



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **33579** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61K 35/37**  
**A61P 17/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДЕРМАТОЗИ

1

(21) u200803499  
(22) 19.03.2008  
(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.  
(72) ЛИТИНСЬКА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА, UA,  
КОЛЯДЕНКО ВОЛОДИМИР ГРИГОРОВИЧ, UA  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA  
(57) Спосіб лікування хворих на хронічні дерматози, що включає призначення базової терапії у

2

складі дезінтоксикаційної терапії, антигістамінних препаратів, вітамінів і місцевої терапії та застосування гепатопротектора, який **відрізняється** тим, що як гепатопротектор застосовують препарат Гептрал, який призначають в два етапи: 1 - по 400мг в/в щодобово впродовж 10 діб, 2 - по 400мг двічі на добу per os впродовж 20 діб.

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, зокрема дерматології, і призначена для лікування хворих на хронічні дерматози, особливо тих хворих, що мають супутні захворювання органів травлення.

Хронічні дерматози - загальна назва різноманітних за етіологією та патогенезом захворювань шкіри та її придатків, з тривалим рецидивуючим перебігом, етіологія та патогенез більшості з них залишаються частково або практично цілком нез'ясованими. Провідне місце серед цих захворювань посідають псоріаз, червоний плоский лишай, алергодерматози (атопічний, себореїний дерматити, екзема).

Незважаючи на значні досягнення медицини взагалі і дерматології зокрема, кількість хворих з хронічними шкірними захворюваннями невинно зростає [1-3]. Крім того, відмічається більш тяжкий перебіг цих захворювань з розвитком значного відсотка ускладнень, тривалою втратою працездатності, випадками інвалідизації, тенденцією до "омолодження" контингенту хворих [4, 5]. Попри значну кількість наукових досліджень, присвячених хронічним дерматозам (ХД), багато аспектів етіології та патогенезу цих захворювань залишаються остаточно нез'ясованими. Складність і мультифакторність розвитку переважної більшості ХД обумовлені впливом як екзогенних (неповноцінне, неякісне харчування, забруднення навколишнього середовища, неконтрольоване застосування лікарських засобів, зловживання алкоголем), так і ендогенних (генетична детермінованість, розлади

травної, імунної, ендокринної, нервової систем, обмінні порушення, тощо) чинників [5-6].

Однією з причин ініціації та підтримання хронічних дерматозів, особливо з тривалим терміном захворювання, є патологія органів травлення, зокрема гепатобіліарної системи [7-9].

Печінка є головним бар'єром на шляху всіх чужорідних речовин, що потрапляють до організму, вона виконує важливу метаболічну функцію (відповідає за регуляцію концентрації більшості метаболітів в крові, підтримує їх динамічну рівновагу). В печінці тісно перетинаються шляхи вуглеводного, білкового та ліпідного обміну речовин. В печінці проходить розпад та синтез тригліцеридів, транспортних форм ліпідів, фосфоліпідів, холестерину [10]. Порушення цих процесів приводить до біохімічних, патофізіологічних та патоанатомічних змін печінки. Це може бути пов'язано з дією токсинів, ліків, алкоголю, інфекційних, вірусних агентів або впливом аутоімунних, метаболічних чи генетичних факторів. У хворих на хронічні дерматози часто спостерігається зниження білоксинтезуючої, дезінтоксикаційної і пігментної функцій печінки, дизліпідемія, зміна рівнів холестерину, білірубину, які є проявом функціональних та структурних порушень печінки [11, 12]. Крім того, враховуючи значну кількість тяжких форм хронічних дерматозів, резистентних до лікування, з частими рецидивами та наявністю супутньої патології, лікар вимушений призначати хворому велику кількість лікарських препаратів, які, в свою чергу, негативно впливають на стан печінки, мають гепатотоксичну дію.

(19) **UA** (11) **33579** (13) **U**

Таким чином, очевидна необхідність оптимізації терапії хворих на хронічні дерматози для підвищення ефективності лікування, зменшення частоти рецидивів, нормалізації і профілактики функціональних порушень печінки, зниження ризику розвитку побічних ефектів при застосуванні системного лікування.

Так, відомий спосіб лікування хворих на хронічні дерматози, який передбачає застосування на тлі базової терапії трьох нових моногепатопротекторних препаратів рослинного походження: фламікару (Галичфарм), силібору (ТОВ «Здоров'я») та комбінованого фітоконцентрату «Світанок» (НВТОВ «Екомед») [13].

