

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и может быть использовано в медицинской практике в режиме монотерапии и в комплексном лечении конъюнктивитов и кератитов различной этиологии.

Одним из тревожных моментов современной офтальмологии является резкое повышение роли контактных линз в возникновении язвенных поражений роговицы. Считается, что в США от 27 до 33% всех бактериальных кератитов связано с ношением контактных линз [1]. По мнению S. Pflugfelder, вероятность риска бактериального кератита при ношении контактных линз составляет 0,21% в год, увеличиваясь в 10-15 раз у тех, кто оставляет линзы на ночь [2]. По другим данным, из 1500 пациентов, носивших контактные линзы, язва роговицы возникла у 0,8% [3]. По нашим наблюдениям, почти все больные, поступившие с тяжелой язвой роговицы, вызванной синегнойной палочкой, пользовались контактными линзами, нарушая указания по их ношению или хранению. Длительное ношение контактных линз (более 24 ч) приводит к повышению десквамации роговичного эпителия, и возникающая эпителиопатия (микророзрозия) способствует адгезии синегнойной палочки. Показано, что чем хуже транспорт кислорода через линзу, тем сильнее десквамация эпителия и тем больше вероятность адгезии синегнойной палочки [4]. Соотношение возбудителей язвенных поражений в наибольшей достоверности выражают следующие цифры: стафилококк - 45%, стрептококк - 12%, синегнойная палочка - 10%, грибы - 7%, акантамобы - 1,6%, а при язвах роговицы у детей: стафилококк - 43,7%, стрептококк - 18,8%, синегнойная палочка - 9,4%, грибы - 17,2%, акантамобы - 1,6% [5].

В целом в последнее время отмечается сдвиг в сторону увеличения удельного веса грамотрицательных возбудителей: так, согласно исследованиям, проведенным в США, соотношение грамположительных и грамотрицательных возбудителей бактериальных кератитов с 81,8%/18,2% в 1993 г. изменилось до 51,4%/48,6% в 1997 г. [6].

Другой особенностью бактериальных язв роговицы является большое число штаммов возбудителей, устойчивых к антибиотикам группы аминогликозидов: так, по литературным данным, 63,6% возбудителей были устойчивы к гентамицину [7]. Особую тревогу вызывают сведения о нарастании устойчивости к новым антибиотикам хинолоновой группы. По результатам исследований в США, число штаммов стафилококка, устойчивых к ципрофлоксацину, возросло с 5,8 в 1993 г. до 35% в 1997 г., а число штаммов стафилококка к офлоксацину - соответственно с 4,7 до 35% [6]. В Индии было выделено 22 штамма синегнойной палочки, устойчивых к ципрофлоксацину [7]. Считается, что широкое применение ципрофлоксацина в общей медицинской практике привело к скачку числа устойчивых возбудителей до 76-82% [6].

Показано, что ношение контактных линз является фактором риска возникновения грибковых кератитов; но особого внимания заслуживают сведения о том, что с линзами связано до 85-86% акантамобных кератитов [8, 9]. Медленное развитие акантамобных кератитов, слабые возможности диагностики и трудности химиотерапии приводят к тому, что распознаются они обычно в далеко зашедших случаях или после кератопластики [10]. В практическом плане заслуживают внимания исследования, выявившие вторичную бактериальную инфекцию при акантамобном кератите от 10 [9] до 58% больных [11]. Это позволило предположить, что вторичная микрофлора играет патогенетическую роль в развитии акантамобного кератита, т. е. бактерии служат источником питания для амёб до тех пор, пока некроз стромы не сделает доступным для питания продукты разрушения роговицы [12]. Серьезным и частым последствием аденовирусных конъюнктивитов является синдром сухого глаза (ССГ). Если в 1995 г. мы предполагали, что примерно у 20% больных, перенесших аденовирусную инфекцию глаз, развивается ССГ [13], то последние исследования, выполненные совместно с Е.В. Яни, показали, что нарушение слезоотделения выявляется в легкой степени у 21% и в тяжелой степени у 22% больных.

Лечение инфекционных заболеваний глаз связано с большими трудностями и всегда должно быть комплексным, включающим средства как специфической (антибактериальные, противовирусные, антигрибковые, антипаразитарные), так и патогенетической (противовоспалительные и антиаллергические, метаболического и иммунологического воздействия) терапии.

Известны средства, применяемые в последние годы в практике для лечения кератитов и конъюнктивитов различной этиологии [14-16].

#### Антибактериальные средства

Глазные капли и глазная мазь с 0,3% тобрамицина (Тобрекс) нашли широкое применение в офтальмологической практике. При язвах роговицы средней тяжести, обычно вызванных стафилококком или стрептококком, глазные капли Тобрекс применяют 6-8 раз, а глазную мазь - 3-4 раза в сутки. Для профилактики инфекции при хирургических вмешательствах на роговице была убедительно показана эффективность Тобрекса на примере инсталляций глазных капель после эксимерлазерной рефракционной кератэктомии.

