

**ИММУНОСУПРЕССОР ТИМОДЕПРЕССИН В
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ.
МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ № ФС – 2008/222 ОТ 22 ОКТЯБРЯ
2008 ГОДА.**

ФГУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г. Екатеринбург

Представлена технология терапии больных прогрессирующими, затяжными и осложненными формами псориаза посредством назначения тимодепрессина дифференцированно в зависимости от остроты и тяжести клинических проявлений, стадии развития псориатического процесса, в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. Применение технологии способствует быстрому достижению клинического эффекта при отсутствии побочных проявлений, сокращении сроков лечения.

Медицинская технология предназначена для врачей-дерматовенерологов специализированных лечебно-профилактических учреждений, в том числе оказывающих высокотехнологичные виды медицинской помощи.

Заявитель: ЗАО «Центр « Пептос »

Авторы: вед. научн. сотр., д. м. н. Н.Н. Филимонкова, клин. ординатор И.А. Ян, мл. научн. сотр. К.А. Чуверова.

Рецензенты. Заведующий кафедрой кожных и венерических болезней педиатрического факультета РГМУ, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН Н.Г. Короткий, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ММА им. И.М. Сеченова Н.Г. Кочергин.

Введение

Проблема терапии больных псориатической болезнью остается одной из наиболее актуальных в современной дерматологии, несмотря на значительное число исследовательских работ и появление новых лекарственных средств [1-3, 6-12]. Обзор современной литературы, посвященной хроническому дерматозу псориазу, свидетельствует о неуточненной этиологии и отсутствии целостного представления о патогенезе заболевания. В настоящее время псориаз рассматривается как хроническое мультифакториальное заболевание с преимущественным поражением кожи, ведущим аутоиммунным компонентом в иммунопатогенезе. Псориаз – иммунологически ассоциированное заболевание, с выраженным увеличением эпидермальной пролиферации, неполным дифференцированием эпидермоцитов, сосудистыми изменениями и наличием смешанного инфильтрата из воспалительных и иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и сосочковом слое дермы. Идентификация специфических для псориаза иммунных механизмов открывает широкие возможности для разработки новой, эффективной и индивидуальной специфической терапии. Аутоиммунные механизмы развития патологического кожного процесса являются определяющими при псориазе, что является обоснованием применения иммунотропной терапии больных псориазом. Коррекция аутоиммунных расстройств предусматривает в первую очередь применение иммуносупрессивных препаратов, и иногда - иммуномодуляторов.

В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России № 320 от 07.05.2007 г. “Об оказании во II-IV кварталах 2007 г. высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета в федеральных

медицинских учреждениях и в медицинских учреждениях, находящихся в ведении субъектов Российской организации и муниципальных образований ” в перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи больным псориазом включено поликомпонентное лечение с назначением иммуносупрессивных средств. Лечение иммунных нарушений в дерматологической практике требует применения комплекса патогенетических мероприятий, предусматривающих активное воздействие на иммунную систему в зависимости от нарушений в том или ином ее звене. Поскольку эти нарушения на различных этапах развития патологического процесса могут быть неодинаковыми, назначение иммунотерапии предусматривает дифференцированный выбор иммунокорригирующих средств, адекватный конкретным клиническим проявлениям, течению заболевания, учитывающий сдвиги в иммунном статусе, а по своей направленности оказывающий соответствующий иммуностимулирующий либо иммуносупрессивный эффект. Широкая распространенность заболевания с поражением лиц различного возраста, многообразие клинических проявлений, обилие средств терапии и схем их назначения, нередко не обеспечивающих ожидаемый эффект, диктуют необходимость разработки более четких, обоснованных схем их назначения. При этом следует учитывать стадию развития псориазического процесса, остроту патофизиологических и клинических его проявлений, анамнестические данные о переносимости различных видов и средств терапии, их совместимость с другими методами терапии, последовательность потенцирующего действия, приводящего к выраженному терапевтическому эффекту при отсутствии побочных проявлений и сокращении сроков лечения.

Одним из ведущих методов в комплексной терапии тяжелых форм псориаза является иммуносупрессия, осуществляемая, главным образом, назначением кортикостероидных гормонов, циклоспорина А, цитостатических иммунодепрессантов, а также комбинации этих методов в сочетании с наружными средствами [2,3,6,8-12]. Препараты, угнетающие функцию Т-лимфоцитов, действуют преимущественно на активируемые Т-клетки, подавляют высвобождение лимфокинов и тем самым сдерживают иммунозависимые патологические процессы.