Силібор - препарат, що містить суміш флавоноїдів з плодів розторопши плямистої (*Silibum marianum*) признають всім хворим перорально по 1 пігулці 3 рази на добу до їжі на протязі 1 місяця. Фламікар - 5% сироп поліекстракту з плодів горобини звичайної (*Sorbus aucuparia*). Препарат признають згідно наступної схеми: спочатку 5мг 1 раз на добу, далі цю дозу збільшують до 10мг 3-4 рази на добу. Курс лікування 3-4 тижні. Препарат «Світанок» - рослинний препарат (містить 24 біологічно активних речовин), признають по 20-30 крапель за 20 хвилин до чи після їжі 2-3 рази на день. Ці препарати сприяють нормалізації білкового, ліпідного, вуглеводного обмінів, мають мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості. Проте цей засіб не забезпечує суттєвого підвищення ефективності лікування. Після курсу лікування клінічне одужання спостерігалось лише у 34% хворих, значне поліпшення - у 35%, поліпшення - у 25%. Також слід відзначити значну кількість диспепсичних явищ, особливо в перші дні терапії (у 32,5% хворих), які супроводжують застосування цих препаратів.

Відомий також спосіб лікування, який передбачає призначення хворим на хронічні дерматози на тлі базової терапії препаратів Фосфоглів та Мослечитин. До складу Фосфогліву входить фосфотиділхолін, який признають по 2 пігулки 3 рази на день. Мослечитин - харчовий комплекс, до складу якого входить лецитин, есенціальні фосфоліпіди його признають по 5мл 2 рази на день під час їжі, обидва на протязі 15 діб. Після курсу лікування клінічне одужання спостерігалось лише у 45% хворих [14].

Крім того, слід зазначити, що ці препарати відносяться до препаратів рослинного походження чи біологічно активних речовин (харчові добавки), для клінічного застосування яких не вимагається проведення ретельно спланованих, строго контрольованих клінічних випробувань, які є єдиним загальноновизнаним методом підтвердження ефективності та безпечності лікарських сполук [15]. Абсолютна безпечність препаратів рослинного походження значно перебільшена. Доведено, що більшість з них викликають небажані реакції, в тому числі і гепатотоксичні [15].

Найближчим аналогом (прототипом) способу, що заявляється, є спосіб лікування хворих на хронічні дерматози, який включає призначення на тлі базової терапії у складі дезінтоксикаційної терапії, антигістамінних препаратів, вітамінів і місцевої

терапії та застосування гепатопротектору есенціале форте Н по 2 пігулки 3 рази на день впродовж 3 місяців [16].

Есенціале форте Н - комплексний препарат, до складу якого входять есенціальні фосфоліпіди, які є важливою складовою біологічних мембран ліпопротеїдів. Цей препарат позитивно впливає на метаболічний та енергетичний обміни.

Проте і цей захід не забезпечує суттєвого підвищення ефективності лікування. У хворих спостерігалось лише поліпшення клінічної картини та нормалізація біохімічних показників у 30% випадків.

Наявність супутньої патології з боку органів травлення у хворих на ХД вимагає від лікаря максимального обмежувати кількість лікарських препаратів, що признаються. Есенціальні фосфоліпіди не забезпечують протиартритного, знеболюючого ефекту, що є вельми важливим, враховуючи значний відсоток хворих на артропатичний псоріаз, а також не мають седативної дії, яка необхідна при лікуванні переважної більшості хворих на ХД.

Задача, яку вирішує корисна модель, що заявляється, полягає в удосконаленні способу лікування хворих на хронічні дерматози шляхом більш адекватного урахування патології з боку органів травлення, а також зменшення кількості лікарських препаратів, що признаються.

Технічний результат, що досягається корисною моделлю, буде полягати в підвищенні ефективності лікування, зокрема збільшенні відсотка хворих з «клінічним одужанням» та «значним поліпшенням», а також в усуненні патологічних змін структури та функціональних порушень печінки.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на хронічні дерматози, який передбачає призначення базової терапії у складі дезінтоксикаційної терапії, антигістамінних препаратів, вітамінів і місцевої терапії та застосування гепатопротектору, згідно корисної моделі, в якості гепатопротектору застосовують препарат Гептрал, який признають в два етапи: 1 - по 400мг в/в щодобово впродовж 10 діб, 2 - по 400мг двічі на добу перорально впродовж 20 діб.

Відмінною особливістю способу лікування хворих на хронічні дерматози, що заявляється, є включення в комплексну терапію гепатопротектора у вигляді препарату Гептрал, що дозволяє не тільки позитивно впливати на перебіг хронічних дерматозів з супутніми захворюваннями органів травлення, а й сприяти усуненню патологічних змін структури та функціональних порушень печінки. Ефективність та безпечність застосування Гептралу доведена результатами численних контрольованих рандомізованих досліджень [18-20].

