



УКРАЇНА

(19) UA (11) 64067 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СИНДРОМ СТІВЕНА-ДЖОНСОНА

1

(21) u201104597

(22) 14.04.2011

(24) 25.10.2011

(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) БОЛОТНА ЛЮДМИЛА АНАТОЛІЇВНА, ІВА-
НЮШКО-НАЗАРКО НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

2

(57) Спосіб лікування хворих на синдром Стівена-Джонсона (ССД), що включає системну терапію лікарськими препаратами, який **відрізняється** тим, що додатково призначають Октамін плюс по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 20 днів пацієнтам з легким і середнім ступенем тяжкості ССД, по 2 капсули 2 рази на добу протягом 20 днів хворим з тяжким перебігом захворювання.

Корисна модель належить до медицини, а саме до дерматології, і може бути використана в комплексному лікуванні хворих з синдромом Стівена-Джонсона (ССД).

ССД - важкий, нерідко фатальний варіант перебігу багатоформної ексудативної еритеми (БЕЕ), який характеризується гострим початком, лихоманкою, бульозними висипаннями та великими міхурами на набряклій і дуже гіперемованій слизовій оболонці порожнини рота, глотки, язика, мигдалин, ясен, які незабаром проривають, зливаються і вкриваються брудно сірим нальотом. Крім слизової оболонки, яка є домінуючим ураженням при ССД, еритематозні, папульозні і везикульозні висипи з'являються на обличчі, шкірі тулуба та кінцівок. Патогенез ССД до кінця не відомий. Захворювання розглядають як гіперергічну реакцію, що впливає на кератиноцити і є спровокована інфекцією, медикаментозними середниками і токсичними агентами. Дія на кератиноцити може бути обумовлена всіма чотирма типами пошкоджуючого запалення за імунною класифікацією, однак найбільш значимі III-IV типи. Причиною виникнення ССД у 50 % випадків є медикаменти, в інших випадках - інфекційні агенти та ін. Смертність при ССД складає від 5 до 10 % випадків.

Провідне значення амінокислот (АК) в процесах біосинтезу білка, біологічно активних сполук, їх інтегративна функція між метаболічними потоками обумовлюють необхідність вивчення фонду вільних АК при різних патологічних станах, у тому числі й при важких токсико-алергічних дерматозах (ТАД). АК крові метаболічно пов'язані між собою, завдяки чому кількісний і якісний склад амінокис-

лотного спектра крові може служити критерієм стану білкового обміну в організмі.

Нами проведені дослідження вмісту АК у хворих на ССД. Встановлено істотні порушення обміну АК та їх похідних. Загальна кількість вільних АК зменшувалася в 1,22 рази при зниженні вмісту замісних (у 1,19 рази) і незамінних АК (у 1,38 рази). Кількість сірковмісних АК зменшувалася в 1,52 рази, частково незамінних АК збільшувалося в 1,13 рази. Дисбаланс вільних АК характеризувався зміною 15 з 20 АК - зменшенням вмісту 7 незамінних (валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, фенілаланін), однієї частково незамінної (гістидин) і 6 замісних АК (аланін, гліцин, глютамін, глютамінова кислота, тирозин, цистеїн). Найзначніше збільшувалася вміст аргініну (у 1,71 разу) і аспарагінової кислоти (у 1,60 разу), знижувався вміст метіоніну (у 2,31 рази), треоніну (у 1,59 рази), фенілаланіну і гістидину (у 1,48-1,50 разу). Помірніше знижувалися рівні гліцину і валіну (у 1,41-1,42 разу), аланіну та ізолейцину (у 1,36-1,37 рази), лізину і цистеїну (у 1,28-1,30 разу). Найменше зниження концентрації АК відмічене для тирозину (у 1,24 разу), лейцину та орнітину (у 1,22 разу), глютамінової кислоти (у 1,20 разу). Дисбаланс АК посилювався у міру важкості процесу: знижувався вміст більшості незамінних і замісних АК, біогенних амінів. При важкому ступені ССД в порівнянні з легким і середнім ступенями дерматозу вміст тирозину і триптофану зменшувалася в 1,24-1,34 разу, γ -аміномасляної кислоти - в 1,41 разу.

Таким чином, у хворих на ССД встановлено істотні порушення обміну АК та їх похідних.

(19) UA (11) 64067 (13) U

Відомим і вибраним за прототип є спосіб системної терапії, що містить - глюкокортикоїдні препарати (преднізолон, дексаметазон, триамцінолон); - дезінтоксикаційна терапія (полівідон + натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид + магнію хлорид + натрію гідрокарбонат, ізотонічний розчин натрію хлориду); - десенсибілізуюча терапія (розчин натрію тіосульфату 30 %, розчин кальцію глюконату 10 %, розчин магнію сульфату 25 %); - антибіотики (цефалексин, еритроміцин, азитроміцин, доксициклін, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин) - при ускладненні інфекцією. Лікування здійснюють в стаціонарі протягом 20-25 днів. (Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. М.: ГЭОТАР Медицина, 2005. - 928 с.).

