратов и побочные эффекты, развившиеся в процессе лечения (рис. 2).

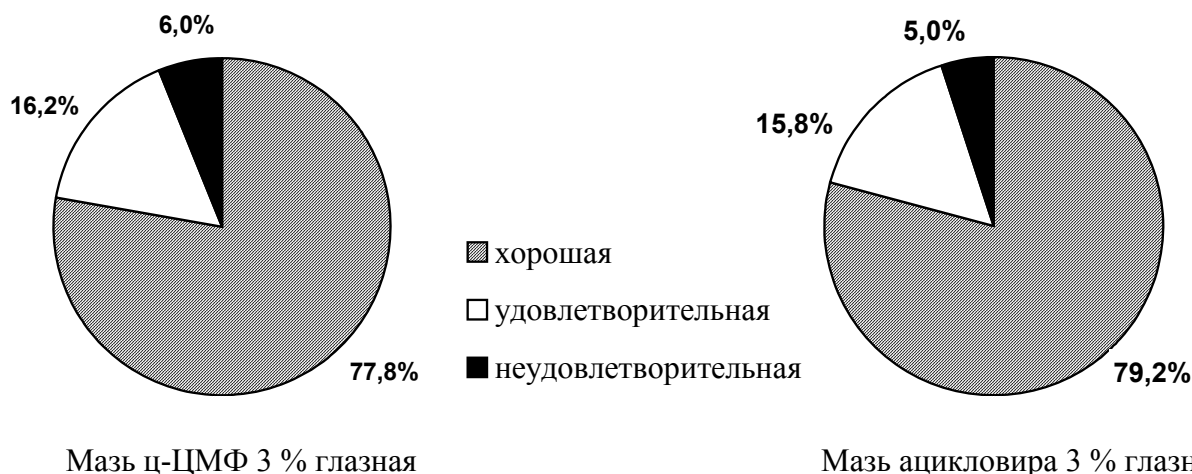


Рис. 2. Оценка безопасности применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной и мази ацикловира 3 % глазной у больных герпетическим кератитом

Установлено, что у 7 (6 %) пациентов с герпетическим кератитом сразу же после внесения мази ц-ЦМФ в конъюнктивальную полость появилось резкое жжение в глазу, увеличились светобоязнь, слезотечение, гиперемия и отечность конъюнктивы. Первичная непереносимость мази ацикловира была констатирована у 5 (5 %) больных.

В процессе лечения побочные эффекты, проявляющиеся слабо выраженным преходящим жжением в больном глазу, зафиксированы у 15 (12,8 %) пациентов, которые лечились мазью ц-ЦМФ, и у 13 (12,9 %) — получавших мазь ацикловира. Более выраженное побочное действие (усиление гиперемии и отечности конъюнктивы, светобоязни и слезотечения, отека век) мазь ц-ЦМФ вызывала у 4 (3,4 %), а мазь ацикловира — у 3 (2,9 %) пациентов. Характерно, что у всех больных с локальными побочными эффектами не было зарегистрировано симптомов их генерализации.

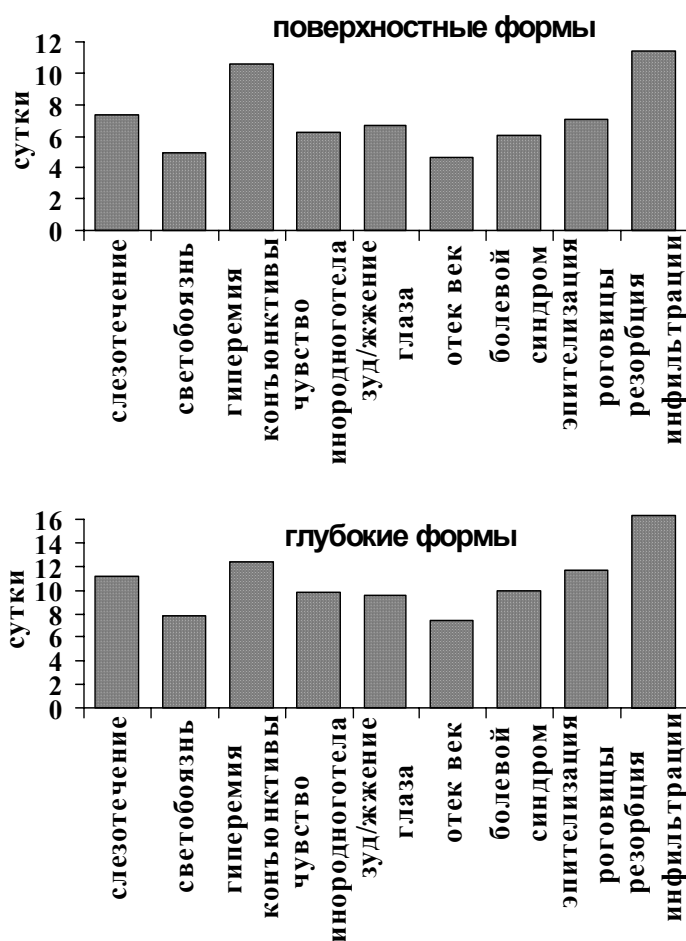
Эффективность мази ц-ЦМФ у больных офтальмогерпесом, резистентным к ацикловиру

