



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **93481** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 00135	(72) Винахідник(и): Харитонова Олена Гаврилівна (UA), Святенко Тетяна Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 09.01.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.10.2014	(73) Власник(и): Харитонова Олена Гаврилівна, вул. Тверська, 7, кв. 72, м. Дніпропетровськ, 49083 (UA), Святенко Тетяна Вікторівна, вул. Миколаївська, 23, м. Дніпропетровськ, 40044 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2014, Бюл.№ 19	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕРИТЕМАТОЗНОЇ ФОРМИ РОЗАЦЕА

(57) Реферат:

Спосіб лікування еритематозної форми розацеа шляхом призначення хворому ангіопротекторного та анксиолітичного препаратів, причому пацієнтам додатково призначають адеметіонін у дозі 400 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів, а також місцево 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч 8 тижнів та 1 % крем пімекролімус перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, а з 9 до 16 тижня - двічі на день.

UA 93481 U

Корисна модель стосується медицини, а саме дерматології і косметології, і може бути використаною у лікуванні розацеа, зокрема її еритематозної форми. Розацеа - це достатньо поширене хронічне захворювання шкіри обличчя, яке проявляється персистуючою еритемою, телеангіектазіями, появою папул, пустул тощо, і яке, окрім інших негативних проявів, ще й суттєво знижує якість життя пацієнтів.

Лікування цього захворювання є складною задачею, тому що розацеа важко піддається лікуванню, зазвичай терапія продовжується тривалий час, і терапія має бути комплексною з урахуванням вірогідної причини захворювання, патогенезу і симптоматики, можливостей з догляду за шкірою. Оскільки факторів, що провокують та погіршують перебіг розацеа, достатньо багато, методи лікування також різноманітні. Існує багато способів лікування розацеа, деякі методики спрямовані в більший мірі на зменшення проявів розацеа на обличчі, інші способи враховують супутні захворювання, наприклад, нервової системи, органів травлення, але не завжди вони є ефективними, що викликає необхідність у розробці нових способів.

Найбільш близьким за технічною суттю та результатом, що досягається, є спосіб, який полягає у призначенні хворому стандартної терапії (яка включає антибіотик тетрациклін 100 мг 2 р на добу, метронідазол курсами по 16-денній схемі з переривами 10 днів, у сумарній дозі 10 г, антигістамінні, десенсибілізуючі препарати, гепатопротектори, вітаміни), ангіопротекторів флебодія і танакану та анксиолітику сульпіриду (еглоніл) (Клініко-патогенетичні особливості формування та перебігу розацеа у жінок та чоловіків, їх порівняльна характеристика та розробка диференційного алгоритму лікування, Харків - 2008, 39 с).

Спільними суттєвими ознаками прототипу і корисної моделі, що заявляється, є такі:

- призначення хворому ангіопротекторного препарату,
- призначення хворому анксиолітичного препарату.

Але такий спосіб має деякі недоліки. При призначенні терапії хвороб шкіри, зокрема розацеа, бажаним є призначення місцевого лікування, яке діє безпосередньо у ділянках патологічного шкірного процесу та не викликає негативних системних дій.

Крім цього, системні препарати, які використовуються у способі-прототипі, мають добре відомі системні побічні дії (наприклад антибіотики, антигістамінні препарати).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу лікування еритематозної форми розацеа шляхом введення до схеми терапії препарату адеметіоніну та засобів для місцевого лікування, що забезпечить підвищення ефективності лікування, усунення побічної дії, зменшення кількості рецидивів.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає призначення хворому ангіопротекторного та анксиолітичного препаратів, новим є те, що пацієнтам додатково призначають адеметіонін у дозі 400 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів, а також місцево 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч 8 тижнів та 1 % крем пімекролімус перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, а з 9 до 16 тижня - двічі на день.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому.

Запропонована схема лікування забезпечує дуже важливий позитивний вплив на основний етіопатогенетичний промоутер ангіогенезу - фактор росту ендотелію судин (VEGF) за рахунок призначення адеметіоніну. Призначення хворому ангіопротекторного препарату, який застосовано у наведеному прототипі, (флебодія та танакан) впливає на патологічно розширені венули, але не запобігає утворенню нових "молодих" судин. У запропонованій нами моделі лікування хворих на еритематозну форму розацеа враховується саме блокування початкових процесів патологічного ангіогенезу, що впливає не тільки лікувально, а ще і профілактує подальший розвиток патологічного шкірного процесу. Розацеа є прогресивним процесом, тому вплив саме на ці аспекти запуску хвороби є першочерговим.