Недоліки способу пов'язані з тим, що не відбувається вплив на всі ланки патогенезу захворювання.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування хворих на синдром Стівена-Джонсона, в якому за рахунок додаткового призначення лікарського препарату, досягається нормалізація обміну АК та їх похідних, що приводить до покращення результатів лікування. Поставлена задача вирішується в способі лікування хворих на синдром Стівена-Джонсона шляхом системної терапії лікарськими препаратами, згідно з корисною моделлю, додатково призначають Октамін плюс по 1 капсулі 2 рази на добу протягом 20 днів пацієнтам з легким і середнім ступенем тяжкості ССД, по 2 капсули 2 рази на добу протягом 20 днів хворим з тяжким перебігом захворювання.

Октамін плюс ("Здоров'я", Україна) - неспецифічний регулятор метаболічних процесів, що містить 8 незамінних АК, а також кальцію пантотенат. Препарат має ряд додаткових переваг: оральна форма застосування, наявність репаративної та анаболічної активності, виражена антитоксична дія, стимулюючий вплив на гемопоез. Октамін плюс має загальнозміцнюючі і регенеруючі якості, поповнює дефіцит АК і кальцію в організмі. Незамінні АК (валін, ізолейцин, лейцин, лізину гідрохлорид, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін) та кальцію пантотенат сприяють ослабленню білкової недостатності, субстратно забезпечуючи синтез білка, приймають участь в знешкодженні токсичних метаболітів. Кальція пантотенат як єдиний незамінний компонент коензиму ацетилювання (коензим А), приймає участь у вуглеводному, жировому і білковому обміні, синтезі ацетилхоліну, стероїдів. Іони кальцію також нормалізують утворення колагену і репаративні процеси в тканинах. Фармакологічні ефекти препарату обумовлені активацією обмінних процесів в організмі, зменшенням ступеня розщеплення внутрішніх білків і поповненням пула необхідних проміжних продуктів.

Спосіб, що заявляється здійснюють таким чином.

Хворому призначають комплексну медикаментозну терапію, додатково до якої призначають препарат Октамін плюс по 1 капсулі 2 рази на добу

протягом 20 днів пацієнтам з легким і середнім ступенем тяжкості ССД, по 2 капсули 2 рази на добу протягом 20 днів хворим з тяжким перебігом захворювання. Прийом препарату рекомендований після їжі.

Встановлено відносно збільшення вмісту аланіну у пацієнтів з важким ступенем ССД в порівнянні з таким при легкому і середньому ступені важкості перебігу процесу, хоча показник в обох групах відрізнявся від норми. Відносно інших параметрів амінокислотного фонду виявлена тенденція їх зниження при важкому перебігу в порівнянні з легшими проявами (аспарагін, валін, гліцин, глутамін, гістидин, лейцин, ізолейцин, лізін, метіонін, серин, цистеїн). Серед цих АК виразніше зниження рівня характерне для гліцину, глутаміну, лізину, серину, тирозину, триптофану. Значення аргініну, аспарагінової кислоти, треоніну, проліну і фенілаланіну були майже однаковими у пацієнтів з різним ступенем тяжкості. Звертає увагу достовірне зниження вмісту тирозину і триптофану при важкому перебігу дерматозу в порівнянні з аналогічними показниками у хворих з легкою формою ($p < 0,05$), при якій не виявлені відмінності від показників, розрахованих в контрольній групі. В результаті дослідження також встановлено зниження рівня біогенних амінів таурину, орнітину і γ -аміномасляної кислоти при важкому ступені, при цьому останній показник достовірно відрізнявся від аналогічного при легкому ступені тяжкості ССД.

Кореляційний аналіз встановив існування позитивного зв'язку між ступенем тяжкості хвороби і рівнем аланіну ($r = 0,51$, $p < 0,05$), негативного взаємозв'язку між ступенем тяжкості і рівнем тирозину ($r = -0,60$, $p < 0,05$) та триптофану ($r = -0,72$, $p < 0,01$). Між окремими АК виявлені кореляційні залежності, що характеризують метаболічні процеси (позитивна кореляційна залежність між рівнем цистеїну і таурином $r = 0,55$, $p < 0,05$; негативна - між серином і таурином $r = -0,48$, $p < 0,05$).

Призначення хворим на ССД різних засобів корекції також неоднаково впливало на амінокислотний спектр крові. Застосування в комплексному лікуванні Октаміну плюс сприяло нормалізації загальної кількості вільних АК ($3187,5 \pm 65,4$ мкмоль/л), суми заміінних та незамінних АК ($2000,6 \pm 42,5$ мкмоль/л і $1186,9 \pm 37,6$ мкмоль/л), а також сірковмісних АК ($97,9 \pm 7,2$ мкмоль/л).

