



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36762 (13) A

(51) 6 A61K31/435

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОБМЕЖЕНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ

(21) 2000020618

(22) 04.02.2000

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Болотна Людмила Анатоліївна, Сербіна Інне-
са Михайлівна(73) Харківська медична академія післядипломної
освіти(57) Спосіб лікування хворих на обмежену склеро-
дермію, який включає застосування антибактеріа-
льних, біогенних, ферментативних та спазмолітич-
них препаратів, імуномодуляторів який **відрізня-
ється** тим, що додатково призначають цинаризин
в дозі 0,025 г 3 рази на день протягом 18-21 днів.

Винахід відноситься до медицини, а саме - до дерматології і може бути використаний під час лікування хворих на обмежену склеродермію.

Лікування хворих на обмежену склеродермію до цього часу залишається серйозною проблемою в зв'язку з відсутністю чітких даних про етіологію, складністю патогенезу та недостатньою ефективністю і нерідкою резистентністю до існуючих методів терапії. Тому лікувальна тактика при обмеженій склеродермії повинна перш за все походити з основних патогенетичних механізмів цього захворювання, тобто бути комплексною.

Відомим є спосіб лікування обмеженої склеродермії, який заключається в призначенні поряд з традиційною терапією вобензиму всередину і мазі Вобе-мугос зовнішньо (див.: Шаповал Н.Г. Вобензим в комплексном лечении больных ограниченной склеродермией // Журнал дерматологии и венерологии. - 1998. - № 2. - С. 64-65). Однак недоліком цього методу являється довготривалість неперервної терапії (1-2 міс.) з використанням 6-15 таблеток на добу і невисока ефективність, так як зменшення щільності в осередках дерматозу відбувається тільки під кінець курсу лікування.

Відомим також є спосіб лікування хворих на обмежену склеродермію синтетичними ретиноїдами (див.: Самсонов В.А., Гарегинян С.А. Тигазон в терапии больных ограниченной склеродермией // Вестник дерматологии и венерологии. - № 11. - С. 17-20). Спосіб включає призначення тигазону хворим з різними формами обмеженої склеродермії в дозі з розрахунку 1 мг на 1 кг маси тіла протягом 2 тижнів і з розрахунку 0,6-0,8 мг на 1 кг маси тіла протягом 4-6 тижнів з поступовим зниженням дози до цілковитої відміни препарату протягом 2-3 тижнів. Даний препарат був ефективний при бляшковій формі, тоді як при лінійній склеродермії вплив тигазону був меншим, а при склероатрофічному

ліхені та ідіопатичній атрофодермії Пазіні-П'єріні ефект не позначався. Застосування тигазону може викликати різні побічні реакції - сухість шкіри і слизових оболонок, посилене розростання грануляційної тканини в осередках ураження; з боку ШКТ відзначається диспепсія, кровотеча, транзиторне підвищення активності печінкових трансамінз; з боку ЦНС - світлобоязнь, розвиток катаракти, послаблення слуху, можлива анемія, нейтропенія, збільшення ШЗЕ, підвищення концентрації тригліцеридів, холестерину, сечової кислоти. Наявність тератогенної дії препарату обмежує його застосування у жінок дітородного віку.

Тривалість застосування (8-11 тижнів), ефективність тільки при бляшковій формі дерматозу та відсутність ефекту у 12% хворих, багаточисленні побічні ефекти тигазону примушують критично підходити до його призначення.

Найбільш близьким і обраним як прототип є спосіб лікування обмеженої склеродермії, за яким хворим проводять традиційну терапію (антибактеріальні, біогенні, ферментативні та спазмолітичні засоби, імуномодулятори) та додатково призначають в залежності від стадії і форми дерматозу або мотрин, або локальну вакуум-декомпресію, гіпербаричну оксигенацію, а деяким хворим - мотрин в поєднанні з гіпербаричною оксигенацією (див.: Белік І.Ю. Диференційований підхід до лікування хворих на різні форми обмеженої склеродермії з урахуванням вираженості структурних змін шкіри: Автореф. ... канд. мед. наук. - Харків, 1998. - 18 с). Недоліком цього методу є необхідність перебування хворого в умовах стаціонару від 21,4±1,7 днів до 27,7±2,9 днів, повний курс лікування складається з двох циклів тривалістю 1-1,5 місяців кожний з інтервалом між ними 1-1,5 міс. Відносним недоліком способу лікування являється необхідність наявності апаратури - декомпресора або ба-

рокамери. Про невисоку терапевтичну ефективність свідчить динаміка шкірного процесу - початкові явища стабілізації обмеженої склеродермії відмічені на 2-4 тижні, результати залежали від стадії і форми захворювання, рецидиви хвороби після завершення терапії відзначені у 13,3% хворих.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу лікування обмеженої склеродермії, в якому шляхом застосування додаткового лікарського препарату досягається корекція порушень внутрішньоклітинних вторинних месенджерів (кальцію, кальмодуліну), за рахунок чого відбувається швидка стабілізація склеродермічного процесу.

