



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104288** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61P 17/00
A61P 39/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 06188	(72) Винахідник(и): Степан Наталія Андріанівна (UA), Денисенко Ольга Іванівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.06.2015	(73) Власник(и): БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.01.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.01.2016, Бюл.№ 2	

(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЕКЗЕМУ З ПОЄДНАНИМ ЗАСТОСУВАННЯМ ЗАСОБІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ДІЇ

(57) Реферат:

Спосіб комплексного лікування хворих на екзему з поєднаним застосуванням засобів антиоксидантної дії шляхом призначення комплексної терапії дерматозу (протизапальні, антигістамінні, гіпосенсибілізуючі, вітамінні, антиоксидантні препарати та засоби зовнішньої терапії). Пацієнтам додатково одночасно призначають два препарати із антиоксидантною дією: мексидол (по 125 мг - при обмежених формах дерматозу та по 250 мг - при поширеному ураженні шкіри 1 раз на добу впродовж 1-го тижня та двічі на добу - впродовж 2-го тижня) та галавіт (по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу щоденно 5 днів та по 100 мг 1 раз на добу через день ще 10 ін'єкцій, всього на курс - 15 ін'єкцій).

UA 104288 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до дерматології, і може бути використана для лікування хворих на екзему.

Екзема - поширене алергічне захворювання шкіри, яке в структурі дерматологічної патології в різних регіонах України складає від 20 % до 40 % (Волкославская В.Н. Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие / В.Н. Волкославская, А.Л. Гутнев // Клін. імунол. алергол. інфектол. - 2012. - №1. - С. 19-22). На сучасному етапі екзема характеризується більш тяжким клінічним перебігом, частими рецидивами, збільшенням частки поширених й ускладнених форм, зниженням ефективності стандартної терапії дерматозу, що призводить до зниження чи тривалої втрати хворими дієздатності та соціальної активності, що визначає важливу медичну і соціальну значимість екземи (Айзятұлов Ю.Ф. Современные особенности патогенеза и комплексной терапии аллергодерматозов / Ю.Ф. Айзятұлов // Журн. дерматовенерол. косметол. ім. М.О. Торсуева. - 2013. - № 1-2 (30). - С. 9-11; Apfelbacher C. Epidemiology of hand eczema from adolescence to adulthood / C. Apfelbacher // Brit. J. Dermatol. - 2014. - Vol. 171, № 62. - P. 210-211).

Встановлено, що патогенез екземи є складним і багатофакторним, в розвитку дерматозу, поряд з екзогенними чинниками, важливе значення відіграють генетична детермінованість, імунні порушення, розлади нейроендокринної регуляції, зміни мікроциркуляції шкіри, супутні захворювання органів травлення тощо (Беляев Г.М. Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора) / Г.М. Беляев // Дерматол. та венерол. - 2012. - № 2 (56). - С. 7-25; Денисенко О.І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні / О.І. Денисенко. - Чернівці: БДМУ, 2010. - 156 с.)

Разом з тим, за даними сучасних досліджень, вагоме значення у патогенезі екземи відіграють зміни оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, що обґрунтовує призначення таким хворим засобів антиоксидантної дії (Паращук Б.М. Стан вільнорадикальних процесів у хворих на мікробну екзему / Б.М. Паращук, О.А. Білинська, Г.Є. Асцатуров // Дерматологія та венерологія. - 2011. - №2 (52) - С. 101-104; Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами / Л.А. Болотная // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2014. - № 3 (54). - С. 89-94.).