Глазные капли Окацин содержат 0,3% ломефлоксацина, антибиотика широкого спектра действия из группы хинолонов. Капли оказывают выраженный терапевтический эффект в лечении тяжелых язв роговицы, в том числе вызванных синегнойной палочкой и гонококком (инстилляцией 6-8 раз в сутки), в лечении стафилококковых, стрептококковых и других бактериальных язв роговицы (инстилляцией 6 раз в день), в лечении бактериальных конъюнктивитов и блефаритов, в профилактике инфекции при травме

роговицы и хирургических вмешательствах на роговице. Глазные капли Окацин эффективны также в лечении хламидийных конъюнктивитов.

В случаях тяжелых язвенных поражений роговицы необходим urgentный выбор антибиотикотерапии, так как активное течение болезни может уже через 1-2 дня привести к перфорации роговицы. Следует учитывать, что монотерапия цiproфлоксацином гарантирует до 70% положительных результатов [6], а применявшаяся в США с 1978 г. в качестве стандартной методика сочетания гентамицина и цефазолина - максимум 96% [17]. Видимо, сегодня следует считать наиболее перспективной комплексную терапию, включающую два антибиотика - Окацин и Тобрекс.

Витабакт - 0,05% пиклоксидина - антисептик с широким антибактериальным спектром действия. Витабакт эффективен против многих видов бактерий, вызывающих такие широко распространенные заболевания глаз, как конъюнктивиты, хронические и подострые, блефароконъюнктивиты, блефариты.

Колбиоцин - антибактериальный препарат, выпускаемый в виде глазных капель и мази. Колбиоцин включает 3 антибиотика: хлорамфеникол, колистин, ромететрацилин. Препарат активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, спирохет, хламидий, микоплазм, риккетсий и других возбудителей [18].

Комбинированные средства, включающие в себя антибиотик и кортикостероид

Гаразон - глазные капли, включающие гентамицин (0,3%) и бетаметазон (0,1%). Капли обладают двойным действием - широким антибактериальным и мощным противовоспалительным. Наиболее часто Гаразон используют для ведения послеоперационного периода.

Тобрадекс - глазные капли, включающие тобрамицин (0,3%) и дексаметазон (0,1%). Препарат применяют при воспалительных заболеваниях глаз, когда необходимо комплексное воздействие, для профилактики инфекции и противовоспалительного действия после хирургического вмешательства на конъюнктиве и глазном яблоке.

Эубетал - глазные капли и мазь, содержащие 3 антибиотика (хлорамфеникол, колистин, ромететрацилин) и бетаметазон.

#### Противовирусные средства

Валацикловир (Валтрекс) представляет собой L-валиловый эфир ацикловира. Валацикловир, как и ацикловир, активен против вируса герпеса, но превышает последний в 4-5 раз по биодоступности [19].

Локферон - человеческий лейкоцитарный  $\alpha$ -интерферон с активностью 10000 МЕ во флаконе, разработан и выпускается АО "Биомед" им. И.И. Мечникова [20]. Глазные капли Локферон хорошо переносятся, оказывают терапевтический эффект в лечении герпетического кератита, сокращая продолжительность лечения в среднем на 4 дня по сравнению с каплями ИДУ, и в лечении эпидемического кератоконъюнктивита, сокращая продолжительность лечения в среднем на 4,3 дня по сравнению с интерфероном нативным.

#### Иммуномодулирующие средства

Аффинолейкин - препарат, содержащий трансферфакторные белки, выделенные из лейкоцитов человека. Подкожные инъекции Аффинолейкина в комплексной терапии герпетических кератитов позволяют сократить сроки лечения в среднем на 5-7 дней [21].

Циклолип - отечественные липосомальные глазные капли, содержащие 2% циклоспорина - мощного селективного иммуносупрессорного препарата. Циклолип оказывает выраженный терапевтический эффект при кератопластике и в лечении воспалительных глазных болезней с доказанным или предполагаемым иммунологическим механизмом развития: увеитов, кератоувеитов, кератитов, гипопионувейта при болезни Бехчета, склеритов, синдрома сухого глаза [22].

Офтальмоферон - 1 мл глазных капель содержит рекомбинантного человеческого интерферона альфа-2b не менее 10000 МЕ, антигистаминного препарата - дифенгидрамина - 0,001 г, искусственную слезу.

#### Противоаллергические и противовоспалительные средства

Аллергодил - глазные капли, содержащие 0,05% ацеластина гидрохлорида. Препарат является блокаторм гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов. Кроме того, ингибирует высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток.

Глазные капли Сперсаллерг содержат антазолин, оказывающий антигистаминное действие, и тетризолин - сосудосуживающее. Именно такое сочетание обеспечивает наиболее быстрый и выраженный эффект.

Аломид - глазные капли, содержащие 0,1% лодоксамида трометамин. Капли стабилизируют мембраны тучных клеток, предотвращают антиген индуцированное выделение гистамина и других медиаторов аллергии. В то же время Аломид подавляет миграцию эозинофилов и выброс из них ферментов и цитотоксических факторов. Глазные капли Аломид оказались эффективными в комплексном лечении синдрома сухого глаза, аденовирусного конъюнктивита, хламидийного конъюнктивита.

Максидекс, глазные капли и глазная мазь, содержащие дексаметазон (0,1%). По сравнению с другими каплями дексаметазона, Максидекс выгодно отличается своей полимерной основой, которая создает мелкодисперсную суспензию, что, с одной стороны, обеспечивает пролонгированное действие дексаметазона и, с другой - лучшую переносимость препарата.

