



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 62639

(13) A

(51) 7 A61K39/39

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ КОНГЛОБАТНОЇ ФОРМИ РОЗАЦЕА

1

2

(21) 2003043532

(22) 18 04 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Коган Борис Григорович, Степаненко Віктор Іванович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб комплексного лікування конглобатної форми розацеа, що включає призначення ізотре-

тиноїну в сумарній дозі 120-150 мг/кг маси тіла при добовій дозі від 0,2 до 1,0 мг/кг в залежності від індивідуальної чутливості і при тривалості курсу 5-6 місяців, який відрізняється тим, що паралельно з ізотретиноїном призначають імуномодулятор аміксин в дозі 250 мг/добу впродовж перших 3 днів, а далі по 125 мг через день впродовж 12 днів і місцеве лікування у вигляді 5% пермет-ринового крему, який наносять на уражені ділянки шкіри обличчя 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів

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

Розацеа (аспе rosacea, червоні вугри) - це хронічне рецидивуюче захворювання з переважною локалізацією уражень на шкірі обличчя, яке характеризується різноманітністю клінічних форм і важко піддається лікуванню. Конглобатна (від лат. conglobatus - кулястий) форма належить до особливо тяжких форм розацеа, яку ще називають пустульозно-нодулярною розацеа і розглядають як термінальну стадію класичного перебігу цього дерматозу. Виділення особливих, в тому числі конглобатної, форм розацеа є важливим, оскільки вони характеризуються своєрідними клінічними проявами і потребують інших терапевтичних підходів, відмінних від традиційних способів лікування.

У хворих на конглобатну форму розацеа в клінічній картині, крім гіперемії, папул, пустул і телеангектазій, присутні вузлуваті елементи синюшно-червоного або бурувато-червоного кольору, сферичної форми, до 1,5-2 см в діаметрі. Найчастіше вражаються ділянки нососщичних складок, носа і підборіддя. Причини трансформації звичайних форм (папульозної чи пустульозної) розацеа в конглобатну невідомі. Терапія конглобатної форми розацеа стикається з певними труднощами, що пов'язано зі складним і не до кінця встановленим патогенезом цього дерматозу. Існуючі способи комплексного лікування конглобатної форми розацеа виходять з необхідності впливу як на основну

причину виникнення цього дерматозу, так і на взаємопов'язані додаткові ланки патогенетичного ланцюга його розвитку. Препаратами вибору вважаються антибіотики, ізотретиноїн (ароматичний ретиноїд) і гормональні препарати. Однак навіть така комплексна терапія виявляється недостатньою для ефективного лікування конглобатної форми розацеа і дає невисокий відсоток виціковування. Вочевидь, це можна пояснити неврахуванням якоїсь з численних ланок патогенезу цього дерматозу.

Так, відомий спосіб комплексного лікування конглобатної форми розацеа, який передбачає призначення перорального антибіотика тетрациклінового ряду і використання плазмаферезу [1]. Тетрацикліни при цьому призначають в достатньо високих дозах (тетрацикліну гідроклорид - 1,5г/добу, міноциклін і доксициклін - по 0,3г/добу). Курс плазмаферезу має включати не менш як 10 сеансів. Найчастіше застосовують переривчастий плазмаферез, основними моментами якого є поетапна ексфузія крові у пацієнта, розділення її на плазму і еритроцитарну масу за допомогою центрифугування, відбір плазми і реінфузія автоеритроцитів пацієнтові. Описаний спосіб знижує концентрацію циркулюючих імунних комплексів і пригнічує супутню мікрофлору. Однак, внаслідок відсутності суттєвого впливу на основні ланки патогенезу розацеа (зокрема на продукцію шкірного сала), таке лікування дає низький відсоток виціковування.

