

**Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию
Российской Федерации**

**Федеральное государственное учреждение
«Нижегородский научно-исследовательский
кожно-венерологический институт»**

**Медикаментозное обеспечение коррекции
эндоинтоксикационного синдрома
у больных акантолитической пузырьчаткой**

Пособие для врачей

Аннотация

В пособии представлено описание комплексного метода терапии акантолитической пузырчатки, заключающегося в использовании адекватной дозы глюкокортикостероидных гормонов с учетом формы, распространенности и стадии кожного процесса, а также применении препарата, обладающего детоксицирующим, антигипоксическим и антиоксидантным действием. Метод позволяет повысить эффективность лечения больных акантолитической пузырчаткой и сократить сроки их пребывания в стационаре.

Предназначена для врачей дерматологов и врачей общей практики, осуществляющих терапевтическую помощь больным акантолитической пузырчаткой.

Пособие составлено Г.А. Пантелеевой, И.В. Суздальцевой, Т.В. Копытовой.

Пособие защищено патентом «Способ лечения больных акантолитической пузырчаткой» № 2321395 от 10.04.2008 г.

Введение

Акантолитическая пузырьчатка (АП) – тяжелое, без лечения неуклонно прогрессирующее заболевание, проявляющееся образованием на коже и, при некоторых формах, слизистых оболочках пузырей, эрозий, корок.

Этиология АП остается неясной, однако аутоиммунный патогенез в настоящее время окончательно установлен. Иммунные изменения лежат в основе развития акантолиза – ведущего звена в морфогенезе АП: отложение иммунных комплексов и комплемента на десмосомах приводит к активации межклеточных протеаз и разрушению межклеточной субстанции, разобщению кератиноцитов и формированию внутриэпителиальной полости.

Дегенеративные изменения в эпидермисе и эпителии слизистых ведут к накоплению в тканях и биологических жидкостях продуктов патологического катаболизма, деструкции клеток и биомолекул, а следовательно, к развитию синдрома эндогенной интоксикации.

Одна из основных составляющих процесса эндогенной интоксикации – активация перекисного окисления липидов с образованием токсических диальдегидов в сочетании с депрессией антиоксидантной защиты.

В ФГУ «Нижегородский НИКВИ Росздрава» проведено исследование состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы больных АП. Выявлены изменения, свидетельствующие о выраженном дисбалансе между интенсивностью процессов перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантной системы у больных АП. Констатировано достоверное увеличение концентрации диеновых конъюгат на эритроцитах и малонового диальдегида в плазме крови больных наряду со снижением интегрального показателя общей антиоксидантной защиты плазмы крови.

Основными базисными препаратами в лечении АП являются глюкокортикостероидные гормоны (ГК) и цитостатики.

Результаты, полученные при исследовании состояния эндогенной интоксикации, послужили основанием для включения в комплексную терапию больных АП препарата, обладающего антиоксидантным и детоксицирующим действием, при этом безопасного и не вызывающего выраженных побочных эффектов.

Показания к использованию

Комплексный метод лечения показан при всех формах АП.

Противопоказания к использованию

ГК и цитостатики применяются при АП по жизненным показаниям. Противопоказаниями к применению реамберина являются индивидуальная непереносимость и состояние после черепно-мозговой травмы, сопровождающееся отеком головного мозга.

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Лекарственные препараты:

- К: преднизолон (005144, 19.07.94), дексаметазон (011203, 01.07.99), дипроспан (009285, 04.03.97);
- цитостатики: метотрексат (81/761/7);
- реамберин (99/363/2).

Описание метода

После верификации диагноза больным АП назначается ГК-терапия по жизненным показаниям в адекватной дозе.

ГК обладают противовоспалительным, десенсибилизирующим и иммуносупрессивным действием, способствуют уменьшению проницаемости капилляров. В настоящее время применяются синтетические ГК, отличающиеся от природных большей терапевтической активностью и меньшим влиянием на минеральный обмен. Начальная доза рассчитывается, исходя из формы АП, распространенности поражения, массы тела больного, и составляет, в среднем, 60–150 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте. При необходимости доза делится на пероральную и парентеральную части и вводится дробно в утренние часы в соответствии с физиологическим ритмом секреции эндогенных ГК.

Если в течение 10-14 дней не удается подавить прогрессирование процесса, суточную дозу ГК увеличивают на 1/3.

Первоначальная доза назначается больному на 2-3 недели – до достижения стабилизации процесса. Затем в течение 4-6 месяцев проводится постепенное снижение суточной дозы до минимальной эффективной – т.е. «вытитровывание» поддерживающей дозы ГК.

