



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14485 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

1

2

(21) u200511232

(22) 28.11.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Болотна Людмила Анатоліївна, Качук Юлія Володимирівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб лікування хворих на atopічний дерматит шляхом призначення патогенетичної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначають глутаргін по 0,25 г 3 рази на день, протягом 15 днів, починаючи з першого дня лікування.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до дерматології і може бути використана для лікування хворих на atopічний дерматит.

Атопічний дерматит (АД) є одним з найбільш поширених дерматозів, який має високу питому вагу в структурі алергічних хвороб людини. АД на сьогодні залишається важливою медико-соціальною проблемою, значимість якої визначається неухильним ростом захворюваності, більш ранньою появою перших ознак дерматозу, почастішанням тяжких клінічних форм і випадків безперервно рецидивуючого перебігу, збільшенням кількості хворих з погіршенням прогнозу.

В останні роки інтенсивно підлягає вивченню роль оксиду азоту (NO) при різних захворюваннях, в тому числі і шкірних (псоріаз, червоний вовчак, склеродермія) [О.В.Зайцева и соавт., 2002; В.А.Цепколенко и соавт., 2002; Moncada, Higgs, 1999]. NO є одним з ключових регуляторів різноманітних фізіологічних процесів. Шляхом простої дифузії NO переходить в сусідні та далеко розташовані клітини, здійснюючи таким чином міжклітинну комунікацію та регуляцію в тканинах [А.Ф.Ванин, 2000; Т.А.Золотарева, 2002; Michael, Gewaltig, 2002]. Ендогенний NO, який утворюється з L-аргініну за участю NO-синтаз, є нейротрансмітером, імуномодуючим агентом, фактором гемостазу і розглядається тепер як ендогенний вазодилататор та активний учасник розвитку запальних реакцій [Е.Б.Манухин и соавт., 2000; Wang, Mardsen, 1995; Nakahi, 2000]. Багато фізіологічних ефектів, в тому числі регуляція судинного тону, антиагрегаційні властивості тощо, безпосередньо пов'язані з функціонуванням гуанілатциклази, відповідальної за накопичення цГМФ в клітині [С.И.Каштанов и соавт., 2000; И.С.Северина и

соавт., 2002]. Відомо, що цГМФ - потужний регулятор метаболізму клітини, який в значному ступені визначає її функції. В результаті циклічних перетворень оксиду азоту здійснюється координація багатьох Ca-залежних процесів, як клітин з NO-синтазою активністю, так і клітин, які її не мають. З активацією під впливом оксиду азоту, гуанілатциклази пов'язана функція NO, як одного з вторинних месенджерів в регуляції системи мобілізації іонів Ca.

Гіперпродукція або дефіцит NO, які виникають, можливо, внаслідок гіпоксії, дія медіаторів запалення, цитокінів, екзо- та ендотоксинів можуть перетворити зміни NO як ланки адаптації в ланку патогенезу хвороби. У хворих на АД можна припустити існування змін метаболізму NO у зв'язку з дисбалансом цитокінів та кисеневою заборгованістю в дермі, наявністю вираженого запалення, яке супроводжується "кисневим вибухом" та поділенням концентрації активних форм кисню. Однак визначення стану системи NO (стабільних метаболітів, активності NO-синтази та аргінази) при АД не проведено, а її клінічне значення ще не з'ясовано.

Складність патогенезу, торпідність до традиційної терапії, непереносимість хворими численних медикаментів, висока частота патологій з боку внутрішніх органів і систем спонукають до удосконалення традиційних заходів і пошуку нових шляхів лікування АД.

Відомим є спосіб лікування хворих на АД шляхом використання ПУВА-терапії, яку проводять по загальноприйнятій методиці. Опромінення проводиться 4 рази на тиждень. Перші 2 сеанси тривають по 3 хвилини, в наступному тривалість опромінювання збільшують на три хвилини і доводять до 15

(19) UA (11) 14485 (13) U

хвилин [Владимиров В.В. Светотерапия в лечении кожных болезней// Les nouvelles esthetiques, 2003, 2, с.90-96].