Прототипом корисної моделі є спосіб лікування екземи вибрано спосіб лікування хворих на екзему, згідно з яким пацієнтам на тлі стандартної терапії, яка включає протизапальні, антигістамінні, гіпосенсибілізуючі препарати та засоби зовнішньої терапії, додатково призначають антиоксидантний препарат "Тіоцетам" по 2 таблетки 3 рази на добу за 30 хвилин до їжі курсом до нормалізації показників перекисного окислення ліпідів й антиоксидантного захисту, нормалізації сну, зникнення почуття депресії та тривоги (Пат. 58433 U, Україна, А61Р 39/06. Спосіб лікування хворих на екзему. Дащук А.М., Чипиженко В.А., Чернікова Л.І. та ін. Заявник і патентовласник Харківський національний медичний університет. - № u201011758; заявл. 04.10.2010; опубл. 11.04.2011, бюл. № 7, 2011 р.). За даними розробників, застосування хворим на екзему на тлі стандартної терапії антиоксидантного препарату "Тіоцетам" призвело до зменшення наприкінці лікування рівня малонового альдегіду (з 12,03 ммоль/л до 6,17 ммоль/л) та рівня дієнових кон'югатів (з 145, 23 ммоль/л до 72,59 ммоль/л).

Недоліками прототипу-способу є те, що розробники не вивчали вплив антиоксидантного препарату на показники ендогенної інтоксикації, окиснювальної модифікації білків та показники антиоксидантного захисту у пролікованих хворих на екзему.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалити спосіб лікування хворих на екзему шляхом поєднаного застосування в комплексній терапії дерматозу двох препаратів із антиоксидантною дією: антиоксидантного засобу "Мексидол" (по 125 мг - при обмежених формах дерматозу та по 250 мг - при поширеному ураженні шкіри 1 раз на добу впродовж 1-го тижня та двічі на добу - впродовж 2-го тижня) та імуноотропного препарату з антиоксидантною дією "Галавіт" (по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу щоденно 5 днів та по 100 мг 1 раз на добу через день ще 10 ін'єкцій, всього на курс - 15 ін'єкцій)

Спільними ознаками прототипу-способу та корисної моделі є те, що пацієнтам на тлі стандартної терапії, яка включає протизапальні, антигістамінні, гіпосенсибілізуючі препарати та засоби зовнішньої терапії, додатково призначають лікарські препарати з антиоксидантною дією.

Відмінними ознаками корисної моделі від прототипу є те, що додатково у комплексному лікуванні хворих на екзему призначають два засоби із антиоксидантною дією - антиоксидантний препарат "Мексидол" та імуноотропний препарат з антиоксидантною дією "Галавіт".

Визначення термінів, що використовуються при описі корисної моделі: екзема, засоби антиоксидантної дії "Мексидол" та "Галавіт".

Теоретичні передумови здійснення корисної моделі.

Згідно сучасних досліджень, важливе значення у патогенезі екземи відіграють зміни оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, які проявляються активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, розвитком стану ендогенної інтоксикації на тлі недостатності факторів антиоксидантного захисту, що обґрунтовує призначення таким хворим засобів антиоксидантної дії (Парашук Б.М. Стан вільнорадикальних процесів у хворих на мікробну екзему / Б.М. Парашук, О.А. Білинська, Г.Є. Асцатуров // Дерматологія та венерологія. - 2011. - №2 (52) - С. 101-104; Болотная Л.А. Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами / Л.А. Болотная // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2014. - № 3 (54). - С. 89-94.). При цьому вказується на діагностичне та прогностичне значення показників оксидантної й антиоксидантної систем крові в якості критеріїв ефективності лікування (Денисенко О.І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні / О.І. Денисенко. - Чернівці: БДМУ, 2010. - 156 с.).

За даними попередніх досліджень встановлено, що у хворих на екзему є вірогідні зміни показників про- й антиоксидантної систем крові, які свідчать про зростання в період загострення дерматозу інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів і білків із формуванням стану ендогенної інтоксикації на тлі зниження активності внутрішньоклітинних та сироваткових антиоксидантних чинників, що обґрунтовує призначення таким хворим засобів антиоксидантної дії (Степан Н.А. Стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на екзему - мешканців північної Буковини / Н.А. Степан, О.І. Денисенко // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. - 2014. - № 1-2 (32). - С. 101-105). Водночас встановлено, що застосування у комплексній терапії хворих на екзему антиоксидантного засобу "Мексидол" порівняно з їх стандартною терапією сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації показників оксидантної системи крові, проте за лише тенденції до нормалізації показників антиоксидантної системи крові, що обґрунтовує додаткове застосування засобів антиоксидантної дії в комплексному лікуванні даного дерматозу.