К таким препаратам относится отечественный иммуносупрессор Тимодепрессин, который представляет собой синтетический пептид, состоящий из D-аминокислот (глутаминовой кислоты и триптофана), соединенных g-пептидной связью. Тимодепрессин оказывает иммунодепрессивное действие, ингибирует реакции гуморального и клеточного иммунитета. Препарат обратимо снижает общее количество лимфоцитов в периферической крови, вызывает пропорциональное снижение, как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, подавляет колониюобразование и вступление стволовых клеток-предшественников кроветворения в S-фазу.

Существенная роль в комплексной терапии больных псориазом принадлежит наружному медикаментозному лечению. Способность производных витамина D воздействовать на процессы пролиферации, дифференциации эпителиоцитов обусловила их применение в комбинированной и топической монотерапии больных псориазом. Кальципотриол – синтетический аналог наиболее активного метаболита природного витамина Д3, на основе которого был разработан препарат Дайвонекс. В результате сочетания кальципотриола – действующего начала препарата Дайвонекс и ГК бетаметазона дипропионата, для терапии больных псориазом был предложен новый препарат наружного действия Дайвобет (мазь) [6,8,10-12]. В связи с этим препарат включен в предложенный комплекс терапии больных псориазом.

Задачей данной медицинской технологии является повышение терапевтической эффективности применения иммуносупрессора Тимодепрессина при наиболее острых, торпидных к лечению, тяжелых, осложненных формах псориаза (эритродермия, экссудативный, каплевидный), предотвращение побочных эффектов, удлинение сроков ремиссии.

Показания к использованию медицинской технологии.

Данная медицинская технология показана в терапии вульгарных и осложненных форм псориаза, включая наиболее тяжелые клинические варианты псориазического процесса.

Критерии назначения иммуноотропных препаратов – тяжёлое, затяжное или непрерывно-рецидивирующее течение псориазического процесса, торпидность к терапии, наличие иммунологических показаний к иммуномодулирующей терапии, как в прогрессирующей, так и стационарной стадии.

Псориаз включен в общие показания к назначению Тимодепрессина.

Противопоказания к использованию медицинской технологии.

- индивидуальная непереносимость препарата
- беременность
- неконтролируемая артериальная гипертония
- инфекционные заболевания в острой фазе

Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

При выполнении данной медицинской технологии использовались следующие препараты: преднизолон раствор, амп. по 30,0 мг-1,0 мл (№012433/01-2000, Gedeon Richter, Венгрия); тимодепрессин раствор для в/м введения (№ PN001624/02 – срок действия подтвержден до 21.08.2008, ЗАО» Центр «Пептос»); тимодепрессин капли назальные (ЗАО» Центр

«Пептос»); 2% - 5% салициловая мазь (№64/228/112, ICN Полифарм, Россия); дайвобет (кальципотриол/бетаметазон) мазь (№015586/01, 07.05.2004 г. Nycomed, Норвегия).

Все используемые лекарственные средства и методы разрешены к применению в медицинской практике в установленном порядке и серийно выпускаются.

Описание медицинской технологии.

До проведения терапии тимодепрессином в течение 3-5 дней (в зависимости от клинической формы псориаза) назначается дезинтоксикационно-гормональная и наружная гормональная терапия. При прогрессирующей форме тимодепрессин вводится в виде монотерапии по схеме: в/м инъекции по 1,0 мл в течение 7 дней, 2 дня перерыв, затем по 1,0 мл в/м в течение 7 дней ежедневно и последующие 7 дней в качестве поддерживающей и профилактической терапии интраназально по 1 мл капле в каждый носовой ход, перерыв 2 дня и повторение интраназального курса.

При затяжных торпидных формах псориаза – в/м инъекции 1 раз в день по 2 мл в течение 7 дней, 2 дня перерыв, последующие 7 дней в/м инъекции 1 раз в день по 1 мл, затем интраназально по 2 мл капле в каждый носовой ход 10 дней.

При осложненной форме (эритродермия, каплевидный и экссудативный псориаз) – в/м инъекции 1 раз в день по 2 мл в течение 14 дней, затем 14 дней интраназально по 2 мл капле в каждый носовой ход.

