



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15669 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/045
A61K 36/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕКЗЕМИ ТА АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

1

(21) u200600011

(22) 03.01.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Ковальова Людмила Миколаївна, Хрущ Вікторія Іванівна

(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

2

(57) Спосіб лікування екземи та atopічного дерматиту, що включає використання препаратів імунomodуючої дії, який **відрізняється** тим, що на тлі базисної терапії перорально призначають дезагрегант трентал у дозі 100 мг тричі на добу курсом 10-14 днів в комплексі з імунomodулятором протекфлазидом по 5-10 крапель тричі на добу протягом місяця, кожен день.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до дерматовенерології, і може бути використана для лікування екземи і atopічного дерматиту (АД).

Найбільш близьким за технічною суттю і результатом, що досягається є спосіб профілактики і лікування алергічних захворювань [1], в основі якого - пероральний прийом лікарських речовин, шляхом призначення ентеросорбента роздільно з гепатопротектором, при цьому останній вводили після 10-денного курсу ентеросорбента.

Даний спосіб перешкоджає синтезу антитіл, враховуючи постійну елімінацію алергенів і посилення дезинтоксикаційної функції печінки (гепатоцитів), але не сприяє корекції порушень системи гемостазу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування екземи й atopічного дерматиту (АД) шляхом призначення дезагреганта трентал та імунomodулятора протекфлазид, що дозволить нормалізувати гіперкоагуляційні та імунологічні порушення, внаслідок чого покращиться якість лікування, скоротяться терміни терапії, зменшиться число рецидивів, продовжаться ремісії.

Поставлене завдання вирішується тим, що, згідно корисної моделі, на тлі базисної терапії перорально призначають дезагрегант трентал у дозі 100мг тричі на добу курсом 10-14 днів в комплексі з імунomodулятором протекфлазид по 5-10 крапель тричі на добу впродовж місяця, щодня.

Спосіб виконується наступним чином. Під наглядом знаходилось 27 хворих, з них 14 (51.9%) (7 чоловіків і 7 жінок) страждають мікробною екземою і 13 (48.1%) (8 чоловіків і 5 жінок) - АД. Групу порівняння склали 20 хворих (10 - екземою і 10 - АД) зіставних за віком та статтю і без супутньої патології.

На табл.1 зображено показники системи гемостазу у хворих на екзему та atopічний дерматит до лікування. У всіх хворих, як видно з таблиці, до початку лікування проти контролю констатували підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, що виявлялося достовірним укороченням латентного періоду в 1,4 рази у хворих на екзему і у 1,3 рази у хворих на АД, зменшенням часу агрегації - відповідно в 1,4 та 1,3 рази ($p < 0,001-0,05$); збільшенням ступеню і швидкості агрегації - відповідно в 1,4 та 1,3 рази і у 1,7 та 1,6 рази ($p < 0,001-0,05$).

Таблиця 1

Досліджувані показники	Здорові особи (n=20)	Хворі на екзему (n=14)	Хворі на АД (n=13)
Агрегація тромбоцитів			
Латентний період, з	16,7±1,1	13,5±0,09	14,7±1,03
Ступінь агрегації, відн.од.екст.	6,1±0,05	8,1±0,11	7,9±0,15
Час агрегації, хв.	4,5±0,02	3,2±0,01	3,6±0,02
Швидкість агрегації, відн.од. екст., хв.	1,35±0,05	2,2±0,02	1,99±0,03

(19) UA (11) 15669 (13) U

Досліджувані показники	Здорові особи (n=20)	Хворі на екзему (n=14)	Хворі на АД (n=13)
Коагулограма			
Тромбоцити * 10 ⁹ /л	248,32±6,27	291,4±6,75	247±6,6
Час кровотечі (ЧК), хв.	2,25±0,15	1,99±0,09	2,68±0,12
Час зворотного часу (ЧЗК), хв.	8,3±0,09	4,12±0,06	4,28±0,1
Протромбіновий час (ПВ), з	18,44±0,19	19,44±0,29	17,62±0,92
Час рекальцифікації плазми (ЧРП), з	66,44±1,46	64,98±1,93	75,22±4,52
Толерантність плазми до гепарину (ТПГ), хв.	12,92±0,34	8,63±0,21	9,33±0,55
Фібриноген (Фг), г/л	3,17±0,15	4,69±0,25	3,02±0,09
Антитромбін III (АТ III) %	108,03±1,4	89,3±2,4	91,5±2,2
Етаноловий тест (ЕТ), од. екст.	0,24±0,01	0,41±0,02	0,35±0,02
Протамінсульфатний тест (ПСТ), од. екст.	0,29±0,01	0,43±0,02	0,38±0,03
Фібринолітична активність (ФА), хв.	245,21±3,7	215,34±3,1	220,18±2,7