Однак використання ПУВА-терапії у хворих на АД є недоцільним, оскільки цей спосіб терапії не є патогенетично обґрунтованим та безпечним. Відомо, що під дією ПУВА-терапії можуть розвинути такі побічні явища як еритема, нудота, свербіж, сухість шкіри, гіперпігментації (а ці клінічні симптоми відповідають клінічній картині АД й спостерігалися у більшості хворих, які знаходилися під нашим наглядом), а також гіпертрихоз, гастрити, міозити, гепатити та інше. У зв'язку з недорозвиненістю хрусталика дітям до 12 років забороняється приміняти ПУВА-терапію, а у більшості хворих захворювання маніфестує переважно у дитячому віці, а дифузні форми відмічаються і в передпубертатному віці. При використанні ПУВА-терапії відмічається можливість розвитку катаракти, рака шкіри. Протипоказання при ПУВА-терапії слідує: хвороби печінки і нирок, цукровий діабет, катаракта, вагітність, підвищена чутливість до УФП і сонячних променів, примінення в минулому рентгенотерапії. А у хворих на АД питому вагу займають супутні захворювання гепатобіліарної системи та кишкового тракту (87,7-89,9%) [Ревякіна В.А, 1998; Зайцева Н.Е, Пьянкова А.В., 1999], тому використання ПУВА-терапії їм протипоказане. При тривалому застосуванні цього метода рецидивуючі форми переходять у постійно-існуючі, навіть літні форми, а оскільки у хворих на АД ремісія частіше спостерігається у літній період, то у зв'язку з розвитком постійно-рецидивуючих форм, хворим ризиковане їхати на курорти в літній період [О.Ю. Олісова, РМЖ, Том 12, №4, 2004].

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб лікування хворих на АД, який здійснюють шляхом призначення патогенетичної терапії, яка містить гіпоалергенну дієту, антигістамінні препарати, мембраностабілізуючі засоби, дезінтоксикаційну терапію, седативні препарати, сорбенти, кортикостероїдні засоби [Д.С.Феденко Принципы патогенетической терапии атонического дерматита.// Лечащий врач. - 2001. - №4. - С.4-7].

Недоліки способу пов'язані з тим, що лікування не враховує стан мікроциркуляторних порушень та стан обміну речовин, що лежать в основі патогенетичних механізмів при АД. Так розлади мікрогемоциркуляції при АД представлені порушенням тонусу мікросудин та реологічних властивостей шкіри. Сполучення спазму приносящих судин з підвищенням в'язкості крові призводить до блокади мікросудинного русла еритроцитарними конгломератами по типу сладж-феномена. В результаті значно знижується швидкість кровообігу, порушується транскapілярний обмін, розвивається гіпоксія.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу лікування атонічного дерматиту, в якому за рахунок додаткового призначення препарату досягається нормалізація мікроциркуляції, усувається гіпоксія.

Поставлена задача вирішується в способі лікування атонічного дерматиту шляхом призначення патогенетичної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають глутаргін по 0,25г

3 рази на день, протягом 15 днів, починаючи з першого дня лікування.

Вказані особливості патогенезу АД визначають включення у комплексну терапію хворих, засобів, нормалізуючих мікрогемоциркуляцію. Так важливим ендogenousним регулятором, що впливає на зміни в мікроциркуляторному руслі, еміграцію лейкоцитів через судинну стінку, систему гемостаза та фагоцитоз є оксид азота (NO) [6]. Ендogenousний NO утворюється з L-аргініну під впливом NO-синтази. Гіперпродукція або дефіцит NO, які виникають, можливо, внаслідок гіпоксії, дія медіаторів запалення, цитокінів, екзо- та ендотоксинів можуть перетворити зміни NO як ланки адаптації в ланку патогенезу хвороби. У хворих на АД можна припустити існування змін метаболізму NO у зв'язку з дисбалансом цитокінів та кисеневою заборгованістю в дермі, наявністю вираженого запалення, яке супроводжується "кисеневим вибухом" та поділенням концентрації активних форм кисню.

Вітчизняний препарат Глутаргін складається з двох амінокислотних залишків: аргініну та глутамінової кислоти, які відіграють важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації азотистих речовин, а також володіє мембраностабілізуючими властивостями. Враховуючи дані про різні метаболічні та мікроциркуляторні порушення у хворих на АД, нами була досліджена можливість призначення препарату "Глутаргін" у комплексній терапії хворих на АД.

Спосіб, що заявляється використовують таким чином.

Хворому на АД призначають базову терапію і додатково призначають Глутаргін по 0,25г (1 таблетці) 3 рази на день, протягом 15 днів.

Приклад 1.

Під нашим спостереженням знаходився пацієнт М., 17 років, що звернувся зі скаргами на захворювання шкіри, висипання і сверблячку шкірних покривів.