Найближчим аналогом (прототипом) способу, що заявляється, є спосіб комплексного лікування

(13) A

(11) 62639

(19) UA

конглобатної форми розацеа, який передбачає призначення ізотретиноїну в сполученні з короткочасним прийомом преднізолону [2]. Сумарна доза ізотретиноїну становить 120-150мг/кг маси тіла при добовій дозі від 0,2 до 1,0мг/кг і тривалості курсу 5-6 місяців. На початковій фазі лікування паралельно з ізотретиноїном призначають 2-тижневий курс преднізолону 30-50мг/добу з поступовим зниженням дози після досягнення стабілізації. Ізотретиноїн зменшує продукцію шкірного сала, оскільки є найдійовішим з відомих інгібіторів його секреції. Він усуває гіперкератоз устя протока сальних залоз, попереджуючи утворення комедонів, і має протизапальну дію. Преднізолон також знижує активність сальних залоз, але приймати його не рекомендують довше 14 днів, щоб уникнути серйозних побічних ефектів. Однак, оскільки преднізолон пригнічує імунну систему, вже вражену у хворих на конглобатну форму розацеа, то відсоток виликування, хоча і зростає, залишається невисоким.

Задача, яку вирішує спосіб, що заявляється, полягає в підвищенні ефективності лікування конглобатної форми розацеа за рахунок одночасного забезпечення зниження активності сальних залоз, зменшення популяції кліщів демодекс і нормалізації імунного статусу.

Технічний результат від впровадження запропонованого способу буде полягати в зростанні відсотку виликування.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі комплексного лікування конглобатної форми розацеа, що включає призначення ізотретиноїну в сумарній дозі 120-150мг/кг маси тіла при добовій дозі від 0,2 до 1,0мг/кг в залежності від індивідуальної чутливості і при тривалості курсу 5-6 місяців, згідно винаходу, паралельно з ізотретиноїном призначають імуномодулятор аміксин в дозі 250мг/добу впродовж перших 3 днів, а далі по 125мг через день впродовж 12 днів і місцеве лікування у вигляді 5% перметринового крему, який наносять на вражені ділянки шкіри обличчя 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів.

Відмінною особливістю способу комплексного лікування конглобатної форми розацеа, що заявляється, є додаткове системне використання імуномодулятора аміксину та місцевого застосування антипаразитарного препарату - 5% перметринового крему 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів. Це забезпечує досягнення повного клінічного і етіологічного виликовування у більшого відсотка хворих за рахунок одночасного зниження активності сальних залоз, нормалізації порушеного імунного статусу та ерадикації кліщів демодекс. 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 конглобатної форми розацеа невідомий.

Запропонований спосіб комплексного лікування конглобатної форми розацеа здійснюється наступним чином. Діагноз встановлюють з урахуванням анамнезу на основі характерної клінічної картини, в якій, крім гіперемії, папул, пустул і телеангіектазій, визначаються вузлуваті елементи си-

нюшно-червоного або бурувато-червоного кольору, сферичної форми до 1,5-2см в діаметрі.

На початку лікування призначають ізотретиноїн в сумарній дозі 120-150мг/кг маси тіла при добовій дозі від 0,2 до 1,0мг/кг в залежності від індивідуальної чутливості і тривалості курсу 5-6 місяців. На цій фазі лікування паралельно з ізотретиноїном призначають імуномодулятор аміксин в дозі 250мг/добу впродовж 3 днів, а далі по 125мг через день впродовж 12 днів. В поєднанні з ізотретиноїном аміксин корегує порушення клітинного та гуморального імунітету, знижуючи рівень циркулюючих у крові імунних комплексів. Клінічний досвід показав доцільність використання початкової ударної (насичуючої) дози цього препарату з переходом в подальшому на підтримуючу дозу при загальній тривалості курсу 15 днів. Враховуючи ту обставину, що конглобатна форма розацеа в більш ніж 90% випадків поєднується з інвазією кліщами демодекс, одночасно з початком системного лікування призначають місцеву антипаразитарну терапію у вигляді 5% перметринового крему, який наносять на вражені ділянки шкіри обличчя 1-2 рази на добу впродовж 1,5-2 тижнів. Це є важливим елементом лікування, оскільки кліщі, з одного боку, є провідниками багатьох піогенних бактерій, а з другого боку - продукти їх розпаду є вазоактивними речовинами і складовими запальних інфільтратів, чим визначаються основні ланки патогенезу і клінічна картина розацеа.