Пренацид - глазные капли и глазная мазь, содержащие дезонида динатрия фосфат.

Наклоф - глазные капли, содержащие диклофенак натрия. Как и другие нестероидные противовоспалительные средства, Наклоф ингибирует синтез простагландинов.

Указанные препараты, за редким исключением (Аффинолейкин, Офтальмоферон), содержат антибактериальные препараты широкого спектра действия, либо препараты стероидной группы и поэтому являются мощными иммунодепрессантами. Это означает, что система местного иммунитета, будучи изначально слабым местом при заболеваниях инфекционно-воспалительного характера, в процессе лечения все более разрушается. Ремиссии становятся все реже, восприимчивость к инфекции нарастает, и процесс становится хроническим с развитием метаболических нарушений в клетках. На определенном этапе деструктивные процессы становятся преобладающими, определяя характер и тяжесть хронического инфекционно-воспалительного процесса.

Известны индивидуальные вещества, полученные на основе химического взаимодействия дисульфидсодержащих пептидов с азотистыми основаниями и/или нуклеозидами пуриновой либо пиримидиновой природы [23]. Данные органические соли обладают уникальными биолого-фармакологическими эффектами, интегративными результатами которых являются возможность регулирования соотношения гуморального и клеточного иммунитета, а также метаболические процессы, лежащие в основе пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток.

Задачей заявляемого изобретения является создание средства для профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, обладающего одновременно антибактериальной и противовирусной активностью, иммунокорригирующим действием с активацией системы местного иммунитета, в том числе резистентных макрофагов тканей глаза.

Техническим результатом заявляемого изобретения является разработка средства в виде глазных капель, обладающего цитопротекторным действием (способного восстанавливать метаболизм клеток), а также способного индуцировать апоптоз вирусифицированных клеток и повышающего устойчивость непораженных клеток к инфицированию бактериями, вирусами и другими агентами, а также разработка способа применения этого средства. Решены проблемы лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии за счет использования средств, обладающих цитопротекторным и иммунокорригирующим действием, а также являющихся средствами противовоспалительной и метаболической терапии.

Технический результат достигается за счет использования в составе средства веществ, полученных на основе взаимодействия дисульфидсодержащих пептидов и азотистых оснований и/или нуклеозидов пуриновой или пиримидиновой природы, других дисульфидсодержащих пептидов и фармакологически приемлемых растворителей.

В качестве предпочтительного воплощения заявляемого изобретения, обеспечивающего новый уровень решения проблемы местных инфекционно-воспалительных заболеваний, кератитов и конъюнктивитов, предлагаются фармацевтические композиции, включающие в себя

органические соли бис-( $\gamma$ -L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицината натрия (дисульфидглутатиона) с азотистыми основаниями: 6-аминопурином (аденином) и/или 2-оксо-4-аминопиримидином (цитозинном);

органические соли дисульфидглутатиона с нуклеозидами: 9- $\beta$ -D-рибофуранозилгипоксантином (инозином) и/или 9- $\beta$ -D-рибофуранозиладенином (аденозином);

бис-[6,8-дитиооктан](липовую кислоту) и/или цистин;

диметилсульфоксид (ДМСО) в качестве фармацевтически приемлемого носителя предшествующих ингредиентов.

Сущность изобретения заключается в том, что разработано средство (варианты) для профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии в виде глазных капель, в состав которых входят, мас. %

органическая соль аденина и дисульфидглутатиона, литиевая соль липоевой кислоты, диметилсульфоксид и вода для инъекций при следующем их соотношении:

органическая соль аденина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
литиевая соль липоевой кислоты	0,1-0,3
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

органическая соль цитозина и дисульфидглутатиона, цистин, диметилсульфоксид и вода для инъекций при следующем их соотношении:

органическая соль цитозина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
цистин	1,0-3,0
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

органическая соль инозина и дисульфидглутатиона, цистин, диметилсульфоксид и вода для инъекций при следующем их соотношении:

органическая соль инозина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
цистин	1,0-3,0
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

органическая соль аденозина и дисульфидглутатиона, литиевая соль липоевой кислоты, диметилсульфоксид и вода для инъекций при следующем их соотношении:

органическая соль аденозина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
литиевая соль липоевой кислоты	0,1-0,3
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

Разработан способ профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, в соответствии с которым указанное средство (варианты) применяют в виде инстилляций 3 раза в день, по мере купирования воспалительного процесса число инстилляций уменьшают до 2 раз в день, лечение проводят в течение времени, необходимого для достижения терапевтического эффекта.

Необходимо отметить, что до настоящего времени предлагаемые фармацевтические композиции не использовались в клинической практике для лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии.

В случае получения органических солей дисульфидглутатиона с азотистыми основаниями и/или нуклеозидами пуриновой или пиримидиновой природы в качестве анионообразующей соли выступает ионизированная карбоксильная группа остатка глицина молекулы дисульфидглутатиона, а в качестве катиона - протонированный атом азота внутри гетероцикла молекулы азотистого основания (например, аденина или цитозина) или нуклеозидов (например, инозина или аденозина) с протонированным атомом азота N<sub>1</sub>.