Крім того, важливим компонентом лікування є використання місцевих засобів. Призначення гелю азелаїнової кислоти місцево забезпечить протизапальну, антимікробну активність, а також здатність зменшувати окислові процеси в нейтрофільних гранулоцитах до зниження продукування ними вільно радикальних форм кисню. Використання крему пімекролімус дозволить припинити продукцію та вивільнення цитокінів і медіаторів з Т-лімфоцитів і тучних клітин.

Спосіб здійснюють таким чином.

Хворі отримують флебодія 600 по 1 таблетці двічі на день, протягом 1 місяця. Приймаючи до уваги дані про те, що важливу роль у патогенезі розацеа відіграє порушення вегетативної іннервації судин, призначають сульпірид внутрішньо у дозі по 100 мг 2 рази на день (зранку та в обід), протягом 4 тижнів. Місцево застосовують 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч, 8 тижнів, та 1 % крем пімекролімус - перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, з 9 до 16 тижню - двічі на день.

З огляду на те, що VEGF відіграє базову патогенетичну роль при розвитку всіх форм розацеа, у комплексну терапію хворих було включено адеметіонін, який є засобом, що пригнічує VEGF та має гепатопротективну, антиоксидантну, нейромедіаторну, протизапальну, детоксируючу, регенеруючу дії. Адеметіонін призначався у дозі 400 мг (1 т) 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

При використанні пропонованого способу лікування спостерігається значно більш виразна динаміка імуногістохімічних показників. Вплив лікування на імунну ланку був підтверджений істотним, відносно контролю, зменшенням кількості CD4+ клітин, а також змінами в чисельності CD1a+, CD138+ та CD68+ клітин. Більшого результату запропонована схема дає в напрямку пригнічення фіброзних змін у дермі та міофібробластної трансформації дендроцитів. Суттєво покращується метаболізм позаклітинного матриксу. Вплив лікування на судинний компонент підтверджений зменшенням щільності судин паралельно з зниженням експресії VEGF. Контрольна група продемонструвала відсутність цього ефекту.

Приклад. Хворий К., 31 рік, історія хвороби № 78. При зверненні до лікарні скаржився на те, що біля 14 років тому, звернувши увагу на виникнення почервоніння у ділянці носу та щік. Появу симптомів пов'язує з роботою, працює сталеваром на металургійному комбінаті. На роботу влаштувався 16 років тому. Зі слів пацієнта, таке почервоніння виникало час від часу при прийомі алкоголю, гарячих страв. Пізніше подібне почервоніння виникло на шкірі підборіддя та лобу. За допомогою до дерматолога не звертався. Місяць тому стан шкіри обличчя погіршився - з'явилися червоні висипи на шкірі носу та щік. Звернувся за допомогою у Дніпропетровську міську державну косметологічну лікарню. При первинному зверненні також скаржився на відчуття печії, свербіжу, почервоніння у ділянці обличчя, набряк.

Із анамнезу - страждає на хронічний холецистит, переніс у дитинстві дитячі інфекційні хвороби, бронхіти, отити. Алергологічний анамнез не обтяжено.

В теперішній час хворий лікується у гастроентеролога з приводу хронічного гепатиту.

При огляді - пацієнт має II фототип шкіри. Патологічний шкірний процес локалізується на шкірі обличчя, переважно на шкірі носу, щік, підборіддя, лобі. На тлі яскравої гіперемії спостерігаються виразні різнокаліберні телеангіоектазії, дрібні міліарні папули. У ділянці носу - пустули.

При обстеженні нами проведено дерматоскопічне дослідження. Дерматоскопічна картина викреслила пасивну еритему, множинні різнокаліберні судини, наявність вузликів та пустул. Дерматоскопія дозволила також виявити різні варіанти розташування пустул відносно до волосяного фолікула.

При проведенні обстеження на демодекс-демодекс не виявлено.

При проведенні додаткових обстежень з боку внутрішніх органів -- без патологічних змін. Дермографізм змішаний, стійкий. Імуногістохімічне дослідження (Протокол імуногістохімічного дослідження № 22) виявило - CD68 - позитивна цитоплазматична та мембранна реакція в окремих мононуклеарах, CD1a - слабка позитивна реакція у окремих клітинах Лангергансу епідермісу, CD4 - позитивна периваскулярна та парафолікулярна реакція, CD138 - позитивна реакція окремих плазмочитів, MMP-1 - негативна реакція, MMP-9 - інтенсивна позитивна реакція в різних клітинах дерми особливо під епідермісом, VRGF - позитивна реакція в ендотелії, окремих міофібробластах дерми, CD34 - інтенсивна реакція в новоутворених судинах дерми, CD 105 - слабка позитивна реакція в субепідермальних фібробластах, Кл-67 інтенсивна інтрануклеарна реакція в епідермісі та міоепітелії сальних залоз, S100 - позитивна реакція в окремих клітинах епідермісу.