Длительность лечения определена тем, что применение препарата менее 10 дней не позволяет достичь стойкого терапевтического эффекта, применение 2 курсов по 1-2 мл в/м с последующей интраназальной терапией позволяет достигнуть стойкого терапевтического эффекта, что подтверждается клиническими и лабораторными данными.

Суточная доза определена клинической формой, характером течения псориаза, сроками достижения терапевтического эффекта, отсутствием побочных реакций на препарат.

Способ лечения больных прогрессирующими, затяжными и осложненными формами псориаза, включающий назначение иммуносупрессора тимодепрессина отличается назначением тимодепрессина, согласно различным клиническим формам и характеру течения псориаза.

Наружная терапия осуществляется мазью Дайвобет (кальципотриол/бетаметазон), наиболее эффективным современным наружным препаратом, 1-кратно в сутки в течение 7-10-14 дней, достаточных для достижения клинического эффекта.

Для стационарной стадии псориаза характерно снижение остроты воспалительной реакции и преобладание выраженной инфильтрации и гиперкератоза. При преобладании стойкого гиперкератоза в очагах псориаза предварительно назначается в течение 2-3-х дней 2-кратно в сутки 2-5% салициловая мазь с активным отшелушивающим и мягким противовоспалительным действием, затем мазь Дайвобет по указанной схеме.

Данный метод использовали в лечении больных различными стадиями вульгарного псориаза, с псориатической эритродермией, экссудативными, пустулезными формами псориатического процесса.

При назначении Тимодепрессина следует учитывать характер кожных проявлений и их локализацию, стадию патологического процесса и длительность курсового лечения с целью оптимизации его клинического эффекта.

Данная медицинская технология в виде предложенных схем назначения терапии Тимодепрессином больных псориазом с различными клиническими проявлениями и на разных стадиях развития заболевания легко воспроизводима, доступна и осуществима в амбулаторных условиях.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения.

Побочных явлений, осложнений в процессе проводимой терапии не отмечалось.

Эффективность использования медицинской технологии.

Разработанные схемы назначения Тимодепрессина были применены в терапии 48 больных соответственно клиническим формам и характеру течения псориатического процесса.

Клиническая ремиссия была достигнута у 24,2% пациентов с торпидным течением псориатического процесса, псориатической эритродермией, в остальных случаях отмечалось значительное улучшение.

Оценивая клиническую эффективность комплексной терапии с включением препарата Тимодепрессин, следует отметить явную положительную динамику псориатического процесса в группе на 6 – 7 -й день терапии в виде уменьшения гиперемии, инфильтрации в 76,0% и шелушения – в 73,3% случаев. Указанная клиническая эффективность

данного препарата подтверждается динамикой индекса PASI. До начала терапии средний индекс PASI был равен 24,5 балла, через неделю терапии снизился до 18,4 балла, через 2 недели – до 13,1 балла с последующим регрессом процесса у всех пациентов.

Клиническая эффективность терапии больных псориазом препаратом Тимодепрессин также подтверждается сокращением койко-дней с колебанием от 18 до 23 койко-дней.

Переносимость препарата была удовлетворительной. Побочных эффектов и отрицательной динамики показателей общего анализа крови, мочи, биохимических, иммунологических показателей в период терапии не было отмечено.

Иммунологические характеристики эффективности комплексной терапии больных псориазом с применением иммуносупрессора Тимодепрессина также отразили эффект проведенной терапии. До проведения иммуностропной терапии у больных было определено достоверное повышение относительного и абсолютного количества CD19+ лимфоцитов, тенденция к повышению относительного содержания CD16+ лимфоцитов. Отмечалось достоверное повышение концентрации IgA и общего IgE в сыворотке крови по сравнению с региональными нормативными значениями. В активный период процесса для больных псориазом было характерно достоверное повышение числа нейтрофилов, обладающих фагоцитарной активностью, в тестах спонтанного фагоцитоза повышенная функциональная активность фагоцитарных нейтрофилов, что характеризует активность процесса, напряжённость фагоцитарных реакций, достоверное снижение фагоцитарной активности в стимулированных тестах по сравнению с нормативными значениями.

Анализ динамики показателей иммунограммы пациентов, получивших курс Тимодепрессина, позволил отметить достоверное снижение общего числа лейкоцитов, но в пределах нормативных значений, достоверное повышение абсолютного числа лимфоцитов, снижение в сторону нормативных значений уровня секреторного IgA и IgE. После лечения отмечено достоверное снижение абсолютного числа спонтанно фагоцитирующих нейтрофилов, ранее повышенных. В тестах стимулированного фагоцитоза на прежнем уровне сохранялась фагоцитарная активность нейтрофилов, в отличие от состояния до лечения, когда функциональная активность нейтрофилов снижалась в ответ на стимуляцию.