Способ получения органической соли 6-аминопурина (аденина) и/или 2-оксо-4-аминопиримидина (цитозина) и бис-(γ-L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицина (дисульфидглутатиона), в которой в качестве аниона выступает молекула дисульфидглутатиона, а в качестве катиона - молекула аденина и/или цитозина, заключается в том, что к раствору дилитиевой соли дисульфидглутатиона при перемешивании и температуре 45°C прибавляют эквивалентное количество порошкообразного аденина и/или цитозина, перемешивание продолжают до полного растворения вещества (веществ), после чего раствор фильтруют и выделяют конечный продукт с помощью лиофилизации.

Способ получения органической соли инозина (9-β-D-рибофуранозил-гипоксантина) и/или аденозина (9-β-D-рибофуранозиладенина) и дисульфидглутатиона (бис-(γ-L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицина), в которой в качестве аниона выступает молекула дисульфидглутатиона, а в качестве катиона - молекула инозина и/или аденозина, заключается в том, что к раствору дилитиевой соли дисульфидглутатиона при перемешивании и температуре 45°C прибавляют эквивалентное количество порошкообразного инозина и/или аденозина, перемешивание продолжают до полного растворения вещества (веществ), после чего раствор фильтруют и выделяют конечный продукт с помощью лиофилизации.

Примеры конкретного воплощения изобретения

Пример 1 (рецептура 1).

Органическая соль 6-аминопурина (аденина) и бис-(γ-L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицината лития (литиевая соль дисульфидглутатиона)	20,0 г
Бис-[6,8-дитиооктанат лития] (литиевая соль липоевой кислоты)	2,0 г
Диметилсульфоксид (ДМСО)	1,0 г
Вода для инъекций	до 1 л.

Готовят рассчитанное количество 0,1% раствора ДМСО в воде для инъекций и нагревают его до температуры 45°C. В полученном растворе при указанной температуре последовательно растворяют литиевую соль липоевой кислоты и органическую соль аденина и литиевой соли дисульфидглутатиона. Полученный раствор подвергают стерильной фильтрации и разливают во флаконы. Флаконы герметично укупоривают.

Пример 2 (рецептура 2).

Органическая соль 2-оксо-4-аминопиримидина (цитозина) и бис-( $\gamma$ -L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицината лития (литиевая соль дисульфид-глутатиона)	20,0 г
Цистин	20,0 г
Диметилсульфоксид (ДМСО)	1,0 г
Вода для инъекций	до 1 л.

Готовят рассчитанное количество 0,1% раствора ДМСО в воде для инъекций и нагревают его до температуры 45°C. В полученном растворе при указанной температуре последовательно растворяют цистин и органическую соль цитозина и литиевой соли дисульфидглутатиона. Далее поступают, как описано в примере 1 (рецептура 1).

Пример 3 (рецептура 3).

Органическая соль 9- $\beta$ -D-рибофуранозил-гипоксантина (инозина) и бис-( $\gamma$ -L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицината лития (литиевая соль дисульфид глутатиона)	20,0 г
Цистин	20,0 г
Диметилсульфоксид (ДМСО)	1,0 г
Вода для инъекций	до 1 л.

Готовят рассчитанное количество 0,1% раствора ДМСО в воде для инъекций и нагревают его до температуры 45°C. В полученном растворе при указанной температуре последовательно растворяют цистин и органическую соль инозина и литиевой соли дисульфидглутатиона. Далее поступают, как описано в примере 1 (рецептура 1).

Пример 4 (рецептура 4).

Органическая соль 9- $\beta$ -D-рибофуранозил-аденина (аденозина) и бис-( $\gamma$ -L-глутамил)-L-цистинил-бис-глицината лития (литиевая соль дисульфидглутатиона)	20,0 г
Бис-[6,8-дитиооктанат лития] (литиевая соль липоевой кислоты)	2,0 г
Диметилсульфоксид (ДМСО)	1,0 г
Вода для инъекций	до 1 л.

Готовят рассчитанное количество 0,1% раствора ДМСО в воде для инъекций и нагревают его до температуры 45°C. В полученном растворе при указанной температуре последовательно растворяют литиевую соль липоевой кислоты и органическую соль аденозина и литиевой соли дисульфидглутатиона. Далее поступают, как описано в примере 1 (рецептура 1).

В результате доклинических исследований установлено, что предлагаемое средство (варианты) обладает уникальными биолого-фармакологическими эффектами, обеспечивая иммуномодулирующее действие, в том числе активацию противоинфекционного иммунитета, нормализацию метаболических процессов в клетках тканей глаза, следовательно, активацию репаративных процессов, т.е. эпителизацию участков повреждения, наряду с наработкой противовоспалительных цитокинов.

При этом дисульфидсодержащие пептиды (липовая кислота, цистин) регулируют тиолдисульфидный обмен клеток, лежащий в основе их биоэнергетики, следовательно, определяют устойчивость к повреждающим факторам.

Органические соли дисульфидглутатиона с азотистыми основаниями и/или нуклеозидами наряду с выраженными метаболическими эффектами осуществляют регуляцию эндогенной продукции цитокинов, в том числе интерферона (ИФН) альфа и гамма, что определяет их иммунореабилитирующие и противовирусные эффекты.