Мексидол належить до гетероароматичних антиоксидантів, що має широкий спектр фармакологічної дії, зумовлений його антиоксидантною та мембранопротекторною активністю. Мексидол інгібує перекисне окиснення ліпідів, підвищує активність супероксиддисмутази, зменшує агрегацію тромбоцитів, покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, виявляє антигіпоксичні властивості тощо. Галавіт є похідним амінофталгідрозиду з протизапальною й імуномодуючою активністю, а також антиоксидантною дією.

Спосіб, що заявляється, здійснюється наступним чином:

Хворим на екзему призначають комплексну терапію дерматозу (протизапальні, антигістамінні, гіпосенсибілізуючі, вітамінні, антиоксидантні препарати та засоби зовнішньої терапії), а в якості антиоксидантної терапії додатково застосовують два лікарські засоби: антиоксидантний препарат "Мексидол" (при обмежених формах - по 125 мг, при поширеному ураженні шкіри - по 250 мг 1 раз на добу впродовж 1-го тижня та двічі на добу - впродовж 2-го тижня) та імуноотропний препарат з антиоксидантною дією "Галавіт" (по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу щоденно 5 днів та по 100 мг 1 раз на добу через день ще 10 ін'єкцій, всього на курс - 15 ін'єкцій).

Приклади використання корисної моделі.

Позитивні ефекти запропонованого способу лікування екземи виявлено при порівняльному аналізі показників оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у 22 пацієнтів, пролікованих за запропонованим способом (основна група) та у 21 хворого на екзему (група порівняння), які отримали лише стандартне лікування дерматозу (протизапальні, антигістамінні, гіпосенсибілізуючі, вітамінні препарати та засоби зовнішньої терапії). Результати визначення динаміки показників оксидантної та антиоксидантної систем крові в якості критеріїв ефективності різних способів лікування екземи наведено в таблиці.

Таблиця

Динаміка показників оксидантної та антиоксидантної систем крові у хворих на екзему при застосуванні різних методів лікування ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру		Хворі на екзему (n=43)		Контрольна група (n=34)
		Порівняльна група (n ₁ =21)	Основна група (n ₂ =22)	
Малоновий альдегід (у плазмі), мкмоль/л	до лікування	5,08±0,271***	5,06±0,295*** p ₁₋₂ >0,05	2,91±0,075
	після лікування	5,85±0,311***	3,47±0,135* p ₁₋₂ <0,001	
P (до/після лікування)		P>0,05	P<0,05	
Малоновий альдегід (в еритроцитах), мкмоль/л	до лікування	10,1±0,452***	10,7±0,397*** p ₁₋₂ >0,05	8,02±0,237
	після лікування	11,1±0,513***	9,42±0,280** p ₁₋₂ <0,05	
P (до/після лікування)		P>0,05	P>0,05	
Окиснювальна модифікація білків: E ₄₃₀ о.о.г./г білка	до лікування	25,1±1,36***	25,9±1,64*** p ₁₋₂ >0,05	14,5±0,709
	після лікування	23,6±1,31***	16,6±1,135 p ₁₋₂ >0,01	
P (до/після лікування)		P>0,05	P<0,05	
Окиснювальна модифікація білків: E ₃₇₀ ммоль/г білка	до лікування	3,20±0,192***	3,15±0,194*** p ₁₋₂ >0,05	2,03±0,071
	після лікування	2,90±0,138***	2,25±0,102 p ₁₋₂ <0,05	
P (до/після лікування)		P>0,05	P>0,05	
Молекули середньої маси, о.о.г.	до лікування	0,275±0,006***	0,292±0,008*** p ₁₋₂ >0,05	0,214±0,005
	після лікування	0,325±0,012***	0,215±0,012 p ₁₋₂ <0,001	
P (до/після лікування)		P<0,05	P<0,05	
Глутатіон відновлений, ммоль/л	до лікування	0,684±0,034***	0,687±0,027*** p ₁₋₂ >0,05	0,921±0,021
	після лікування	0,610±0,025***	0,833±0,021*** p ₁₋₂ <0,001	
P (до/після лікування)		P>0,05	P>0,05	
Каталаза, Мкат/л	до лікування	18,5±0,792***	18,6±0,694*** p ₁₋₂ >0,05	14,4±0,302
	після лікування	17,1±0,653***	15,3±0,442*** p ₁₋₂ >0,05	
P (до/після лікування)		P>0,05	P<0,05	
Церулоплазмін, мг%	до лікування	15,9±1,32***	15,3±0,978*** p ₁₋₂ >0,05	21,5±1,24
	після лікування	14,1±1,11***	20,0±0,822 p ₁₋₂ <0,001	
P (до/після лікування)		P>0,05	P>0,05	