За доступними літературними даними такий спосіб лікування хворих на хронічні дерматози невідомий.

Запропонований спосіб лікування хворих на хронічні дерматози здійснюється наступним чином. Хворим признають базову терапію, що включає дезінтоксикаційний препарат натрію тіосульфат 10% по 10мл внутрішньовенно на протязі 10 днів, антигістамінні препарати (лоратадин по

10мг на добу на протязі 7-10 днів); ін'єкції вітамінів В1 (1%-1,0) та В6 (5%-1,0) внутрішньом'язово №10; полівітаміни ("Аевіт") по 1 драже 3 рази на добу на протязі 1 місяця; місцеву терапію у вигляді 2% сірчано-саліцилової мазі. В якості гепатопротектору призначають Гептрал в два етапи: 1 - по 400мг в/в щодобово впродовж 10 діб, 2 - по 400мг двічі на добу per os впродовж 20 діб.

Гептрал (адеметіонін) - є активною формою незамінної амінокислоти метіоніну, який синтезується в печінці з метіоніну та аденозину в кількості 8г/добу та знаходиться у всіх тканинах та рідинах організму, але при нераціональному харчуванні, зловживанні алкоголем, тривалому застосуванні ліків, інтоксикаціях його синтез порушується. Зниження рівня ендogenous адеметіоніну при цих станах обумовлюється його участю в процесах дезінтоксикації. При захворюваннях печінки відбувається зниження в'язкості мембран внаслідок надмірного відкладення холестерину та порушення роботи білкових транспортних систем. Адеметіонін приймає участь в синтезі фосфатидилхоліну - основного компоненту клітинних мембран гепатоцитів, який приймає участь в виведенні холестерину з жовчю, запобігає жировій інфільтрації печінки та утворенню холестеринових жовчних каменів в жовчному міхурі, покращує процеси перетравлення жирів в тонкому кишечнику. Адеметіонін приймає участь в синтезі глутатіону і таурину, які відіграють головну роль в детоксикаційній функції печінки та є основними клітинними антиоксидантами, що робить його також високоефективним при лікуванні хронічного панкреатиту. Запобігання фіброзу печінки при застосуванні Гептралу здійснюється завдяки його здатності зменшувати вміст ТБК-реактивних, які є активаторами фіброгенезу. Порушення обміну сполучної тканини, утворення і накопичення колагену в паренхімі печінки відносять до головних чинників прогресування захворювань печінки. За результатами сучасних досліджень, порушення обміну сполучної тканини та утворення колагену спостерігається у переважної більшості хворих на псоріаз [11].

Гептрал, крім позитивного впливу на печінку, має антидепресивну, анальгезуючу дію, усуває синдром хронічного стомлення. Вельми важливим є позитивний вплив Гептралу на суглоби (протиартритна дія), завдяки його участі в синтезі глікозамінгліканів (мукополісахаридів), які є основними структурними компонентами хрящів. На відміну від нестероїдних протизапальних препаратів, при застосуванні Гептралу не спостерігається ускладнень при тривалому його використанні.

Вказані доза та тривалість курсу лікування, як показав клінічний досвід, є оптимальними для всіх стадій та форм хронічних дерматозів, що супроводжуються гастроентерологічною патологією. Запропонований двохетапний курс лікування є цілком виправданим з огляду на те, що під час початкового етапу лікування внутрішньовенне введення Гептралу має більш високу біодоступність (95%), що забезпечує більш високі концентрації препарату і більш високий терапевтичний ефект. Під час регресу чи ремісії ХД та при незначних функціональних порушеннях печінки (за да-

ними біохімічного дослідження крові) можна перейти на більш зручне оральне призначення Гептралу.

Конкретний приклад втілення

Хворий Х., 1950 року народження. Амбулаторна картка №23. Знаходився на амбулаторному лікуванні на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ з 03.01.07р. з діагнозом: Псоріаз артропатичний, стадія прогресування, зимовий варіант. Стеатогепатит.

Звернувся зі скаргами на висипання на обличчі, тулубі, кінцівках та біль в області променево-зап'ясткових, колінних суглобів, незначний свербіж шкіри. Також хворий скаржився на поганий загальний стан, знижений апетит, диспепсичні явища, біль в правому підреб'ї.

З анамнезу життя: на дистансерному обліку у гастроентеролога з приводу стеатогепатиту з 1998 року.