Кроме того, данные соединения корректируют соотношение продукции цитокинов Th1/Th2 класса с преимущественной активацией Th1 клеток вследствие стимуляции эндогенной продукции ИЛ-12, что обеспечивает стабильный уровень клеточно-опосредованного иммунного ответа, в том числе функциональную дееспособность резидентных макрофагов.

Диметилсульфоксид, являясь уникальным транспортером ингредиентов, обеспечивает функции фармацевтически приемлемого носителя, а также обладает бактерицидным действием.

Результаты доклинических исследований общетоксического действия позволили отнести заявляемые средства к практически нетоксичным лекарственным веществам - 5 класс [24, 25].

В микробиологических экспериментах с культурой золотистого стафилококка была установлена достаточно высокая бактериостатическая активность фармацевтических композиций 1 и 2 в отношении штаммов данного микроорганизма, что позволило провести исследования по оценке лечебной эффективности препарата на модели вирусно-бактериального конъюнктивита, вызванного у животных *S.aureus* в сочетании с энтеровирусами. Таким образом, по данным офтальмологического, включая биомикроскопию, гистоморфологического и микробиологического исследований специфической активности фармацевтических композиций 1 и 2 установлено, что эффективность препаратов не уступает, а в отношении устранения отека конъюнктивы превосходит эффективность препаратов традиционной терапии данного заболевания глаз. При лечении фармацевтическими композициями 1 и 2 ни в одном случае не было отмечено остаточных явлений конъюнктивита, тем более осложнений в виде повреждения эпителия роговицы. Весьма успешным было лечение фармацевтическими композициями 1 и 2 в сочетании с препаратами-каплями традиционной терапии (левомецетин, интерферон). Терапия вирусно-бактериального конъюнктивита во всех случаях приводила к устранению бактериальной флоры - по окончании эксперимента роста колоний *S.aureus* не наблюдалось ни у одного леченного животного. Кроме того, новые капли обладают широким спектром антибактериальной активности.

Все варианты лекарственного средства с учетом их дифференцированного применения при различных нозологических формах заболеваний глаз в условиях клинических исследований продемонстрировали высокий терапевтический эффект, обусловленный

иммуномодулирующей активностью препаратов вследствие активации местного иммунитета наряду с регулируемой стимуляцией функции резидентных макрофагов; цитопротекторной активностью препаратов вследствие активации метаболизма и биоэнергетики клеток тканей глаза;

антибактериальной и противовирусной активностью препаратов вследствие иммунокорректирующих эффектов, в том числе за счет стимуляции выработки эндогенных интерферонов;

противовоспалительным и репаративным действием препаратов вследствие регуляции содержания провоспалительных цитокинов и продуктов свободнорадикального окисления, вследствие регуляции системы перекисного окисления липидов - антиоксидантной защиты (системы ПОЛ-АОЗ);

индукцией препаратами апоптоза инфицированных клеток, что обеспечивает потенцирование эффектов традиционной антибактериальной и противовирусной химиотерапии;

десенсибилизирующим действием препаратов вследствие регуляции иммунологической и биохимической фаз аллергической реакции в тканях глаза.

#### Способ применения средства для лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии

Предлагаемое средство (варианты) применяют в виде глазных капель для профилактики и лечения следующих нозологических форм:

аденовирусные и герпетические поражения глаз;

острый бактериальный конъюнктивит;

аллергические конъюнктивиты;

сухой кератоконъюнктивит с выраженным поражением роговицы;

язвы роговицы;

передние увеиты, дистрофий роговицы, особенно с буллезными явлениями и выраженным отеком роговицы;

кератоувеиты инфекционные (вирусные, бактериальные, грибковые) с выраженными метаболическими поражениями роговицы;

кератиты и кератоувеиты аллергические (аутоиммунные) с метаболическими поражениями роговицы;

синдром сухого глаза;

послеоперационная реабилитация;

посттравматическая реабилитация;

состояния после фоторефракционной кератэктомии.

Согласно изобретению для лечения аденовирусных и герпетических поражений глаз предпочтительно применение средства в соответствии с примерами 2 и 3 (рецептуры 2 и 3).

Согласно изобретению для лечения конъюнктивитов и кератитов бактериальной этиологии предпочтительно применение средства в соответствии с примерами 1 и 4 (рецептуры 1 и 4).

Согласно изобретению для лечения кератитов и кератоувеитов с метаболическими поражениями роговицы, дистрофий роговицы, особенно с буллезными явлениями и выраженным отеком роговицы, состояния после фоторефракционной кератэктомии, синдрома сухого глаза, сухого кератоконъюнктивита с выраженным поражением роговицы предпочтительно применение средства в соответствии с примером 1 (рецептура 1).

Согласно изобретению для проведения послеоперационной и посттравматической реабилитации предпочтительно применение средства в соответствии с примером 3 (рецептурой 3).

Согласно изобретению при тяжелых язвах роговицы предпочтительно применение средства в соответствии с примером 4 (рецептура 4) в остром периоде и средства в соответствии с примером 1 (рецепту-

ра 1) в периоде реконвалесценции.