Перметрин - це піретроїд, що є синтетичним аналогом природного піретрину, відомого своїми інсектицидними і акарицидними властивостями. Піретрин згубно діє на нервову систему кліщів демодекс, пригнічуючи потоки іонів калію і натрію через мембрани їх нервових клітин і викликаючи спочатку параліч, а потім і загибель паразитів. Концентрація перметрину в кремні 5% була обрана з огляду на те, що його нижча концентрація дає менш виражений акарицидний ефект, тоді як вища може призводити до наростання побічних явищ у вигляді луплення і печіння шкіри.

Клініко-етіологічне виликовування конглобатної форми розацеа визначається повним регресом клінічних ознак і симптомів, нормалізацією імунологічних показників та ерадикацією кліщів демодекс, підтвердженою лабораторними дослідженнями.

Конкретний приклад втілення винаходу

Хвора М (історія хвороби №497 від 15.01.2001) 35 років звернулася в клініку шкірних та венеричних хвороб НМУ зі скаргами на гіперемію, папули, пустули і телеангіектази на носогубних і щічних ділянках шкіри обличчя і на підборідді. Крім вказаних елементів, визначались вузли синюшно-червоного або бурувато-червоного кольору, сферичної форми до 1,5-2см в діаметрі. За анамнезом страждає дерматозом (розацеа) впродовж 3 років. Неодноразово лікувалась з використанням місцевої емульсії бензилбензоату, стероїдних кремів. Терапевтичне покращання було тимчасовим.

Хворій проведено комплексне лабораторне обстеження, яке виявило наявність кліщів демодекс (D folliculorum і D brevis). Імунологічне дослідження виявило підвищену концентрацію в крові імуноглобулінів IgM, IgG і IgA, підвищений рівень

імунних комплексів та збільшення кількості Т-хелперів

Хворій була призначена наступна терапія. Системно - ізотретиноїн в сумарній дозі 130мг/кг маси тіла при добовій дозі від 0,4мг/кг (тривалість курсу склала 6 місяців). На цій фазі лікування паралельно з ізотретиноїном призначили імуномодулятор аміксин в дозі 250мг/добу впродовж 3 днів, а далі по 125мг через день впродовж 12 днів. Одночасно призначили місцеву антипаразитарну терапію у вигляді 5% перметринового крему, який наносили на вражені ділянки шкіри обличчя 2 рази на добу впродовж 2 тижнів. Після 2 тижнів знаходження в стаціонарі хвору виписано з покращанням на амбулаторне лікування.

Через 6 місяців від початку лікування хвору обстежено. Клініко-етіологічне виліковування розацеа визначалось повним регресом клінічних ознак і симптомів, нормалізацією імунологічних показників та ерадикацією кліщів демодекс, підтвердженою лабораторним дослідженням. При подальшому диспансерному нагляді впродовж 1 року рецидиву дерматозу не спостерігалось.

За період з 2000-2002рр в клініці шкірних та венеричних хвороб НМУ було проліковано 36 хворих на конглобатну форму розацеа з використанням запропонованого способу. Повне клініко-етіологічне виліковування було досягнуто у 81% хворих, покращання - у 14% і тільки у 5% хворих проведене лікування не дало терапевтичного ефекту. Таким чином, запропонований спосіб комплексного лікування конглобатної форми 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 Потекаєв Н.Н. Розацеа - етіологія, клініка, терапія. М - СПб. ЗАО "Издательство БИ-НОМ", - "Невский диалект", - с 129.

2 Потекаєв Н.Н. Розацеа - етіологія, клініка, терапія. М - СПб. ЗАО "Издательство БИ-НОМ", - "Невский диалект", - с 120.