Поддерживающую дозу ГК больной АП получает постоянно под наблюдением дерматолога и терапевта. В среднем она составляет от 2,5 до 15 мг преднизолонa в сутки.

Цитостатические препараты редко используются в качестве монотерапии АП. Обычно они применяются в случае стероидорезистентности или при

необходимости быстрого снижения суточной дозы ГК. Включение метотрексата в комплексную терапию АП также патогенетически обосновано и позволяет добиться клинической ремиссии в более короткие сроки. Метотрексат назначается по схеме Rees – ежедневно в течение 10 дней в суточной дозе 5 мг внутрь или парентерально с интервалом 3-5 дней (курсовая доза препарата составляет 100 мг).

Реамберин – это сбалансированный полиионный раствор, содержащий соль янтарной кислоты. Янтарная кислота является универсальным промежуточным метаболитом, образующимся при взаимопревращении углеводов, белков и жиров в клетках. Превращение янтарной кислоты связано с продукцией энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности клетки, и повышением ее антиоксидантной резистентности. Реамберин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови; за счет стимуляции диуреза способствует активной детоксикации. При АП 1,5 % раствор реамберина назначается в первые дни поступления больного в стационар в/в капельно со скоростью 4-4,5 мл/мин по 400 мл в сутки ежедневно. На курс 10 инфузий.

Возможные осложнения и способы их устранения

С учетом первоначально высоких доз и необходимости длительного применения ГК, у больных АП высок риск развития побочных эффектов системной ГК-терапии, а именно: синдрома Иценко-Кушинга, гипергликемии, остеопороза, артериальной гипертензии, стероидной язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, понижения сопротивляемости к инфекционным агентам, нарушений менструального цикла у женщин и др.

При длительном применении метотрексата вероятно развитие анемии, лейкопении, диспептических расстройств, стоматита, эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, нефропатии, нарушения зрения и др.

Для предотвращения подобных явлений одновременно с назначением ГК больному АП рекомендуется полноценная, но щадящая диета, подключаются препараты калия, кальция, витамины, анаболические гормоны. Если нежелательные эффекты системной ГК-терапии все-таки развиваются, проводится, по возможности, снижение суточных доз ГК и цитостатиков и назначение органопротективных и корректирующих конкретные симптомы лекарственных препаратов.

При быстром введении реамберина возможны кратковременные реакции в виде жара и покраснения верхней части тела, не требующие отмены препарата.

Эффективность использования

Проведено лечение 23 больных АП с включением в комплексную терапию 1,5 % раствора реамберина.

Данный метод лечения позволил достичь снижения суммарной дозы ГК и цитостатиков, нивелировать развитие возможных побочных эффектов базисных препаратов, на 7 % укоротить сроки пребывания больных в стационаре.

Субъективно все пациенты, получавшие реамберин, отметили улучшение общего самочувствия и настроения, уменьшение симптомов имеющейся сердечно-сосудистой патологии. Наряду с клиническим эффектом, получены данные о снижении интенсивности процессов перекисного окисления липидов у больных АП после применения реамберина.

Таким образом, использование реамберина в комплексной терапии АП является патогенетически обоснованным, эффективным, безопасным, позволяющим снизить суммарную дозу ГК.

Литература

1. Оболенский С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике терапии критических состояний / С.В. Оболенский // Методические рекомендации. – СПб, 2002. – 23 с.
2. Пузырные дерматозы / Под ред. Е.В. Соколовского. – СПб.: СОТИС, 1999.-134 с.
3. Савельев О.Н. Первый опыт применения базисной инфузионной терапии реамберином в практике восстановительной медицины / О.Н. Савельев, А. В. Болозович, В. Ф. Антюфьев // Трансфузиология. – 2002. – Т. 3.-№4. – С. 68-71.
4. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни / Ю.К. Скрипкин, В. Н. Мордовцев. – Т. 2. – М.: Медицина, 1999.
5. Ухина Т.В. ПОЛ в нормальной и патологически измененной коже / Т.В. Ухина, А.А. Кубанова и др. // Вестник дерматологии и венерологии. – 1994. – № 3. – С. 9-11.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг), калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг); *допоміжні речовини:* вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому.

Фармакокінетика. Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;
- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-4,5 мл/хв).

Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з

колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення.

Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короточасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до 25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакон скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науково-технологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН, Російська Федерація.

АДРЕСА

Російська Федерація, 191119, м. Санкт-Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

*Заступник директора Державного
фармакологічного центру МОЗ України, д.м.н.*

Т.А. Бухтіарова