Важнейшей отличительной особенностью мази ц-ЦМФ 3 % глазной является ее способность угнетать размножение мутантных штаммов ВПГ-1, резистентных к ацикловиру, который считается «золотым стандартом» в лечении герпетических поражений.

В отдельной серии испытаний, в которых участвовали 26 пациентов с поверхностными и глубокими формами герпетического кератита, резистентного к лечению мазью ацикловира 3 % глазной, было установлено, что мазь ц-ЦМФ 3 % глазная оказывала выраженный лечебный эффект, проявляющийся в уско-

рении сроков редукции клинической симптоматики, и улучшением нарушенной остроты зрения (рис. 3).

Сроки редукции клинических симптомов



Динамика остроты зрения

До лечения	После лечения
1,0	1,0
0,9	0,9
0,8	0,8
0,7	0,7
0,6	0,6
0,5	0,5
0,4	0,4
0,3	0,3
0,2	0,2
0,1	0,1
0,08-0,09	0,08-0,09
до 0,05	до 0,05

Рис. 3. Влияние мази ц-ЦМФ 3 % глазной на клинические симптомы офтальмогерпеса, резистентного к лечению ацикловиром

Был проведен сравнительный фармакоэкономический анализ терапии герпетического кератита мазью ц-ЦМФ 3 % глазной и мазью ацикловира 3 % глазной. Установлено, что прямые медицинские расходы на лечение одного пациента опытной группы, применявшего новое лекарственное средство, были в 2 раза меньше, чем при использовании наиболее дешевого генерического препарата мази ацикловира.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что мазь ц-ЦМФ 3 % глазная обладает выраженной противогерпетической активностью и хорошей переносимостью. Она показана для лечения пациентов с различными формами офтальмогерпеса, в том числе и резистентными к ацикловиру. Применение нового лекарственного средства при лечении больных

с герпетическим кератитом не только улучшает качество жизни пациентов, но и позволяет в 2 раза снизить затраты на лечение.

Результаты доклинических и клинических исследований мази ц-ЦМФ 3 % глазной были использованы при подготовке документации для получения сертификата Министерства здравоохранения Республики Беларусь на клиническое применение нового лекарственного препарата, получившего название «Мазь Нуклеавир 3 % глазная».

ВЫВОДЫ

1. Синтетическое производное цитидина — ц-ЦМФ в широком диапазоне нетоксичных концентраций обладает способностью угнетать репродукцию ВПГ-1, в том числе и штамма, резистентного к ацикловиру, и оказывает лечебный эффект при экспериментальном герпетическом кератоконъюнктивите у кроликов (1, 10, 11, 12, 13).

2. Лекарственный препарат «Мазь циклоцитидинмонофосфата 3 % глазная» при 3-х недельной аппликации в конъюнктивальную полость хорошо переносится здоровыми добровольцами, не вызывает выраженных побочных эффектов, и не оказывает резорбтивного действия на организм как во время применения, так и в отдаленный (14-дневный) период наблюдения (2, 6, 8).

3. Мазь циклоцитидинмонофосфата 3 % глазная обладает выраженным лечебным эффектом при различных клинических формах герпетического кератита. Она хорошо переносится пациентами и по терапевтической эффективности и безопасности сопоставима с мазью ацикловира 3 % глазной (2, 3, 5, 6, 8, 14, 15, 16, 17).

4. Оптимальным режимом дозирования мази циклоцитидинмонофосфата 3 % глазной при лечении поверхностных форм герпетического кератита является аппликация ее в полость конъюнктивы 4 раза в сутки в течение 12–14 дней, а при терапии глубоких форм заболевания — 5 раз в сутки на протяжении 18-20 дней (5, 6, 8, 16).

