



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61609

(13) A

(51) 7 A61K31/475

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ РОЗАЦЕА

1

2

(21) 2003032267

(22) 17 03 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Коган Борис Григорович, Степаненко Віктор Іванович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб комплексного лікування розацеа, що  
включає використання в гострій фазі дерматозу  
системної протизапальної й десенсибілізуючої

терапії, а після переходу запалення в підгостру фазу - призначення місцевих антипаразитарних препаратів, який відрізняється тим, що як антипаразитарний препарат застосовують 4% перметриновий крем 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів і додатково в підгострій фазі призначають потрібну антихелікобактерну терапію у наступному складі - омепразол по 20мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 250мг 2 рази на добу і метронідазол по 400мг 2 рази на добу впродовж 7 діб

Винахід, що заявляється, відноситься до медицини, точніше до дерматології, і призначений для комплексного лікування розацеа.

Розацеа (аспе rosacea, червоні вугри) - це хронічне рецидивуюче захворювання з переважною локалізацією уражень на шкірі обличчя, яке характеризується різноманіттям клінічних форм і важко піддається лікуванню. Серед можливих причин виникнення і розвитку розацеа називають низку екзо- і ендогенних чинників. В числі екзогенних чинників, які можуть слугувати пусковим механізмом виникнення цього дерматозу, вказували на ураження кліщами-демодамидами *Demodex folliculorum* (*D. folliculorum*) чи *Demodex brevis* (*D. brevis*), наявність хронічного інфекційного процесу в організмі, тривалу дію на шкіру обличчя несприятливих метеорологічних умов, а також на аліментарні чинники. Ще довший перелік можливих пускових механізмів розвитку розацеа складають ендогенні чинники, серед яких виділяють судинні захворювання, гормональні та імунні розлади, порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, вплив вазоактивних пептидів і т.п. Більшість дерматовенерологів дотримуються думки про поліетіологічність та поліпатогенетичність цього дерматозу. Звідси стають зрозумілими існуюче різноманіття способів лікування розацеа і необхідність в комплексному підході до лікування цього дерматозу.

Існуючі способи комплексного лікування розацеа виходять з необхідності впливу як на головний пусковий чинник виникнення цього дермато-

зу, так і на взаємопов'язані додаткові ланки патогенетичного ланцюга розвитку захворювання. Однак навіть такий комплексний підхід виявляється недостатнім для ефективного лікування розацеа. Вочевидь, це можна пояснити неврахуванням якоїсь з численних ланок патогенезу цього дерматозу.

Так, відомий спосіб комплексного лікування розацеа, який передбачає місцеве застосування протизапальних і антипаразитарних засобів, а також системне застосування спленіну [1]. За даними авторів цього способу його ефективність наближається до 80% при відсутності рецидивів на протязі 6 місяців. Однак у значного відсотку хворих клініко-етіологічне виліковування не досягається, що можна пояснити недостатньою терапевтичною ефективністю застосованих місцевих антипаразитарних засобів і відсутністю системної протизапальної і десенсибілізуючої терапії в гострій фазі дерматозу.

Найближчим аналогом (прототипом) способу, що заявляється, є спосіб комплексного лікування розацеа, який передбачає використання в гострій фазі дерматозу системної протизапальної і десенсибілізуючої терапії, а після переходу запального процесу в підгостру фазу - призначення місцевих антипаразитарних препаратів [2]. За даними авторів цього способу таке лікування дозволило досягти повного клінічного і етіологічного виліковування у 82,1% хворих на розацеа. У 16,5% хворих результат лікування було оцінено як покращання зі збереженням клінічних ознак розацеа.

(13) A

(11) 61609

(19) UA

Відсутність терапевтичного ефекту чи погіршення спостерігались у 1,4% хворих, у яких кліщі *D. folliculorum* були виявлені і після проведеного курсу лікування. Хоча автори цього способу лікування приділяли певну увагу корекції супутніх захворювань, саме недостатність цієї уваги можна пояснити недостатню його ефективність.

Задача, яка вирішується винаходом, що заявляється, полягає в підвищенні ефективності лікування розацеа шляхом врахування в комплексному лікуванні наявності у хворих на розацеа хелікобактерної інфекції (*Helico-bacter pylori*) та її ерадикації.