До початку лікування у хворих на екзему порівняльної та основної груп встановлено (таблиця) вірогідне збільшення порівняно з показниками осіб контрольної групи вмісту малонового альдегіду (МА) у плазмі (в 1,74 раза, p<0,001) і в еритроцитах (відповідно: на 25,9 % та 33,4 %, p<0,001), фракцій окиснювальної модифікації білків: ОМБ E370 (відповідно: в 1,58 та в 1,55 раза, p<0,001) та ОМБ E430 (відповідно: в 1,73 та 1,79 раза, p<0,001), а також вмісту середньомолекулярних пептидів (молекул середньої маси - МСМ) у сироватці крові (відповідно: на 28,5 % та 36,4 %; p<0,001), що свідчить про підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків із формуванням у таких пацієнтів стану ендогенної інтоксикації.

Наприкінці лікування у хворих порівняльної групи виявлено (таблиця) тенденцію до підвищення рівня МА як у плазмі, так і в еритроцитах (відповідно: на 15,2 % і 9,9 %, $p > 0,05$) за незначного зниження вмісту в сироватці крові фракцій ОМБ Е370 та ОМБ Е430 (відповідно: на 9,4 % і 5,98 %, $p > 0,05$) та вірогідне збільшення в сироватці крові МСМ порівняно з його рівнем до лікування (на 18,2 %, $p < 0,05$). Водночас у хворих на екзему основної групи наприкінці лікування встановлено вірогідне зниження рівня МА як в плазмі (на 31,4 %, $p < 0,001$), так і в еритроцитах (12,0 %, $p < 0,05$), з вірогідною різницею МА після лікування відносно пацієнтів порівняльної групи (у плазмі менше на 40,7 %, $p < 0,001$; в еритроцитах - на 15,1 %, $p < 0,05$). Також у пацієнтів основної групи наприкінці лікування виявлено вірогідне зниження вмісту обох фракцій ОМБ: Е370 і Е430 (відповідно: на 28,6 % і 35,9 %, $p < 0,001$) з вірогідною різницею їх значень після лікування у пацієнтів порівняльної групи (відповідно менше на 22,4 %, $p < 0,05$ і на 29,7 %, $p < 0,01$). У хворих на екзему основної групи після комплексного лікування також встановлено вірогідне зниження рівня МСМ як відносно його початкового значення (на 26,4 %, $p < 0,01$), так і відносно показника у пацієнтів порівняльної групи після лікування (менше в 1,51 раза, $p < 0,001$).