Клінічний діагноз - розацеа, еритематозна форма.

Хворому було призначено лікування за пропонованим засобом: флєбодія 600 по 1 таб. двічі на день, протягом 1 місяця. Приймаючи до уваги дані про те, що важливу роль у патогенезі розацеа відіграє порушення вегетативної іннервації судин, нами застосовано сульпірид, який регулює стан вегетативної нервової системи та діє на вегетативні бульбарні центри, у дозі по 100 мг 2 рази на день (зранку та в обід), протягом 4 тижнів.

Адеметіонін призначався у дозі 400 мг (1 таблетка) 1 раз на добу протягом 4 тижнів.

Місцево - застосовано 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч, 8 тижнів. Крім того як засіб, що пригнічує VEGF, нами застосовано 1 % крем пімекролімус - перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, з 9 до 16 тижню - двічі на день.

Хворому надано рекомендації щодо догляду за шкірою та способу контролю за симптомами розацеа. Рекомендовано було виключити: косметику, яка містить алкоголь, ацетон та олії, а також інші дратівливі речовини; лікувальні та косметичні зовнішні засоби, що містять гормональні добавки і судинорозширювальні компоненти (мед, бодяга та ін)., вплив надто високих або низьких температур (умивання гарячою і навіть теплою водою, відвідування

солярію, саун та ін)., вживання гарячої та гострої їжі, алкогольних напоїв. Запропоновано користуватися термальною водою, наносячи її легкими масажними рухами; регулярно наносити спеціальну лікувальну косметику; використовувати м'який рушник; рекомендовано для гоління краще використовувати щадну електробритву замість лез; уникати дуже низьких температур, захищаючи шкіру жирним кремом взимку, рекомендовано сонцезахисні засоби.

Переносимість терапії була задовільною. Нами не зареєстровано системних побічних дій. Дослідження сечі, клінічні та біохімічні аналізи крові, які проводилися хворому у процесі моніторингу, не виявили будь-яких відхилень від нормальних або вихідних показників.

Оцінка ефективності запропонованого лікування була проведена на 16 тижні лікування. Після лікування за запропонованою схемою хворого на еритематозну форму розацеа ми спостерігали клінічне одужання, яке позначилося у повному регресі еритеми, набряку, інфільтрації у ділянках уражень та висипів. На цих ділянках лишилися тільки невиразна гіперпігментація та стійкі телеангієктазії. Крім того, вимірювання шляхом анкетування вихідного показника дерматологічного індексу якості життя до та після лікування засвідчило суттєву позитивну динаміку. Віддалені результати спостереження через 12 місяців засвідчили відсутність рецидиву у хворого К.

Спостереження за хворими, які отримували лікування за запропонованою методикою проводилося протягом 1 року. У таблиці представлені віддалені результати спостереження за хворими на різні форми розацеа.

Результат	1 група (n=24)	2 група(контрольна) (n=17)
Рецидив	9	13
Відсутність рецидиву	15	4
Всього	24	17
p між групами	$\chi^2=6,1$; $p<0,05$	p між групами

Дані таблиці свідчать, що у хворих першої групи, які лікувались за запропонованою методикою, рецидиви виникали майже у 1,5 рази рідше, ніж у 2-ій (контрольній) групі ($p<0,05$). Аналізуючи скарги хворих та дані об'єктивного дослідження локального статусу, можна стверджувати, що ступінь важкості загострення, площа ураження також відрізнялась у хворих 1-ї та 2-ї груп. Крім того, наявні симптоми після призначеного лікування усувались значно скоріше та потребували більш короткого курсу терапії хворим 1-ї груп у порівнянні з хворими 2-ї групи.

Таким чином, лікування за запропонованим способом є ефективним, безпечним, має позитивну фармакоекономіку та дозволяє досягти стійкої довготривалої ремісії у 62,5 % хворих на еритематозну форму розацеа.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування еритематозної форми розацеа шляхом призначення хворому ангіопротекторного та анксиолітичного препаратів, який **відрізняється** тим, що пацієнтам додатково призначають адеметіонін у дозі 400 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів, а також місцево 15 % гель азелаїнової кислоти на ніч 8 тижнів та 1 % крем пімекролімус перші 8 тижнів 1 раз на добу, вранці, а з 9 до 16 тижня - двічі на день.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601