З анамнезу захворювання відомо, що дерматоз розвивався в дитячому віці, перші ознаки (елементи гострозапального характеру, з тенденцією до ексудативних змін, з переважною локалізацією на шкірі щік, що супроводжуються сильною сверблячкою) виникли у віці 5 місяців із введенням прикорму дитині (зі слів батьків). Був поставлений діагноз: Атопічний дерматит у стадії дитячої екземи. З приводу даного захворювання одержував кількаразове амбулаторне лікування, знаходився на диспансерному обліку. Захворювання носить хронічний рецидивуючий характер, 1-2 рази в рік, загострення відзначаються частіше в холодний період року. У пацієнта атопія в індивідуальному анамнезі. З перенесених раніше захворювань відзначає вірусний гепатит А, із супутніх - дискінезію жовчовидільних шляхів.

Дане загострення зв'язує зі зміною клімату, стресом. Самостійно не лікувався.

Об'єктивно: Патологічні вогнища локалізовані на шкірі великих складок переважно в області ліктьових, променевозап'ясткових суглобах, шиї, обличчя з залученням у патологічний процес носогубного трикутника, висипання характеризуються поліморфізмом з перевагою ліхеноїдних папул, ліхеніфіковані вогнища з ексориациями на тлі су-

хої шкіри, відзначається біопсуюча сверблячка. У патологічний процес залучена червона облямівка губ (атопічний хейліт).

Обстежений: (до лікування) У гемограмі відзначається еозинофілія (9%) і лімфопенія (14%), у протейнограмі - диспротейнемія, у-глобулін -23,0г/л.

NO_2^- -4,17мкмоль/л (контроль 5,35±0,31мкмоль/л), NO_3^- -4,93мкмоль/л (контроль 3,85±0,20мкмоль/л), загальна NOS-0,92мкмоль/л (контроль 0,42±0,05мкмоль/л), iNOS- 0,74мкмоль/л (контроль 0,30±0,04мкмоль/л), cNOS-0,18мкмоль/л (контроль 0,12±0,01мкмоль/л).

Установлено діагноз: Атопічний дерматит, ліхеноїдна форма, стадія загострення.

Призначено терапію, що включала гіпоалергену дієту, антигістамінні препарати (супрастин, кларитин), мембраностабілізуючі засоби (кетотифен), дезінтоксикаційну терапію (хлористий кальцій 0,25% р-р, п/к), седативні препарати (персен), сорбенти (ентеросгель), ферментативні препарати (мезим-форте) а також до комплексного лікування, з огляду на наявну в пацієнта патологію гепатобіліарної системи, був доданий препарат глутаргін у дозі по 0,25г 3 рази на день, всередину, протягом 15 днів. З зовнішньої терапії застосовували кортикостероїдні засоби, типу «Адвантан», мазь, живильні креми.

У ході лікування стан хворого покращився, суб'єктивно сверблячка не турбує, висипання зменшилися, піддаються зворотному розвитку, сухість шкіри відсутня, у місцях вогнищ ліхеніфікації шкіра трохи змінена. Шкіра обличчя і червона облямівка губ вільні від висипань.

Обстежений: (після лікування)

NO_2^- -5,40мкмоль/л (контроль 5,35±0,31мкмоль/л), NO_3^- -3,91мкмоль/л (контроль 3,85±0,20мкмоль/л), загальна NOS-0,48мкмоль/л (контроль 0,42±0,05мкмоль/л), iNOS-0,36мкмоль/л (контроль 0,30±0,04мкмоль/л), cNOS-0,10мкмоль/л (контроль 0,12±0,01мкмоль/л),

Приклад 2. Під нашим спостереженням знаходилася пацієнтка К., 32 року, що звернулася зі скаргами на загострення шкірного процесу, висипання і сверблячку шкірних покривів.

З анамнезу захворювання відомо, що дерматоз розвився в дитячому віці, перші ознаки (елементи гострозапального характеру, з тенденцією до ексудативних змін, з переважною локалізацією на шкірі щік і складок, що супроводжуються сильною сверблячкою) виникли у віці 3 місяців із введенням у раціон дитині фруктових соків. Був поставлений діагноз:

- атопічний дерматит у стадії дитячої екземи. З приводу даного захворювання одержувала кількарізове амбулаторне лікування, знаходилася на диспансерному обліку. Захворювання носить хронічний рецидивуючий характер, 2 рази в рік, загострення відзначаються частіше в холодний час року, однак бувають загострення зв'язані зі стресовими факторами. У пацієнтки відзначається синдром хронічної втоми, атопія в індивідуальному і сімейному анамнезах. З перенесених раніше захворювань відзначає гастродуоденіт.