З анамнезу хвороби: хворіє на протязі 30 років. Спочатку спостерігалось враження шкіри тулуба та кінцівок, згодом хворий почав скаржитися на біль та запалення променево-зап'ясткових, колінних суглобів. Йому було встановлено діагноз артропатичного псоріазу. Неодноразово лікувався амбулаторно та в дерматологічних стаціонарах. Рецидиви захворювання спостерігаються щорічно, переважно в осінньо-зимовий період. Останнє загострення хворий пов'язує з нервовим перевантаженням на роботі. Спадковість обтяжена: бабуся хворіла на псоріаз.

Status localis: Патологічний процес має поширений характер, з локалізацією на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок. Висип представлений дрібними папулами, бляшками (по периферії - «зона росту»), спостерігається тенденція до злиття та периферичного росту, частково елементи висипки вкриті сріблясто-білими лусочками. Псоріатична триада «позитивна». Суб'єктивно: біль в зоні променево-зап'ясткових, колінних суглобів.

Хворий був проконсультований суміжними фахівцями, проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження, яке включало: загальноклінічні аналізи та реакцію Васермана, проведення ревмопроб, УЗД. Для оцінки білок-синтезуючої, дезінтоксикаційної і пігментної функцій печінки, інтенсивності цитолізу гепатоцитів та ступеня холестатичного синдрому в сироватці крові визначали активність індикаторних цитоплазматичних ферментів (АлАТ та АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), рівень прямого білірубіну та холестерину.

Біохімічне дослідження крові від 04.01.07: АлАТ -  $1,38 \pm 0,11$  мкмоль/л ( $0,56 \pm 0,04$ ), АсАТ -  $1,75 \pm 0,05$  мкмоль/л ( $0,34 \pm 0,02$ ), ГГТП -  $78,43 \pm 3,3$  мкмоль/л ( $38,43 \pm 2,17$ ), ЛФ -  $1,52 \pm 0,08$  мкмоль/л ( $0,76 \pm 0,10$ ), холестерин -  $7,84 \pm 0,15$  ммоль/л ( $< 5,2$ ). Висновок: Виявлено підвищення активності АлАТ та АсАТ, ГГТП, ЛФ, підвищення вмісту холестерину в сироватці крові.

За даними УЗД органів черевної порожнини від 08.01.07р. було діагностовано ознаки стеатогепатиту (збільшення розмірів печінки та її акустична неоднорідність, «збідненість» судинного малюнку).

Консультація гастроентеролога від 09.01.07р.  
Висновок: Стеатогепатит на підставі скарг (поганий загальний стан, знижений апетит, диспепсичні явища, біль в правому підребер'ї), анамнезів життя та захворювання, об'єктивного обстеження (у хворого спостерігалась гепатомегалія: печінка пальпувалась на 1,5-2см нижче реберної дуги, мала ущільнену консистенцію, відмічалась її помірна болючість), клініко-лабораторного та інструментального обстеження, яке включало УЗД).

Хворому проведено лікування:

1. Гептрал по 400мг в/в щодобово впродовж 10 діб, з 11 дня - по 400мг двічі на добу per os на протязі 20 діб.

2. Лоратадин по 10мг на добу на протязі 1 тижня;

3. "Асвіт" по 1 драже 3 рази на добу на протязі 1 місяця;

4. Місцева терапія: 2% сірчано-саліцилова мазь 2 рази на добу на протязі 2 тижня;

Через 5 днів від початку лікування спостерігалась позитивна динаміка: нових висипань не спостерігалось, явища гіперемії, інфільтрації зменшилися. Хворий перестав скаргитися на свербіж шкіри.

Через 10 днів від початку лікування: регрес клінічних ознак захворювання - залишкові явища у вигляді плям вторинної гіперпигментації.

01.03.2007р. було зроблено повторне біохімічне обстеження та УЗД.

При вивченні динаміки біохімічних показників встановлено, що у хворого знизилися показники активності трансаміназ (АлАТ  $0,69 \pm 0,08$ ) та АсАТ ( $0,98 \pm 0,04$ ), ГГТП ( $48,8 \pm 2,2$ ), ЛФ ( $0,76 \pm 0,09$ ) та рівень холестерину ( $5,1 \pm 0,19$ ). За даними УЗД спостерігалось тенденція до нормалізації ехогенності та зменшення розмірів печінки.

Хворий впродовж 1 року знаходився на диспансерному обліку. Рецидивів захворювання за цей час не спостерігалось.