5. Мазь циклоцитидинмонофосфата 3 % глазная является эффективным средством для лечения пациентов с офтальмогерпесом, резистентным к терапии ацикловиром (4, 7, 14, 15).

6. Создание нового отечественного лекарственного препарата «Мазь циклоцитидинмонофосфата 3 % глазная» (зарегистрированного в Республике Беларусь под названием «Мазь нуклеавир 3 % глазная») не только расширяет арсенал эффективных средств для терапии офтальмогерпеса, но и позволяет снизить затраты на его лечение (8, 9).

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**Статьи**

1. Новикова И.В., Кевра М.К., Т.В. Трухачева, Е.И. Бореко. Изучение противовирусной активности циклоцитидинмонофосфата // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: Материалы международной конференции. – Минск, 2003. – С. 197–199.

2. Новикова И.В. Клиническое изучение применения нового препарата «Нуклеавир» в лечении офтальмогерпеса // Труды молодых ученых. – Минск, 2004. – С. 86–90.

3. Новикова И.В. Применение мази циклоцитидинмонофосфата 3 % глазной в лечении больных с глубокими формами герпетического кератита // Медицинская панорама. – 2005. – № 8. – С. 58–60.

4. Новикова И.В., Чекина А.Ю., Кевра М.К. Лечение офтальмогерпеса у больных с непереносимостью и резистентностью к ацикловиру // Медицинская панорама. – 2005. – № 9. – С. 33–36.

5. Новикова И.В. Применение мази циклоцитидинмонофосфата 3 % глазной в терапии поверхностных форм герпетического кератита // Медицинский журнал. – 2005. – № 4 (14). – С. 85–88.

6. Новикова И.В., Чекина А.Ю., Кевра М.К., Трухачева Т.В., Бореко Е.И. Клиническая эффективность мази Нуклеавир 3 % глазной в терапии глубоких форм герпетического кератита // Медицинские новости. – 2005. – № 11. – С. 67–71.

7. Новикова И.В., Кевра М.К., Чекина А.Ю. Клиническая эффективность мази циклоцитидинмонофосфата 3 % глазной в лечении офтальмогерпеса, резистентного к ацикловиру // Медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 66–68.

8. Новикова И.В., Чекина А.Ю., Кевра М.К., Трухачева Т.В., Бореко Е.И. Клиническая эффективность мази «Нуклеавир» в терапии герпетического кератита // Здоровоохранение. – 2006. – № 4. – С. 57–61.

9. Новикова И.В. Эффективность, безопасность и фармакоэкономическая обоснованность терапии офтальмогерпеса мазью циклоцитидинмонофосфата 3 % глазной // Медицинские новости. – 2006. – № 4. – С. 110–113.

Тезисы докладов

10. Новикова И.В., Кевра М.К., Трухачева Т.В., Петров П.Т., Бореко Е.И., Андреева О.В., Николаева С.Н., Павлова Н.И. Изучение противовирусной активности раствора циклоцитидинмонофосфата при экспериментальном герпе-

тическом кератоконъюнктивите // X Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2003. – С. 641.

11. Трухачева Т.В., Кевра М.К., Новикова И.В., Петров П.Т., Бореко Е.И., Андреева О.В., Николаева С.Н., Павлова Н.И. Противовирусная активность циклоцитидинмонофосфата *in vitro* // X Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2003. – С. 674.

12. Novikova I.V., Kevra M.K., Trukhacheva T.V., Boreko E.I. Study of antiviral activity of cyclocitidinemonophosphate // European Collaboration: Towards Drug Development and Rational Drug Therapy. Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Tulunay F.C., Orme M. (Eds). – Istanbul, June 24-28, 2003: Absr./ Istanbul: Springer, 2003. – P.139

13. Новикова И.В., Бореко Е.И., Трухачева Т.В. Применение мази циклоцитидинмонофосфата при экспериментальном офтальмогерпесе // VIII Республиканская научно-техническая конференция студентов и аспирантов «НИРС-2003»: Тезисы докладов. – Минск, 9-10 декабря, 2003. – Ч. 7. – С. 224-225.

14. Новикова И.В., Чекина А.Ю., Кевра М.К., Трухачева Т.В., Петров П.Т. Мазь циклоцитидинмонофосфата 3 % глазная – новый препарат для лечения офтальмогерпеса // XI Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2004. – С. 465.