З боку коагулограми спостерігали значне прискорення здатності крові згущуватися в 1,8 рази при екземі та в 2,0 рази - при АД ($p < 0,001$), тенденцію до подовження протромбінового часу у хворих на екзему ($28,68 \pm 0,57$) та АД ($25,45 \pm 0,69$) проти контролю ($18,44 \pm 0,19$), підвищення концентрації фібриногену - відповідно - в 1,3 і 1,5 рази ($p < 0,001-0,05$). Констатували збільшення активності молекулярних маркерів тромбінемії - фібрин-мономерних комплексів при етаноловому тесті - до ($0,38 \pm 0,01$) од.екст. та ($0,40 \pm 0,03$) од. екст. - відповідно по групах хворих проти ($0,22 \pm 0,01$) од. екст. у здорових; при протамінсульфатному тесті - до ($0,42 \pm 0,02$) од.екст. та ($0,40 \pm 0,01$) од. екст. - відповідно нозоформам проти ($0,29 \pm 0,01$) од. екст. у здорових. Звернули увагу на незначне зниження рівня антитромбіну III у всіх пацієнтів ($p < 0,001-0,05$). Показники ферментативної активності крові мали також тенденцію до зниження, причому більшою мірою - у хворих на atopічний дерматит (відповідно - ($228,42 \pm 4,1$) хв. та ($208,13 \pm 2,9$) хв. проти контролю), що пов'язано з ушкоджувальною дією імунних комплексів на ендотелій судин, що синтезують активатори плазміногену. Констатова-

ли також зниження толерантності плазми до гепарину ($9,04 \pm 0,21$)хв. і ($9,59 \pm 0,25$)хв. - відповідно. Решта показників гемостазу фактично не відрізнялася від таких щодо контролю.

На табл.2 відображено показники імунного статусу у хворих на екзему та atopічний дерматит до лікування. Оцінюючи, результати дослідження клітинної і гуморальної ланок імунітету, як видно з таблиці, було встановлено значну розбалансованість імунної системи у хворих на екзему та atopічний дерматит. Знайдено достовірні зміни в Т-клітинній ланці імунітету у всіх групах. Кількість CD8+ була значно знижена (у 2,2 рази) у хворих на atopічний дерматит, що вказує на переважно супресивний варіант імунних дисфункцій у даних пацієнтів ($12,17 \pm 2,10$)%. При екземі зниження CD8+ було незначним - $15,64 \pm 2,08$ % проти ($26,78 \pm 1,08$)%; $p < 0,05$), у зв'язку з чим IPI був достовірно підвищений і склав $2,70 \pm 0,04$ і $3,45 \pm 0,05$ (у групі здорових осіб - $1,46 \pm 0,22$; $p < 0,05$). Відносний вміст CD22+ в сироватці крові хворих був підвищений в 1,5 та 1,2 рази в порівнянні зі здоровими ($p < 0,001$, $p < 0,05$).

Таблиця 2

Досліджувані показники	Здорові особи (n=20)	Хворі на екзему (n=14)	Хворі на АД (n=13)
Показники клітинного імунітету			
CD3+ %	66,08±1,31	66,20±1,42	54,31±1,23
CD3+, ×10 ⁹ /л	1,06±0,03	1,73±0,09	1,12±0,08
CD22+ %	10,96±0,45	11,03±0,32	13,86±0,30
CD22+, ×10 ⁹ /л	0,17±0,01	0,35±0,08	0,28±0,02
CD4+ %	39,30±0,73	48,23±1,45	38,73±1,24
CD8+ %	26,78±1,08	18,23±1,36	15,02±1,03
0-лімф., %	22,96±1,53	22,62±1,37	23,25±4,83
IPI (CD4+/CD8+)	1,47±0,22	4,41±0,98	3,81±0,73
Показники гуморального імунітету та неспецифічних факторів захисту організму			
Імуноглобуліни А, г/л	1,89±0,13	2,67±0,17	1,94±0,27
Імуноглобуліни М, г/л	1,3±0,08	1,45±0,09	1,37±0,10
Імуноглобуліни G, г/л	10,76±0,32	12,48±0,51	13,13±0,81
Імуноглобуліни E, г/л	130,7±0,2	67,33±0,12	313,15±0,4
Фагоцитоз% ФІ	64,92±2,3	35,51±1,83	49,33±1,68
Фагоцитоз% ФЧ	1,96±0,09	1,79±0,08	2,25±0,07