Положительный эффект действия препарата Тимодепрессин подтверждался клинической динамикой процесса и положительным влиянием на параметры иммунного ответа, на функциональную активность иммунокомпетентных клеток с их стабилизацией и уменьшением разброса иммунных показателей.

Рецидивов заболевания при диспансерном наблюдении пациентов в течение 8-9 месяцев не отмечено.

Предлагаемый способ терапии позволяет проводить лечение больных наиболее тяжелыми и торпидными формами псориаза как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, с явным клиническим эффектом, подтверждаемым клиническими и иммунологическими показателями, предотвращая осложнения, сокращая сроки пребывания больных в стационаре и увеличивая сроки ремиссии по сравнению с существующими методами лечения.

Основные принципы рационального применения иммуносупрессора Тимодепрессина в терапии больных псориазом:

- комплексная терапия (симптоматическая, этиологическая, патогенетическая);
- до начала иммулотропной терапии требуется элиминация триггерных факторов, снижение степени эндогенной интоксикации с помощью сорбционной терапии;
- назначение препарата в оптимальных дозах и по установленным схемам введения;
- характер коррекции определяется конкретной целью - иммуносупрессия;
- необходимо установить характер и степень выраженности иммунных нарушений у конкретного больного до назначения иммулотропных препаратов;
- применение терапии Тимодепсином в период выраженных клинических изменений эффективнее, чем в стадию ремиссии;
- при многократном введении Тимодепрессина возрастает выраженность эффекта

Таким образом, приведенные примеры клинической эффективности назначения современного иммуносупрессора Тимодепрессина в терапии больных псориазом, подтверждают, что данная медицинская технология терапии больных псориазом эффективна, легко воспроизводима, доступна и осуществима в амбулаторных условиях.

Алгоритм назначения иммуносупрессора имодепрессина (ТД) в терапии псориаза.



Литература

1. Кунгуров Н.В., Филимонкова Н.Н., Тузанкина И.А. Псориатическая болезнь. – Екатеринбург, 2002. – 193 с.
2. Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения. Руководство для врачей, издательство Политехника, Санкт-Петербург, 2001.-249 с.
3. Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Абулаева А.Э. Терапевтические возможности тимодепрессина у больных псориазом и механизмы их лечебного действия //Вест. Дерматол. Венерол.-2002.-№ 4.- С. 58-60.
4. Милевская С.Г., Суколин Г.И., Куклин В.Т., Торбина О.В. Псориатический артрит. – Казань, 1997. – 83 с.
5. Мирошник О.А., Редькин Ю.В. Иммуномодуляторы в России. Справочник. Омск, 2004.- 343 с.
6. Мордовцев В.Н., Мушет Г.В., Альбанова В.И. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение. // Кишинёв: Штиинца. - 1991. – 186 с.
- 7.Скрипкин Ю.К., Чистякова И.А. Современные методы лечения псориаза //Съезд дерматовенерологов Респ. Казахстан; 1-й: Тез. докл. (Алма-аты, 12-13 сент. 1996). - Алматы. - 1996. - С.139-140.
8. Суворова К.Н., Корсунская И.М., Путинцев А.Ю. Некоторые особенности комплексной терапии тяжелых форм псориаза//Российский журнал кожных и венерических болезней.-№ 6.-2002.-С. 31-32.
9. . Уджуху В.Ю., Исаева Т.А., Молочков В.А. Клиническая эффективность комплексного лечения тимодепрессином и деринатом больных псориазом //Клиническая дерматология и венерология.-2004.-№1.- С.53-55.
- 10.Giannetti A., Coppini M., Baggio A. A new stable association of calcipotriol and betamethasone dipropionate for the topical treatment of psoriasis: a clinical experience //Dermatol. Exp. – 2005. - № 7. – p. 53-59.
11. Guilhou J.- J. Immunopathogenesis of Psoriasis: News in an Old Concept // Dermatology. – 1998. – 197. – P. 310-312.
- 12.van de Kerkof P. C. M., Wasel N., Kragballe K., Cambazard F., Murray S. A two- compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity //Dermatology. – 2005. – 210, p. 294-299.