15. Kevra M.K., Novikova I.V., Chekina A.Yu. Nucleavir 3 % ophthalmic ointment is a new preparation for ophthalmic herpes // Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. – 2005. – Vol. 97, Suppl. 1. – P. 51-52.

16. Трухачева Т.В., Новикова И.В., Чекина А.Ю., Кевра М.К., Петров П.Т. Нуклеавир – новая глазная мазь в лечении больных офтальмогерпесом // XII Российский Национальный Конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. – М., 2005. – С. 714-715.

17. Кевра М.К., Новикова И.В. Клиническая эффективность мази циклоцитидинмонофосфата 3 % глазной при поверхностных формах герпетического кератита // IV Международный конгресс «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения»: Тезисы докладов. – Хабаровск, 2005. – С. 122-124.

Новікава Ірына Вадзімаўна**Эксперыментальна-клінічнае абгрунтаванне скарыстання
цыклацыдзінмонафасфату для лячэння афтальмагерпесу**

Ключавыя словы: герпетычны кератыт, процівавірусныя прэпараты, цыклацыдзінмонафасфат (ц-ЦМФ), ацыклавір, процівагерпетычная актыўнасць, эфектыўнасць, бяспека, рэзістэнтнасць.

Аб'екты даследавання: цыклацыдзінмонафасфат, эксперыментальныя жывёліны (трўсы), здаровыя дабравольцы, пацыенты з герпетычнымі пашкоджаннімі вачэй.

Прадметы даследавання: процівагерпетычная актыўнасць ц-ЦМФ; эфектыўнасць і бяспека клінічнага прымянення мазі ц-ЦМФ 3 % вочнай.

Мэта працы: эксперыментальна-клінічнае абгрунтаванне скарыстання цыклацыдзінмонафасфату для лячэння герпесвірусных захворванняў вачэй.

Метады даследавання: вірусалагічныя, гематалагічныя, біяхімічныя, імуналагічныя, агульнаклінічныя, афтальмалагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню эксперыментальна устаноўлена эфектыўная і бяспечная канцэнтрацыя мазі ц-ЦМФ для лячэння герпетычнага кератакан'юнктывіту ў трўсаў. Клінічна абгрунтавана бяспечнасць выкарыстання мазі ц-ЦМФ 3 % вочнай ў чалавека. Устаноўлена, што мазь ц-ЦМФ 3 % вочная з'яўляецца эфектыўным і бяспечным прэпаратам для лячэння пацыентаў з герпетычнымі захворваннямі вокаў, супастаўным па тэрапеўтычнаму ўздзеянню з маззю ацыклавіра 3 % вочнай. Упершыню даказана высокая эфектыўнасць мазі ц-ЦМФ 3 % вочнай пры лячэнні хворых афтальмагерпесам, устойлівым да ацыклавіру.

Галіна выкарыстання: фармакалогія, клінічная фармакалогія, афтальмалогія.

Новикова Ирина Вадимовна

Экспериментально-клиническое обоснование применения циклоцитидинмонофосфата для лечения офтальмогерпеса

Ключевые слова: герпетический кератит, противовирусные препараты, циклоцитидинмонофосфат (ц-ЦМФ), ацикловир, противогерпетическая активность, эффективность, безопасность, резистентность.

Объекты исследования: циклоцитидинмонофосфат; экспериментальные животные (кролики); здоровые добровольцы; пациенты с герпетическими поражениями глаз.

Предметы исследования: противогерпетическая активность ц-ЦМФ; эффективность и безопасность клинического применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной.

Цель работы: экспериментально-клиническое обоснование применения циклоцитидинмонофосфата для лечения герпесвирусных заболеваний глаз.

Методы исследования: вирусологические, гематологические, биохимические, иммунологические, общеклинические, офтальмологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые экспериментально установлена наиболее эффективная и безопасная концентрация мази ц-ЦМФ для лечения герпетического кератоконъюнктивита у кроликов. Клинически обоснована безопасность применения мази ц-ЦМФ 3 % глазной у человека. Установлено, что мазь ц-ЦМФ 3 % глазная является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с герпетическими поражениями глаз, сопоставимым по терапевтическому действию с мазью ацикловира 3 % глазной. Впервые доказана высокая эффективность мази ц-ЦМФ 3 % глазной при лечении пациентов с офтальмогерпесом, резистентным к действию ацикловира.

Область применения: фармакология, клиническая фармакология, офтальмология.