Досліджувані показники	Здорові особи (n=20)	Хворі на екзему (n=14)	Хворі на АД (n=13)
ЦІК 315 нм	6,53±0,38	14,18±2,06	6,64±0,72
ЦІК 400 нм	4,54±0,26	8,63±1,64	9,25±5,06
Показники лейкоцитарної формули			
Лейкоцити, ×10 /л	6,14±0,19	9,49±0,36	6,05±0,33
Лімфоцити%	26,24±0,83	28,57±1,29	34,86±1,41
Лімфоцити, ×10/л	1,61±0,04	2,58±0,12	2,02±0,11
Еозинофіли%	2,8±0,16	5,70±0,54	4,24±0,43
Моноцити%	6,64±0,8	8,00±0,34	7,48±0,41
Нейтрофіли%	63,88±0,74	57,62±1,26	53,34±1,66
Нейтрофіли, ×109/л	3,93±0,14	5,62±0,26	4,24±1,09
Сегментоядерні %	61,56±0,77	52,67±1,20	50,46±1,65
Палочкоядерні %	2,32±0,19	4,95±0,42	2,88±0,34

Відповідь показників гуморального імунітету характеризується максимальною продукцією IgE у хворих на АД, показники якого коливалися від 4,5 до 565г/л при нормі 130г/л; у решти пацієнтів цей показник був в межах норми. Гіперпродукцію IgM виявлено у пацієнтів з АД - (2,12±0,31) г/л проти (1,30±0,08) г/л; $p<0,001$), з поступовим плавним зниженням у хворих на екзему - (1,88±0,02) г/л; $p<0,05$; збільшенням рівня IgG відповідно - (14,50±0,51) г/л та (15,67±0,71) г/л проти (10,76±0,32) г/л, а також збільшенням IgA відповідно - (1,94±0,17) г/л та (2,44±0,19) г/л проти (1,89±0,13) г/л; $p<0,01-0,05$). Підвищення ЦІК спостерігали при обох нозоформах. Так, зміст ЦІК у пацієнтів з АД був достовірно підвищений в 1,5 рази (10,26±1,50) у.о. проти контролю (6,53±0,38) у.о.; $p<0,05$) при довжині хвилі 315нм і у 1,8 рази (8,19±1,28) у.о. при нормі (4,54±0,26) у.о.; $p<0,05$) при довжині хвилі 400нм; у хворих на екзему - в 1,4 рази (10,15±1,32) у.о.; $p<0,05$) і у 1,7 рази (7,95±1,12) у.о.; $p<0,05$). З показників активності фагоцитозу найбільш інформативним виявився ФІ. Так, у пацієнтів з АД спостерігали достовірне зниження ФІ в 1,7 рази (33,430±2,06)% проти (64,92±2,30)% здорових осіб; $p<0,05$), у хворих на екзему - в 2,2 рази (30,2±2,6)%; $p<0,01$. Дані ФЧ практично співпадали з такими у здорових осіб (відповідно (1,73±0,13)% і (1,95±0,17)% у порівнянні з (1,96±0,09)% контрольної групи; $p>0,001-0,1$). Аналіз лейкоцитарної формули показав, що для хворих на дані дерматози характерні відносна і абсолютна лімфопенія з еозинофілією. Таким чином, у хворих на екзему та АД встановлено достовірний імунний конфлікт.