При визначенні у хворих на екзему порівняльної та основної груп до лікування показників антиоксидантної системи крові (таблиця) встановлено вірогідне зниження вмісту відновленого глутатіону (ВГ) в еритроцитах (відповідно: на 25,7 % та 25,4 %, $p < 0,001$), церулоплазміну (ЦП) - у сироватці крові (відповідно: на 26,0 % та 28,8 %, $p < 0,001$) на тлі збільшення активності каталази - КА (відповідно: на 28,5 % та 29,2 %, $p < 0,001$), що в цілому свідчить про напруження та зниження активності основних внутрішньоклітинних та сироваткових факторів антиоксидантного захисту організму пацієнтів.

Аналіз динаміки показників антиоксидантної системи крові у хворих на екзему порівняльної групи виявив (таблиця) тенденцію до зниження після лікування рівня ВГ (на 10,8 %, $p > 0,05$) і ЦП (на 11,3 %, $p > 0,05$) та активності КА (на 7,6 %, $p > 0,05$). Водночас у пацієнтів основної групи встановлено вірогідне зниження активності КА (на 17,7 %, $p < 0,001$) та підвищення рівня ВГ (на 21,3 %, $p < 0,001$) і ЦП (на 30,7 %, $p < 0,001$) за наявності вірогідної різниці ВГ і ЦП з аналогічними показниками після лікування у хворих порівняльної групи (відповідно вище на: 36,6 % і 41,8 %; $p < 0,001$).

Таким чином, поєднане застосування у комплексному лікуванні хворих на екзему двох препаратів із антиоксидантною дією ("Мексидол", "Галавіт") порівняно із застосуванням лише стандартної терапії дерматозу сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації як показників оксидантної, так і антиоксидантної систем крові пацієнтів, за наявності вірогідної різниці між досліджуваними показниками оксидантно-антиоксидантного гомеостазу після лікування у хворих на екзему основної та порівняльної груп.

Аналіз клінічних результатів різних методів лікування хворих на екзему засвідчив, що серед хворих на екзему з групи порівняння, які отримали стандартне лікування дерматозу, в стані клінічного одужання виписано 7 (33,3 %) пацієнтів, зі значним покращанням - 8 (38,1 %) осіб, із покращанням - 6 (28,6 %) пацієнтів. Водночас серед хворих основної групи в стані клінічного одужання виписано 14 (63,6 %) осіб, зі значним покращанням - 6 (27,3 %) та з покращанням - 2 (9,1 %) пацієнти. Шляхом застосування непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено, що між кількістю хворих порівняльної та основної груп, виписаних у стані клінічного одужання, а також зі значним покращанням та покращанням, є статистично вірогідна залежність (розрахункове значення χ -квадрату - 3,94 за його критичного значення - 3,84).

Таким чином, застосування у комплексному лікуванні хворих на екзему двох препаратів із антиоксидантною дією ("Мексидол", "Галавіт") покращує клінічні результати лікування даної категорії хворих порівняно із застосуванням лише стандартної терапії дерматозу.

Технічний результат. Застосування запропонованого способу лікування хворих на екзему шляхом поєднаного застосування в комплексній терапії дерматозу двох засобів із антиоксидантною дією ("Мексидол", "Галавіт") сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації як показників оксидантної, так і антиоксидантної систем крові пацієнтів, а також дозволяє покращити клінічні результати лікування даної категорії хворих.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб комплексного лікування хворих на екзему з поєднаним застосуванням засобів антиоксидантної дії шляхом призначення комплексної терапії дерматозу (протизапальні, антигістамінні, гіпосенсибілізуючі, вітамінні, антиоксидантні препарати та засоби зовнішньої терапії), який **відрізняється** тим, що пацієнтам додатково одночасно призначають два препарати із антиоксидантною дією: мексидол (по 125 мг - при обмежених формах дерматозу та

по 250 мг - при поширеному ураженні шкіри 1 раз на добу впродовж 1-го тижня та двічі на добу - впродовж 2-го тижня) та галавіт (по 100 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу щоденно 5 днів та по 100 мг 1 раз на добу через день ще 10 ін'єкцій, всього на курс - 15 ін'єкцій).

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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

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