Согласно изобретению способ лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии заключается в назначении пациенту, нуждающемуся в этом, предлагаемых фармацевтических композиций, причем их применяют по крайней мере три раза в день в течение периода, необходимого для достижения терапевтического эффекта.

Согласно изобретению предлагаемое средство (варианты) применяют в виде инстилляций 3 раза в день, по мере купирования воспалительного процесса число инстилляций уменьшают до 2 раз в день, курс лечения продолжают до исчезновения симптомов заболевания.

Ниже приведены примеры конкретного применения средства (вариантов) при лечении больных конъюнктивитами и кератитами различной этиологии.

Примеры клинического применения предлагаемого средства (вариантов)

Пример 5.

Фамилия, имя, отчество пациента:	Г. Андрей Владимирович
Пол:	мужской
Возраст:	32 года
Амбулаторная карта	№ 2198
<i>Диагноз:</i>	OD – Аденовирусный кератоконъюнктивит.
<i>Жалобы при осмотре:</i>	На светобоязнь, слезотечение, снижение зрения, чувство инородного тела в правом глазу, покраснение глазного яблока.
<i>Анамнез заболевания:</i>	Заболел неделю назад, когда заметил чувство инородного тела в глазу, затем покраснение глазного яблока. Утром следующего дня заметил отек верхнего и нижнего век, более интенсивное покраснение глазного яблока, слезотечение. Обратился к офтальмологу по месту жительства. Была назначена терапия, которая не привела к положительному эффекту, из жалоб присоединилось ухудшение зрения на правом глазу.
<i>Предшествующее лечение:</i>	Глазные капли: Офтан-ИДУ, 4 раза в день, Интерферон лейкоцитарный, 7-8 раз в день. Глазная мазь: тетрациклиновая, 2 раза в день.
<i>Объективный осмотр:</i>	Конъюнктив резко гиперемирована, слизистая в виде «булыжной мостовой», обильное слизистое отделяемое, выраженное слезотечение, на роговице мелкие эпителиальные точечные помутнения, окрашивающиеся флуоресцеином. Острота зрения – OD – 0,6; OS – 1,0.
<i>Курс терапии средством в соответствии с примерами 2 и 3 (рецептурами 2 и 3):</i>	Средство в соответствии с примером 2 (рецептурой 2): закапывали 3 раза в день по 5 капель в правый глаз, по 3 капли в левый глаз в течение 5-7 дней. Средство в соответствии с примером 3 (рецептурой 3): закапывали 2 раза в день в правый и левый глаз в течение 5-7 дней в режиме монотерапии.

Заключение.

Проведение курса терапии указанным средством обеспечило положительную динамику, которая выразилась в отсутствии признаков воспаления правого глазного яблока: слизистая конъюнктивы бледно-розовая, гладкая, чувство инородного тела в глазу и слезотечение отсутствуют, на роговице 2 точечных помутнения на периферии роговицы, неокрашивающиеся флуоресцеином, острота зрения - OD и OS=1,0.

Пример 6.

Фамилия, имя, отчество пациента:	В. Галина Ардалионовна
Пол:	женский
Возраст:	56 лет
История болезни	№ 6006
Диагноз:	OS - герпетический древовидный кератит.
Жалобы при осмотре:	Снижение остроты зрения левого глаза, боли в глазу, чувство инородного тела в глазу, светобоязнь, слезотечение.
Анамнез заболевания:	Первое клиническое проявление герпетического кератита было около 3 лет назад, обострения наблюдаются около 6 раз в год. Данное обострение началось 28.11.2004, когда почувствовала боли, слезотечение и светобоязнь в левом глазу. Обратилась в клинику глазных болезней государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова.
Объективный осмотр:	Конъюнктива левого глазного яблока гиперемирована, на роговице помутнение в виде ветки дерева, окрашивающееся флуоресцеином. Помутнения в виде пятен, неокрашивающиеся флуоресцеином. Чувствительность роговицы отсутствует. Острота зрения OS – 0,2 (не корректируется), OD – 0,6 sph +2,0 дптр= 1,0.
Предшествующая терапия:	Реаферон 500 тыс., субконъюнктивально, 7 дней, мезатон 0,5 мл, субконъюнктивально, 7 дней. Получена слабая положительная динамика, заключающаяся в уменьшении окрашивания роговицы, некотором повышении чувствительности. Для получения стабильного терапевтического эффекта, назначен курс с применением фармацевтических композиций.
Курс терапии средством в соответствии с примерами 1, 2 и 3 (рецептурами 1, 2 и 3):	Средство в соответствии с примером 1 (рецептурой 1): закапывали 3 раза в день в левый глаз по 5 капель, в правый глаз по 3 капли в течение 7 дней после чего перешли к средству по примеру 2 (рецептуре 2). Средство в соответствии с примером 2 (рецептурой 2): закапывали в левый глаз по 5 капель, в правый глаз по 3 капли 3 раза в день в течение 7 дней после чего перешли к средству 3 (рецептуре 3). Средство в соответствии с примером 3 (рецептурой 3): закапывали в левый глаз по 5 капель 3 раза в день в течение 14 дней в режиме монотерапии.

Состояние пациентки после окончания курса лечения:

Конъюнктива левого глазного яблока бледно-розовая.