У комплексне патогенетичне лікування хворих на екзему та атонічний дератит включені дезагрегант трентал і імуномодулятор протекфлазид. Трентал (пентоксифілін - оксогексильне похідне диметилксантину) - препарат, який покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, підвищує вміст циклічних 3,5 АМФ в тромбоцитах і АТФ в еритроцитах, полегшуючи еластичність еритроцитів, перешкоджає агрегації тромбоцитів, знижуючи рівень фібриногена, що зменшує в'язкість крові. Трентал призначають по 100 міліграм три рази на добу (добова доза 300 міліграм) після їжі протягом 2 тижнів. Одночасно призначають

імуномодулюючий препарат рослинного походження протекфлазид (отриманий з диких злакових рослин *Deschampsia caespitosa* L. і *Colamagrosis epideios* L.) -індуктор синтезу ендogenous альфа- і гамма-інтерферону, що має протівірусну дію, апоптозомодулюючу та антиоксидантну активність, сприяє підвищенню неспецифічної резистентності і загального рівня імунного статусу організму; призначають впродовж 1-го тижня по 5 крапель, 2-3 тижня - по 10 крапель, 4 тижня - по 8 крапель три рази на добу. Місцева терапія полягала в диференційованому використанні лікарських форм, залежно від гостроти і динаміки шкірного запалення.

Ефективність застосування загальноприйнятого лікування у хворих контрольної групи склала: клінічно - 70% при екземі і 70% - при АД, гемостазіологічно - виражена тенденція до гіперкоагуляції, відповідно - 80% і 90%, імунологічно - 60% і 80%.

При використанні запропонованого способу ефективність відповідно: клінічно - при екземі - 50%, при АД - 61,5%, гемостазіологічно - 85,7% і 92,3%, імунологічно - 57,1% і 69,2%.

Приклад конкретного виконання способу 1.

Хворий Н., 46 років. Хворіє на екзему протягом 12 років, рецидиви 2-3 рази на рік. З приводу чергового загострення з діагнозом мікробна екзема, осередкова форма, стадія загострення середньої тяжкості течії знаходився на стаціонарному лікуванні. При лабораторному обстеженні виявлені порушення з боку показників згортаючої системи крові у бік гіперкоагуляції, порушення з боку клітинного і гуморального імунітету, а також зміна показників, що характеризують специфічні механізми захисту. Отримував комплексне лікування, при якому на тлі традиційної терапії призначали дезагрегант трентал по 100 міліграм тричі на добу після їжі протягом 2 тижнів і імуномодулятор протекфлазид за схемою і протягом місяця. Переносимість препаратів була доброю, побічних ефектів не виявлено. Клінічне поліпшення наступило з 5-го дня лікування. Дані коагулограми та імунограми підтвердили позитивну динаміку в перебігу хвороби.

Приклад конкретного виконання способу 2.

Хвора Я., 38 років. З дитинства страждає атопічним дерматитом, рецидиви 3-4 рази на рік. З приводу чергового загострення спостерігалася амбулаторне з діагнозом: атопічний дерматит,

поширена форма, підгостра стадія, перебіг середньої тяжкості. Лабораторне обстеження виявило гіперкоагуляцію з боку згортаючої системи крові і порушення ланок імунітету. Отримала комплексне лікування з додатковим включенням препарату трентал по 100 міліграм тричі на добу після їжі протягом 10-14 днів і імуномодулятора протекфлазид, який призначали по схемі протягом 1 місяця. Місцеве область поразки обробляли маззю елоком.

Включення даного способу в комплексне лікування хворих екземою і АД дає значний клінічний ефект, нормалізує порушення гіперкоагуляції і імунологічних.

Запропонований спосіб лікування екземи і АД дозволяє, порівняно з найближчим аналогом, при-

скорити еволюцію клінічних, гемостазіологічних та імунологічних проявів, ширше впливати на клітинну і гуморальну ланки імунітету, стимулювати фагоцитоз, додатково надавати антикоагулянтну дію, що, у свою чергу, попереджає виникнення клінічних, гемостазіологічних та імунологічних рецидивів, нормалізує системи "гемостаз – імунітет", знижує витрати на лікування і скорочує терміни терапії.

Література:

1. UA, патент №22501, МПК⁷ : А61К33/44, опубл. 30.06.98, Бюл.№3, заявка № 94043109 від 17.03.98. Альошина Р.М., Лейкіна В.В., Фролов В.М. та співавт. Спосіб профілактики і лікування алергічних захворювань.