Поставлена задача вирішується в способі лікування хворих на обмежену склеродермію, який запроваджує застосування антибактеріальних, біогенних, ферментативних та спазмолітичних препаратів, імуномодуляторів, згідно з винаходом, додатково призначають цинаризин у дозі 0,025 г 3 рази на день протягом 18-21 днів.

Цинаризин - непрямий антагоніст кальцію з переважно внутрішньоклітинним механізмом дії, інгібує на 50-70% "повільні" кальцеві канали і володіє периферичним судинним ефектом. Цинаризин застосовується для лікування периферичних і церебральних судинних розладів, вестибулярних порушень, профілактики мігренозних нападів. Препарат звичайно добре переноситься хворими.

Виявлене накопичення кальцію в еритроцитах на всіх етапах обмеженої склеродермії, очевидно, відіграє патогенетичну роль, що підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку вмісту кальцію з активністю, тривалістю дерматозу і рівнем кальмодуліну. Проникаючи всередину клітин Ca^{2+} стимулює ланцюг біохімічних процесів і в кінцевому підсумку викликає скорочення гладком'язових клітин стінки артерій та артеріол. Кальмодулін виступає в ролі внутрішньоклітинного рецептора кальцію і є активатором багатьох ферментів гліколізу, ліполізу і ін., змінюючи тим самим метаболізм клітин, а в гладком'язових клітинах викликаючи утворення актоміозинового комплексу. Наявність мембранної патології при склеродермії припускає участь Ca^{2+} в розвитку мікроциркуляторних, сполучнотканинних та імунних порушень, які є основними ланцюгами патогенезу дерматозу. В експериментальних роботах показано, що збільшення концентрації Ca^{2+} в цитозолі є причиною активізації Т-лімфоцитів, підвищення синтетичної активності фібробластів, гладком'язових клітин судин, тобто процесів, які мають визначне значення для розвитку обмеженої склеродермії.

Цинаризин, як антагоніст кальцію, зменшує входження Ca^{2+} в клітини, взаємодіє з біохімічними субстратами всередині клітини. Препарат, володіючи спорідненістю до кальмодуліну, інгібує кальмодулінзалежну фосфодієстеразу циклічних нуклеотидів і кальційактивовану АТФазу актоміозину, тобто відіграє важливу роль в регуляції процесів, відповідальних за видалення Ca^{2+} з цитоплазми. Інтегральний ефект цинаризину зводиться в біохімічному плані до зменшення концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі клітини, що сприяє оптимальному енергетичному механізму, зниженню активності кальмодулінзалежних реакцій, зменшенню ступеня

перекисного окислення ліпідів і т.д. Нормалізація внутрішньоклітинної концентрації кальцію, виконуючого ключову роль в таких життєво важливих клітинних процесах як проліферація, диференціювання клітин, м'язове скорочення, секреція цитокінів, медіаторів і т.д. обумовлює одночасну корекцію декількох ланцюгів патогенезу обмеженої склеродермії. За рахунок цього відбувається відновлення метаболізму клітин, відбувається швидка стабілізація склеродермічного процесу.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином. Хворим на обмежену склеродермію поряд з традиційним лікуванням (антибактеріальний, біогенний, ферментативний та спазмолітичний препарат, імуномодулятор) додатково призначають цинаризин по 0,025 г 3 рази на день протягом 18-21 днів.

Приклад 1. Хворий С., 43 років. Вважає себе хворим на протязі 1,5 років, коли з'явився осередок ущільнення на шкірі живота. Через 6 міс. звернувся в ШВД, де був поставлений діагноз: обмежена склеродермія. Проводилося 2 курси традиційної терапії: антибіотики, ферментативні препарати, вітаміни, однак покращання від лікування не відзначено і через декілька місяців з'явився новий осередок на шкірі стегна, який супроводжувався зудом і болючістю.