За період з вересня 2006 по січень 2008 років на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу НМУ проліковано 40 хворих на хронічні дерматози обох статей (чоловіків - 24, жінок - 16), віком від 15 до 60 років, з тривалістю захворювання від 2 тижнів до 30 років за способом, що заявляється. Терапевтична ефективність лікування оцінювалась на основі безпосередніх та віддалених його результатів. При цьому враховувались строки початку регресу клінічних ознак захворювання, наявність рецидивів протягом періоду диспансерного нагляду

В результаті комплексного лікування з використанням Гептралу було досягнуто «клінічне вилікування» у 20 (50%) хворих, «значне покращання» у 15 (37,5%), «покращання» у - 5 (12,5%), рецидиви спостерігалися у 2 (5%) хворих. Для порівняння використовувалися ретроспективні дані авторів способу-прототипу щодо лікування хворих на ХД. Вони повідомляють лише про поліпшення клінічної картини захворювання та нормалізацію біохімічних показників у 30% випадків.

При цьому додатковими перевагами запропонованого способу є те, що після лікування усуваються диспепсичні явища, астено-вегетативний

синдром. Жодного випадку неперенесення чи ускладнення при застосуванні такої терапії не спостерігалось.

Список літератури:

1. Ніколаєва З.А., Степаненко В.І., Брюзгіна Т.С. Удосконалена комплексна, індивідуалізована терапія псоріазу з урахуванням системних порушень в організмі хворих //Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2006. - № 3(22). - С.41-55.

2. Степаненко В.І. та співавт. Імуносупресивна терапія при atopічному дерматиті (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень) //Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2005. - №1(16). - С.19-22.

3. Коржова Т.П. Терапія псоріазу з урахуванням клінічного перебігу дерматозу, процесів ліпопероксидації та при наявності ентеровірусної інфекції в організмі /Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: - Київ., 2002. - 20с.

4. Святенко Т.В. Комплексне лікування атипових форм червоного плоского лишая /Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Київ, 2007. - 24с.

5. Анфілова М.Р. Стан ендогенної інтоксикації при псоріазі в залежності від віку хворих та комплексна дезінтоксикаційна коригуюча терапія /Автореф. дис.... канд. мед. наук.: - Київ., 2007. - 20с.

6. Белозоров А.П. Современные аспекты иммунопатологии псориаза //Журнал дерматологии и венерологии. - 2000. - №2. - С.7-11.

7. Некрасова Л. Кожные проявления внутренних болезней // Нувель эстетик. - 2005. - №1. с.90-100.

8. Литинська Т.О. Виявлення хелікобактерної інфекції у хворих на коловидне облісіння та комплексний метод терапії захворювання //Ліки України. - 1999. - №6. - С.53-55.

9. Камінський І.І. та співавт. Застосування "Креону 25000" у комплексному лікуванні atopічного дерматиту у хворих з супутньою гастроентерологічною патологією //Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2006. - №2(21). - С.54-60.

10. Харченко Н.В. і співавт. Сучасні аспекти клінічної дієтології /Київ. - 2002. - 117с.

11. Пустова Н.О. Процеси колагеноутворення у хворих на псоріаз та лікування виявлених змін : Дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 2005. - 18с.

12. Ромененко В.Н., Ромененко К.В. "Ливолін-форте" в комплексном лечении больных псориазом //Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2005. - №3. - С.121.

13. Сизон О.О. Застосування нових гепатопротекторів для корекції порушених обмінних процесів в комплексній терапії хворих на псоріаз /Автореф. дис. ... канд. мед. наук.: - Київ., 2007. - 20с.

14. Резникова М.М. и соавт. Изменение биохимических тестов крови при тяжелых формах псориаза и их коррекция препаратом эссенциале форте Н //Вестник дерматологии и венерологии. - 2003. - №5. - С.49-51.

15. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность //Клиническая фармакология. - 2005. - 14 (1). - С.1-4.

16. Бутов Ю.С. и соавт. Комплексное лечение некоторых дерматозов с использованием новых отечественных фосфолипидных препаратов //Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2001. - №5. - С.19-22.

17. Притуло О.О. та співавт. Клинический эффект эссенциальных фосфолипидов (препарат «Ливенциале Форте» в комплексном лечении некоторых форм псориаза //Український журнал де-

рматології, венерології, косметологи. - 2007. - №2 - С.39-40.

18. Губергриц Н.Б. Адеметионин: от фармакологии к клинической эффективности //Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №4 (18). - С.74-81.

19. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. Проктологи. - 2002. - №1. - С.1-4.

20. Shelly C.L.U. Methionine adenosyltransferase and liver disease: it's all about SAM //Gastroenterol. - 1998. - Vol. 114. - №2. - P.403-407.