Технічний результат від винаходу буде полягати в досягненні повного клінічного і етіологічного виліковування у більшого відсотка хворих на розацеа.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі комплексного лікування розацеа, який включає використання в гострій фазі дерматозу системної протизапальної і десенсибілізуючої терапії, а після переходу запалення в підгостру фазу - призначення місцевих антипаразитарних препаратів, згідно винаходу, в якості антипаразитарного препарату застосовують 4% перметриновий крем 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів і додатково в підгострій фазі призначають потрійну анти-хелікобактерну терапію у наступному складі - омепразол по 20мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 250мг 2 рази на добу і метронідазол по 400мг 2 рази на добу впродовж 7 діб.

Відмінною особливістю способу комплексного лікування розацеа, що заявляється, є використання в якості антипаразитарного препарату 4% перметринового крему 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів і додаткове призначення в підгострій фазі дерматозу курсу потрійної антихелікобактерної терапії. Це забезпечує досягнення повного клінічного і етіологічного виліковування у більшого відсотка хворих на розацеа за рахунок більш ефективної ерадикації кліщів-демоцидів та забезпечення повної санації вогнища хронічної інфекції, викликані *H. pylori*. Як результат, значно знижується мікробна інтоксикація і зменшується кількість циркулюючих імунних комплексів та інших біологічно активних сполук, які здатні відкладатись у шкірі. За доступними літературними даними такий спосіб комплексного лікування розацеа невідомий.

Запропонований спосіб комплексного лікування розацеа здійснюється наступним чином. Діагноз розацеа встановлюється на основі характерних клінічних проявів, таких як наявність на шкірі обличчя пустульозних (гнійничкових) елементів висипки, еритеми, набряку, лущення по проявів мокнуща, а також виявлення кліщів-демоцидів одним з відомих способів. Найпоширеніший з них передбачає мікроскопічне дослідження шкребка з поверхні шкіри обличчя. В той же час, хворих обстежують на наявність хелікобактерної інфекції шлунка (дивись нижче). Лікування призначають в залежності від фази захворювання. Гостра фаза характеризується наявністю пустульозних (гнійничкових) елементів висипки, еритеми, набряку, лущення та проявами

мокнуття. Підгостра фаза визначається підсиханням пустульозних елементів висипки, зменшенням набряку та еритеми, відсутністю мокнуща.

В разі гострої фази дерматозу призначають системну протизапальну та десенсибілізуючу терапію антибіотик широкого спектру тетрациклінового ряду, такий як док-сиклін, по 0,1г 2 рази на добу впродовж 7-10 днів і цитрин по 0,1г 1 раз на добу тим же курсом. Після переходу запального процесу в підгостру фазу призначають місцеву антипаразитарну терапію у вигляді 4% перметринового крему, який наносять на вражені ділянки шкіри обличчя 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів.

Перметрин - це піретроїд, що є синтетичним аналогом природного піретрину, відомого своїми інсектицидними і акарицидними властивостями. Піретрин згубно діє на нервову систему кліщів-демоцидів, пригнічуючи потоки іонів калію і натрію через мембрани їх нервових клітин і викликаючи спочатку параліч, а потім і загибель паразитів. Концентрація перметрину в кремі 4% була обрана з огляду на те, що вища його концентрація може призводити до наростання побічних явищ у вигляді лущення і печіння шкіри, а нижча дає менш виражений акарицидний ефект.

Обстеження хворих на наявність хелікобактерної інфекції здійснюють за допомогою дихального тесту з сечовиною, міченою  $^{13}\text{C}$ . Це неінвазивне дослідження є достатньо простим методологічно і має 100% чутливість і специфічність. Сутність його полягає в тому, що після перорального введення розчину сечовини, міченої не радіоактивним  $^{13}\text{C}$ , в померанцевому соку уреазі *H. pylori* метаболізує сечовину з вивільненням міченого вуглекислого газу, який і визначають в повітрі, яке видихається, через 30 хвилин. Для виконання описаного дихального тесту може бути використана система IRIS з інфрачервоним аналізатором фірми Wagner німецького виробництва. Результат у вигляді показника DOB ( $\Delta\text{over baseline}$ ), що перевищує 3,5% засвідчував *H. pylori*-позитивний статус шлунка обстежуваного.