Патологічний процес локалізується на шкірі живота зліва від пупа, передній поверхні лівого стегна і представлений округлими осередками ущільнення шкіри кольору слонової кістки розміром 2х4 та 5х7 см, оточеними бузковою каймою шириною 0,8-1 см.

Результати досліджень: показники клінічних аналізів крові та сечі без патології. Рівень загального білка і фракцій, показників гострофазових реакцій в межах норми. Рівень в еритроцитах Ca^{2+} - 0,94 ммоль/л, кальмодуліну - 69,5 нг/л.

Хворому призначено традиційне лікування (пеніцилін, андекалін, алое, нуклеїнат натрію, теонікол) та цинаризин по 0,025 г 3 рази на день протягом 21 дня.

Відзначений виразний ефект проведеної терапії: вже на 10-й день хворий відмітив зникнення почуття стягування шкіри і парестезії, бузкової кайми навколо висипів. На 19-й день констатовано значне зменшення щільності шкіри в уражених ділянках та появу атрофії в одному з них. Рецидиви хвороби протягом 1,5 років спостереження не зареєстровані. Після лікування нормалізувався в еритроцитах вміст кальцію - 0,65 ммоль/л та кальмодуліну - 45,1 нг/л.

Приклад 2. Хвора З., 30 років, звернулася з скаргами на появу на шкірі молочної залози і спини болісних осередків ураження. Хворіє близько 1 року, коли помітила зміни шкіри правої молочної залози, потім з'явилася пляма на спині. Поставлений діагноз: бляшкова склеродермія в комбінації з склероатрофічним ліхеном (обмежена склеродермія).

Круглий осередок ущільнення білуватожовтого кольору діаметром до 4 см з чіткими межами та бузковою облямівкою шириною 0,5 см розташовується на шкірі правої молочної залози. На шкірі спини зліва, над лопаткою, є пляма перламутрово-білого кольору розміром 3х4 з гіперкератотичними пробками на поверхні.

Клінічний аналіз крові, сечі без патологічних змін. Загальний білок і фракції, показники гостро-фазових реакцій в нормі. Рівень в еритроцитах Ca^{2+} - 0,90 ммоль/л, кальмодуліну - 62,7 нг/л.

Після призначеної терапії (пеніцилін, плазмол, компламін, Т-активін, цинаризин по 0,025 г 3 рази на день протягом 21 днів) відмічено поменшення зуду, болючості в осередках, зникнення бузкової облямівки навколо бляшки на 9-й день, значне зменшення щільності осередку на 17-й день лікування. Спостереження за хворою протягом 1,5 років визначило розсмоктування осередків склеродермії та відсутність рецидивів. Після лікування рівень в еритроцитах Ca^{2+} склав 0,63 ммоль/л, кальмодуліну - 48,4 нг/л.

З метою порівняння ефективності різних методів терапії хворі на обмежену склеродермію були розподілені на дві групи. Хворим 1-ї (контрольної) групи (18 осіб) призначали традиційну терапію

(пеніцилін, лідазу, алое, скловидне тіло, теонікол і т.п.). Пацієнти 2-ї групи (20 осіб) в комплексі з традиційними засобами одержували цинаризин. Відмічена більш сприятлива динаміка клінічних проявів обмеженої склеродермії у хворих 2-ї групи, які додатково одержували цинаризин по 0,025 г 3 рази на день протягом 18-21 днів в залежності від клінічної картини і показників внутрішньоклітинного кальцію та кальмодуліну. У них в більш короткий термін лікування відбувалася стабілізація процесу, зменшувалась індурація в осередках склеродермії, значно скорочувалась кількість рецидивів (табл.). Побічні явища в процесі терапії не зареєстровані.

Порівняно з прототипом строк лікування скорочувався на 62,7%, термін стабілізації процесу на 58,6% і вираженості ущільнення в осередках ураження на 63,3%, кількість рецидивів зменшувалась в 2,7 раза.

Таблиця

Критерії клінічної оцінки	1-а група (контрольна, n=18)	2-а група хворих, які додатково одержували цинаризин n=20	P
Тривалість терапії, дні	30,6±3,1	19,2±1,5	<0,01
Поява ознак стабілізації процесу (зникнення суб'єктивних відчуттів, бузкової кайми навколо осередків), дні	18,2±1,4	10,6±0,9	<0,05
Зменшення індурації в осередках ураження, дні	29,1±1,8	18,5±1,3	<0,01
Кількість рецидивів, %	14,8±1,1	5,5±0,2	<0,01

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22