Використання традиційних засобів не спричиняло відновлення лабораторних параметрів - залишалися пониженими вміст незамінних АК ($930,3 \pm 35,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$), загальна кількість вільних АК ($2893,6 \pm 101,3$ мкмоль/л, $p < 0,05$), а також рівень сірковмісних АК ($75,0 \pm 6,1$ мкмоль/л, $p < 0,05$) при нормалізації вмісту заміінних АК ($1963,3 \pm 71,8$ мкмоль/л).

Аналіз рівня окремих АК показав, що у хворих на ССД, пролікованих за розробленим методом, відрізнялися від норми значення гліцину та метіоніну ($p < 0,05$), у пацієнтів, що отримували традиційне лікування, - аланіну, аргініну, гліцину, глутаміну, лейцину, лізину, метіоніну та біогенного аміну таурину ($p < 0,05$) (табл.).

Таблиця

Вміст вільних амінокислот та їх похідних в сироватці крові ($M \pm m$) хворих на ССД після лікування

Показник, мкмоль/л	Хворі на ССД після лікування різними методами		Контрольна група, n=20
	традиційним, n=5	розробленим, n=6	
1	2	3	4
Аланін	352,3 \pm 24,8*	414,6 \pm 23,1	465,3 \pm 13,1
Аргінін	121,9 \pm 15,2*	94,5 \pm 11,0	83,4 \pm 3,5
Аспарагін	70,6 \pm 7,3	60,4 \pm 5,2	51,6 \pm 1,7
Аспарагінова кислота	28,4 \pm 2,6	25,7 \pm 2,3	21,2 \pm 1,1
Валін	231,5 \pm 17,8	301,4 \pm 18,2	290,3 \pm 24,2
Гліцин	238,0 \pm 21,8*	224,9 \pm 13,6*	318,4 \pm 22,4
ГАМК	42,5 \pm 4,0	41,4 \pm 3,9	45,2 \pm 1,7
Гістидин	78,4 \pm 9,6	110,2 \pm 11,3	105,1 \pm 12,8
Глютамін	421,7 \pm 19,4*	505,7 \pm 20,1	518,9 \pm 24,5
Глютамінова кислота	190,0 \pm 16,2	215,3 \pm 15,9	226,4 \pm 11,6
Ізолейцин	60,7 \pm 6,3	63,5 \pm 5,5	72,5 \pm 3,4
Лейцин	109,5 \pm 9,4*	138,1 \pm 17,8	143,4 \pm 12,6
Лізин	176,2 \pm 12,3*	196,4 \pm 10,1	219,8 \pm 15,0
Метионін	20,4 \pm 2,3*	22,4 \pm 2,5*	34,2 \pm 1,7
Орнітин	126,8 \pm 16,6	122,6 \pm 13,2	143,6 \pm 11,5
Пролін	182,0 \pm 18,4	196,3 \pm 17,8	214,2 \pm 12,7
Сериї	175,2 \pm 16,4	184,4 \pm 16,3	187,5 \pm 14,3
Таурин	59,1 \pm 7,5*	80,6 \pm 5,3	90,2 \pm 6,4
Тирозин	50,5 \pm 3,8	60,8 \pm 4,1	63,2 \pm 3,8
Треонін	125,8 \pm 17,1	136,9 \pm 16,0	174,0 \pm 13,7
Фенілаланін	63,3 \pm 7,4	77,2 \pm 7,6	84,6 \pm 3,5
Цистеїн	54,6 \pm 5,1	70,5 \pm 5,8	68,2 \pm 3,1

Примітка. Відмінності достовірні показниками у хворих та осіб між контрольною групи при $p < 0,05$ - *

У хворих з встановленим діагнозом ССД визначено істотні порушення обміну АК та їх похідних. Загальна кількість вільних АК в сироватці крові зменшена 1,22 рази при майже однаковому зниженні вмісту замінних і незамінних АК (у 1,10-1,14 разу). Сума сірковмісних АК зменшувалася в 1,52 разу, частково незамінних АК збільшувалася в 1,13 разу. Дисбаланс АК характеризувався зменшенням вмісту 7 незамінних (валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метионін, треонін, фенілаланін), однієї частково незамінної (гістидин), 6 замінних АК (аланін, гліцин, глютамін, глютамінова кислота, тирозин, цистеїн) і підвищенням частково незамінної АК аргініну.

Таким чином, застосування в комплексному лікуванні препарату Октамін плюс сприяло нормалізації загальної кількості вільних АК, суми замінних та незамінних АК, а також сірковмісних АК. Використання традиційних засобів лікування не спричиняло відновлення лабораторних параметрів у хворих - залишалися пониженими вміст незамінних АК, загальна кількість вільних, сірковмісних АК при нормалізації вмісту замінних АК. У хворих на ССД, пролікованих за розробленим методом, відрізнялися від норми значення гліцину та метіоніну, у пацієнтів, що отримували традиційне лікування - аланіну, аргініну, гліцину, глютаміну, лейцину, лізину, метіоніну та біогенного аміну таурину.