Дане загострення зв'язує зі стресом. Самостійно не лікувалася.

Об'єктивно: Дерматоз носить розповсюджений

характер, відзначаються дифузійні зміни шкіри тулуба, великих складок переважно в області ліктьових, променезап'ясткових суглобах, шиї, обличчя з залученням у патологічний процес червоної облямівки губ (атопічний хейліт), висипання характеризуються поліморфізмом з перевагою ліхеноїдних папул, ліхеніфіковані вогнища з ексориациями на тлі сухої шкіри, відзначається біопсуюча сверблячка.

Обстежений: (до лікування) У гемограмі відзначається еозинофілія (11%) і лімфопенія (13%), підвищені цифри ШОЕ (27мм/год), у протейнограмі - диспротейнемія.

NO_2^- -3,68мкмоль/л (контроль 5,35±0,31мкмоль/л), NO_3^- -6,12мкмоль/л (контроль 3,85±0,20мкмоль/л), загальна NOS-1,05мкмоль/л (контроль 0,42±0,05мкмоль/л), iNOS - 0,94мкмоль/л (контроль 0,30±0,04мкмоль/л), cNOS-0,11мкмоль/л (контроль 0,12±0,01мкмоль/л).

Установлено діагноз: атопічний дерматит, дисемінована форма, стадія загострення.

Призначено терапію, що включала гіпоалергену дієту, антигістамінні препарати (супрастин, лоратадин), мембраностабілізуючі засоби (кетотифен), дезінтоксикаційну терапію (хлористий кальцій 0,25% розчин, п/к), седативні препарати (валеріана), сорбенти (ентеросгель), ферментативні препарати (мезим-форте), а також до комплексного лікування, з огляду на наявну в анамнезі в пацієнтки патології гепатобіліарної системи, був доданий препарат глутаргін у дозі по 0,25г 3 рази на день протягом 15 днів. З зовнішньої терапії застосовували кортикостероїдні засоби, «Локоїд», мазь, живильні креми.

У ході лікування стан хворого покращилася, суб'єктивно сверблячка не турбує, висипання зменшилися, піддаються зворотному розвитку, сухість шкіри відсутня, у місцях вогнищ ліхеніфікації шкіра трохи змінена. Шкіра обличчя і червона облямівка губ вільні від висипань.

Обстежений: (після лікування)

NO_2^- 5,28мкмоль/л (контроль 5,35±0,31мкмоль/л), NO_3^- -3,81мкмоль/л (контроль 3,85±0,20мкмоль/л), загальна NOS-0,39мкмоль/л (контроль 0,42±0,05мкмоль/л), iNOS - 0,29мкмоль/л (контроль 0,30±0,04мкмоль/л), cNOS-0,10мкмоль/л (контроль 0,12±0,01мкмоль/л).

Під нашим наглядом знаходилося 36 хворих на АД, у віці від 16 до 30 років, з них 19 жіночої статі і 17 - чоловічої. Захворювання у всіх дебютувало у віці 3-5 місяців, мало хронічний рецидивуючий перебіг, з загостренням процесу 1-2 рази в рік. У більшості хворих відмічався середній ступінь тяжкості, дифузна форма спостерігалася у 12 хворих. Із супутньої патології велику вагу займали захворювання ШКТ та гепатобіліарної системи (25 випадків), органів дихання - у 10 випадках, у більшості хворих відмічалася порушення сну, підвищена дратівливість та втомлюваність. Всі пацієнти були госпіталізовані у стаціонар, де були ретельно обстежені згідно нормативам Мінздрава України.

Хворі були розділені на 2 групи по 18 чоловік, приблизно однаковим по віку та статі. Хворі першої групи поряд з комплексною, загальноприйнятою терапією отримували "Глутаргін" по 1 таб (0,25г) 3 рази в день, протягом 15 днів, починаючи

з першого дня терапії. Хворі другої групи отримували комплексну терапію (дезінтоксикаційну терапію, антигістамінні препарати, седативну терапію, сорбенти, препарати для корекції розладів ШКТ, в т.ч. й ферменти. Кортикостероїди в обох група примінялися виключно топічно.

Результати власних досліджень показують, що в групі, що приймала "Глутаргін" вже на 4-5 дні

покращився загальний стан, зникли свербіж, сухість шкіри, на 7-8 дні зменшилися еритеми, інфільтрація та виразність ліхеніфікації.

Таким чином, запропонований спосіб лікування atopічного дерматиту з впливом на стан системи NO, мікроциркуляції сприяє значному покращенню стану хворого.