На роговице сохраняются легкие помутнения, неокрашивающиеся флуоресцеином.

Чувствительность роговицы восстановлена.

Острота зрения OS - 0,6 sph+2,0 дптр=0,8; OD - 0,6 sph+2,0 дптр=1,0.

Уровень цитокинов в слезе до и после лечения  
средством в соответствии с примерами 1-3  
(рецептурами 1-3)

Срок обследования	ИЛ-1бета (пкг/мл)	ФНО альфа (пкг/мл)	ИФН альфа (пкг/мл)
Норма	30,0	0,05	119,2
До лечения	225	307	126,2
После лечения	41,8	4,3	205,8

Заключение.

Комбинированная терапия с использованием средства в соответствии с примерами 1, 2 и 3 (рецептуры 1, 2 и 3):

отсутствие жалоб пациента;  
эпителизация повреждения роговицы;  
восстановление чувствительности роговицы;  
значительное улучшение остроты зрения;  
увеличение уровня ИФН альфа в слезе;  
снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 бета и ФНО альфа в слезе.

Пример 7.

Фамилия, имя, отчество пациента:	М. Александр Николаевич
Пол:	мужской
Возраст:	46 лет
<i>Диагноз:</i>	OS – язва роговицы, иридоциклит, гипопион.
<i>Жалобы при осмотре:</i>	Снижение зрения левого глаза, боли и чувство инородного тела в глазу, слезотечение.
<i>Анамнез заболевания:</i>	Заболел 3 недели назад, когда получил травму левого глаза, к врачу обратился через 5 дней, была диагностирована язва роговицы левого глаза. Пациент был госпитализирован в глазное отделение Городской офтальмологической больницы №7, где было назначено лечение (см. ниже). Данный курс лечения уменьшил воспаление, однако, добиться заживления язвы роговицы не удалось. Рекомендовано к терапии добавить глазные капли Глутофтал.
<i>Объективный осмотр:</i>	Конъюнктив левого глазного яблока гиперемирована, в центре роговицы язва, размером 2 на 3 мм в диаметре, окрашивающаяся флуоресцеином. Реакция зрачка на свет снижена (действие мезатона), передняя камера нормальных размеров, гипопиона нет. Чувствительность роговицы повышена. Острота зрения OS – 0,06 (не корригируется), OD – 1,0.
<i>Предшествующее лечение:</i>	Местно: левомецетин 0,25% глазные капли, 5 раз в день, субконъюнктивально гентамицин 0,3% – 0,5 мл, мезатон – 0,5 мл. Парентеральное введение: в/м гентамицин 80 мг № 5, витамины группы В и С. После окончания данного курса терапии, получен терапевтический эффект в виде уменьшения воспалительного компонента, однако, заживление язвы не произошло. В связи с этим, назначен курс терапии с применением фармацевтических композиций.
<i>Курс терапии средством в соответствии с примерами 1 и 4 (рецептурами 1 и 4):</i>	Средство в соответствии с примером 1 (рецептурой 1): закапывали в левый глаз 3 раза в день в течение 7 дней. Средство в соответствии с примером 4 (рецептурой 4): закапывали 3 раза в день в течение 14 дней. Средство в соответствии с примером 1 (рецептурой 1) – на фоне традиционной терапии, средство в соответствии с примером 4 (рецептурой 4) – в режиме монотерапии.

Состояние пациента после окончания курса лечения:  
 Конъюнктив левого глазного яблока розовая.  
 На роговице помутнение в виде пятна, неокрашивающееся флуоресцеином.  
 Чувствительность роговицы нормальная.  
 Острота зрения OS - 0,4; OD - 1,0.  
 Реакция зрачка на свет живая.  
 Передняя камера нормальной глубины, гипопиона нет.  
 Рекомендовано проведение рассасывающей терапии.

Пример 8.

Фамилия, имя, отчество пациента:	Н. Людмила Игоревна
Пол:	женский
Возраст:	49 лет
История болезни:	№ 1043
<i>Диагноз:</i>	OD – синдром сухого глаза, нитчатый кератит.
<i>Жалобы при осмотре:</i>	Снижение зрения, чувство сухости и инородного тела в глазу.
<i>Анамнез заболевания:</i>	Появилось снижение зрения больше месяца тому назад. Обратилась к офтальмологу, которым был поставлен диагноз (см. выше) и назначено лечение (см. ниже). Через месяц терапии не отмечается эпителизации роговицы, чувство сухости несколько уменьшилось.
<i>Предшествующее лечение:</i>	Sol. Taufoni 2% (разводить в соотношении 1:1 с раствором полиглюкина) по 1 капле 3 раза в день – 30 дней. Sol. Tears Naturale капли глазные, по 1 капле 5 - 6 раз в день – 21 день.
<i>Объективный осмотр:</i>	На момент осмотра конъюнктив правого глазного яблока несколько гиперемирована, отмечается нитчатая дезэпителизация роговицы, окрашивающаяся флуоресцеином. Острота зрения правого глаза – 0,5 (не корригируется), левого глаза – 1,0.
<i>Курс терапии средством в соответствии с примером 1 (рецептурой 1):</i>	Средство в соответствии с примером 1 (рецептурой 1): закапывали 3 раза в день в правый глаз в течение 14 дней в режиме монотерапии.
Состояние пациента после окончания курса лечения:	
<i>Объективный осмотр:</i>	На момент осмотра конъюнктив правого глазного яблока бледно-розовая, отмечаются нежные нитчатые помутнения роговицы, которые не окрашиваются флуоресцеином. Острота зрения правого глаза – 0,9 (не корригируется), левого глаза – 1,0.