В разі наявності хелікобактерної інфекції її ерадикацію здійснюють шляхом призначення потрійної анти-хелікобактерної терапії у наступному складі - омепразол по 20мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 250мг 2 рази на добу і метронідазол по 400мг 2 рази на добу впродовж 7 діб. Омепразол - антисекреторний препарат, який знижує продукцію кишкової кислоти шляхом специфічного пригнічення ферменту  $\text{H}^+/\text{K}^+\text{-ATP-ази}$  на секреторній поверхні парієтальних клітин шлунка. Ця ферментна система являє собою кислотну (протонну) помпу, і отже омепразол є інгібітором протонної помпи шлунка, який блокує кінцеву стадію продукції кислоти. Кларитроміцин є антибіотиком з групи макролідів, що має широкий спектр бактерицидної дії. Метронідазол - синтетичний антибактеріальний препарат з групи нітроїмідазолів. Ці препарати є стійкими в кислому середовищі і блокують синтез білка на рибосомальному рівні, чим і зумовлюється їх бактерицидна дія. Така потрійна терапія з використанням вищенаведених доз і тривалості курсу забезпечує

ефективну санацію вогнища хронічної інфекції, викликані *H. pylori*, і дозволяє значно знизити мікробну інтоксикацію хворих. Вона також зменшує кількість циркулюючих імунних комплексів і інших біологічно активних сполук, які здатні відкладатись у шкірі.

Клініко-етіологічне виліковування розацеа визначається повним регресом клінічних ознак і симптомів та ерадикацією кліщів-демоцид, підтвердженою лабораторним дослідженням.

Конкретний приклад втілення винаходу

Хворий К (історія хвороби №1485) 47 років звернувся в клініку шкірних та венеричних хвороб НМУ зі скаргами на гнійничкову висипку на шкірі обличчя, печіння, набряк, лущення, еритему, мокнуття. За анамнезом страждає дерматозом (розацеа) впродовж 4 років. Неодноразово лікувався з використанням місцевої емульсії бензилбензоату, стероїдних кремів. Терапевтичне покращання було тимчасовим.

Хворому проведено комплексне лабораторне обстеження, яке виявило наявність кліщів-демоцид (*D. foliolicolus*) та хелікобактерної інфекції шлунка.

Враховуючи гостру фазу дерматозу, була призначена наступна терапія. Системно - доксицилін, по 0,1г 2 рази на добу впродовж 10 днів і цитрин по 0,1г 1 раз на добу тим же курсом. Після переходу запального процесу в підгостру фазу, що визначалось підсиханням пустульозних елементів висипки, зменшенням набряку та еритеми, відсутністю мокнуття, призначили місцеву антипаразитарну терапію у вигляді 4% перметринового крему, який наносили на вражені ділянки шкіри обличчя 2 рази на добу впродовж 2 тижнів. Одночасно, в підгострій фазі було проведено курс

антихелікобактерної терапії у наступному складі - омепразол по 20мг 2 рази на добу, кларитроміцин по 250мг 2 рази на добу і метронідазол по 400мг 2 рази на добу впродовж 7 днів.

Клініко-етіологічне виліковування розацеа визначалось повним регресом клінічних ознак і симптомів та ерадикацією кліщів-демоцид, підтвердженою лабораторним дослідженням.

За період з 1998-2002 рр. в клініці шкірних та венеричних хвороб НМУ було проліковано 78 хворих на розацеа з використанням запропонованого способу. Повне клініко-етіологічне виліковування було досягнуто у 94% хворих, покращання - у 5% і тільки у 1% хворих проведено лікування не дало терапевтичного ефекту. Таким чином, запропонований спосіб комплексного лікування розацеа виявився більш ефективним, ніж спосіб-прототип.

Додатковими перевагами запропонованого способу є краща переносимість лікування, що проявляється відсутністю місцевої алергічної реакції, більшою комфортністю для хворих та прискореним клініко-етіологічним виліковуванням.

#### Література

1. Опис винаходу до авторського свідоцтва СРСР №1655506 по класу А61К31/18 від 1991 року "Спосіб лікування хворих на розацеа, ускладнений демодекозом", бюл. №22/91.

2. Антоньев А.А., Шеварова В.Н., Иванова Г.Н., Кузнецова Т.С. Розацеа и демодекоз по данным кафедры дерматовенерологии ЦОЛИУВ за 5 лет // Сб. науч. труд. Новые косметические препараты и лечение заболеваний и косметических недостатков - Москва - 1988 - С.41-43.