#### Источники информации

1. Bacon A.S., Frazer D.G., Dart J.K. et al. Eye. 1993; 7 (7):719-725.
2. Baum J. Ophthalmology. 1999; 106 (7):1318.
3. Cavallaro N., Cavallaro F., Ott J.P. et al. Int. Conf. on Ocular infection. Jerusalem. 1995; 45.
4. Dart J.K.G. Community Eye Health. 1995; 8:2-3.
5. Ficker L.A., Kirkness C., Wright P. Ophthalmology. 1993; 100 (1); 105-109.
6. Garg P., Sharma S., Rao G.N. Ophthalmology. 1999; 106 (7):1319, 1320.
7. Goldstein M.N., Kowalski R.P., Gordon Y.J. Ophthalmology. 1999; 106 (7):1313-1318.
8. Imayasu M., Petroll W.M., Jester J.B. et al. Ophthalmology. 1994; 101:371-388.
9. Kaufman H.E., Barron B.A., McDonald M.B. Cornea. Churchill Living-stone. 1997.

10. Kunimoto D.Y., Sharma S., Reddy M.K. et al. Ophthalmology. 1998; 105 (2):252-262.
11. Pflugfelder S. Cornea, external diseases and anterior segment trauma. LEO. San Francisco. 1996; 17.
12. Rowsly J.J., Stohecipher K.C., Jensen H.G. et al. Cornea 2-nd Int. Confer. Prague. 1996; 77.
13. Terry A.C., Lemp M.A., Margolis T.P. et al. Bacterial keratitis. A.A.O. San Francisco. 1995; 19.
14. Энциклопедия лекарств/Ежегодный сборник. М., ООО «РЛС-2003», 2003, вып.10.
15. Видаль. Лекарственные препараты в России. /Справочник, изд. 8-е, М., «Астрафармсервис», 2002.
16. РЛС-Аптекарь. /Ежегодный сборник, М., ООО «РЛС-2003», 2003, вып.5.
17. Казаченко М.А., Майчук Ю.Ф., Яни Е.В. Новые лекарственные препараты. 1998; 10:22-25.
18. Кононенко Л.А., Майчук Ю.Ф. Современ. проблемы офтальмологии. Иркутск, 1998; 317-319.
19. Майчук Д.Ю., Экспериментальная медико-биологическая оценка и разработка методов применения липосомальных глазных капель циклоспорина: автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1997; 24.
20. Майчук Ю.Ф. Основные тенденции развития современной офтальмологии. М., 1995:41-48.
21. Майчук Ю.Ф. Рус. мед. журн. 1999; 7 (1):16-19.
22. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. Вестн. офтальмол. 1998; 2:32-34.
23. Международная заявка WO 97/21144, опубликована 19.06.97.
24. Патент РФ № 2178710, 2001.
25. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP). РД 64-126-91, М., ФК, 1992.
26. Проблемы нормы в токсикологии. /Под ред. проф. И.М. Трахтенберга, М., «Медицина», 1991.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, характеризующееся тем, что оно представляет собой глазные капли, содержащие органическую соль аденина и дисульфидглутатиона, литиевую соль липоевой кислоты, диметилсульфоксид и воду для инъекций при следующем их соотношении, мас. %:

органическая соль аденина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
литиевая соль липоевой кислоты	0,1-0,3
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

2. Средство для профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, характеризующееся тем, что оно представляет собой глазные капли, содержащие органическую соль цитозина и дисульфидглутатиона, цистин, диметилсульфоксид и воду для инъекций при следующем их соотношении, мас. %:

органическая соль цитозина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
цистин	1,0-3,0
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

3. Средство для профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, характеризующееся тем, что оно представляет собой глазные капли, содержащие органическую соль инозина и дисульфидглутатиона, цистин, диметилсульфоксид и воду для инъекций при следующем их соотношении, мас. %:

органическая соль инозина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
цистин	1,0-3,0
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

4. Средство для профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, характеризующееся тем, что оно представляет собой глазные капли, содержащие органическую соль аденозина и дисульфидглутатиона, литиевую соль липоевой кислоты, диметилсульфоксид и воду для инъекций при следующем их соотношении, мас. %:

органическая соль аденозина и дисульфидглутатиона	1,0-3,0
литиевая соль липоевой кислоты	0,1-0,3
диметилсульфоксид	0,05-0,5
вода для инъекций	остальное

5. Способ профилактики и лечения конъюнктивитов и кератитов различной этиологии, характеризующийся тем, что лекарственные средства по пп.1-4 применяют в виде инстилляций 3 раза в день, по мере купирования воспалительного процесса число инстилляций уменьшают до 2 раз в день, лечение проводят в течение времени, необходимого для достижения терапевтического эффекта.

