



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **113604**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 06876	(72) Винахідник(и): Тяжка Олександра Василівна (UA), Сельська Зоряна Володимирівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.06.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2017	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2017, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ, БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ У ДІТЕЙ

(57) Реферат:

Спосіб корекції лікування atopічного дерматиту, бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей шляхом застосування інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів. Крім цього додатково призначають препарат холекальциферол.

UA 113604 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме педіатрії, дитячої алергології, і може бути використана для корекції лікування atopічного дерматиту, бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей з недостатнім рівнем 25(OH)D в сироватці крові.

У 2013 році в місті Варшава за участю багатьох науковців з різних країн світу були прийняті рекомендовані дози застосування препаратів вітаміну D для жителів Центральної Європи. Згідно з запропонованими рекомендаціями для загальної популяції населення необхідний прийом препаратів вітаміну D цілорічно, окрім літніх місяців. Особливої уваги потребують пацієнти з захворюваннями, при яких організм більш схильний до розвитку гіповітамінозу D, таким хворим необхідно застосовувати підвищені дози препарату вітаміну D, що в подальшому буде сприяти полегшенню перебігу захворювання. До вище вказаних хворих належать пацієнти з atopічним дерматитом, бронхіальною астмою та алергічним ринітом [1].

На сьогодні вважається, що єдиним індикатором забезпеченості вітаміном D організму є визначення рівня метаболіту 25(OH)D в сироватці крові [2]. Доведено, що дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D в сироватці крові нижче 50 нмоль/л або нижче 20 нг/мл, недостатність вітаміну D діагностується при рівнях 25(OH)D між 50-75 нмоль/л або 21-30 нг/мл; концентрація 25(OH)D від 75 до 150 нмоль/л або 31-85 нг/мл вважається в межах норми [3].

У 1933 році atopічний дерматит, бронхіальна астма та алергічний риніт були об'єднані під назвою "atopічна тріада", що свідчило про єдність механізмів розвитку. Згодом між цими захворюваннями був доведений патофізіологічний зв'язок, який полягає у тому, що розвиток сенсibiliзації дихальних шляхів з формуванням бронхіальної астми та алергічного риніту відбувається через епікутанні алергени. Процес розширення кількості причинних алергенів зі зміною спектру сенсibiliзації та "шокового органу" одержав назву "atopічного маршу" [4]. За даними численних досліджень atopічний дерматит найчастіше починається на першому році життя, пік розвитку бронхіальної астми припадає на 5-6 років, а алергічного риніту на препубертатний і пубертатний періоди [5]. У пацієнтів зустрічаються поєднані форми алергічних захворювань - одночасно клінічно себе проявляють бронхіальна астма та atopічний дерматит чи бронхіальна астма і алергічний риніт.

Вважається, що розвиток цих захворювань розпочинається при підвищенні чутливості імунної системи організму до алергену. В основі механізму розвитку алергічних реакцій лежить взаємодія антигену з антитілами (реакція гіперчутливості) (Г.Н. Драник, 2010). Встановлено, що відмінність імунної відповіді по atopічному та неatopічному типах визначається функцією Т-клітинних популяцій (засідання європейського імунологічного суспільства, м. Орхус, 1995 р.). Популяція клітин пам'яті при стимуляції антигеном може направляти Т-клітинну відповідь організму по Th1 або Th2 шляху. Другий тип імунної відповіді спостерігається при наявності atopії. Клітини Th2 типу виробляють інтерлейкіни - ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13, які відіграють ключову роль у розвитку алергічного запалення, забезпечуючи перемикання синтезу імуноглобулінів В-лімфоцитами на ІgE, який зв'язується з алергенами на поверхні базофілів та тучних клітин, що призводить до вивільнення ними медіаторів і, як результат, виникнення гострих проявів алергічних реакцій із залученням клітин запалення та порушення функції шокового органу.

При лікуванні пацієнтів з atopічним дерматитом, бронхіальною астмою та алергічним ринітом застосовується терапія в період загострення захворювання та ремісії хвороби (базисна терапія). Групами препаратів, які використовуються як лікувальні засоби в період загострення та ремісії алергічних захворювань, що впливають на патогенез хвороби, є гормони кори надниркових залоз, антагоністи лейкотрієнових рецепторів та стабілізатори мембран тучних клітин.

Як базисну терапію бронхіальної астми застосовують інгаляційні глюкокортикостероїди (флютиказон пропіонат), а для лікування алергічного риніту глюкокортикостероїди застосовуються інтраназально (мометазон, беклометазон, флютиказон), при atopічному дерматиті застосовуються мазі і креми з глюкокортикостероїдами (мометазон фуруат). В період загострення у лікуванні алергічних захворювань застосовують системні глюкокортикостероїди (дексаметазон). Дeksаметазон, флютиказон, мометазон, беклометазон сприяють затримці вивільнення медіаторів запалення; зменшують накопичення запального ексудату в вогнищі запалення внаслідок попередження крайового накопичення нейтрофілів, це в свою чергу зменшує продукцію лімфокінів, пригнічує міграцію макрофагів, що сприяє зменшенню швидкості процесів інфільтрації і грануляції. При виникненні реакції гіперчутливості негайного типу дексаметазон, флютиказон, мометазон, беклометазон пригнічують розвиток вивільнення із тучних клітин медіаторів, які відповідають за запалення і пригнічення синтезу арахідонової кислоти.

Антагоніст лейкотрієнових рецепторів (монтелукаст) виступає, як блокатор цистеїнолових лейкотрієнових рецепторів CysLT1 (лейкотрієнів C4, D4, E4) - медіатори хронічного

персистуючого запалення, які підтримують гіперреактивність бронхів при БА, попереджує надмірне утворення секрету в бронхах, набряк слизової оболонки дихальних шляхів.

Механізм дії препарату з групи стабілізаторів мембран тучних клітин - кетотифену зумовлює пригнічення вивільнення біологічно активних речовин гладкими клітинами та базофілами (гістаміну, лейкотрієну), пригнічення сенсibiliзації еозинофільних гранулоцитів цитокінами, блокуючи їх міграцію у вогнище запалення. Препарат стримує гіперреактивність дихальних шляхів, яка зумовлена активацією тромбоцитів під впливом фактора активації тромбоцитів (ФАТ) або гпергенів. Кетотифен інгібує фосфодієстеразу, підвищує рівень ЦАМФ у клітинах, зумовлює неконкурентну блокаду H1-гістамінових рецепторів, ефективно попереджує бронхоспазм, зменшує потребу у застосуванні кортикостероїдів та бронходилататорів.

Найближчим аналогом способу, що заявляється, є застосування інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів при лікуванні алергічних захворювань у дітей.

Недоліками застосування препаратів даної групи є виникнення побічних ефектів при тривалому застосуванні: кандидоз слизових, зниження функції кори наднирників, остеопороз, затримка росту у дітей, синдром Кушинга або кушингоїдні ознаки та дуже рідко глаукома і катаракта [5].

Зважаючи на імуномодуючу дію глюкокортикостероїдів, як варіант лікувальних заходів при atopічному дерматиті, бронхіальній астмі та алергічному риніті, де ці препарати призначаються тривалим курсом, доцільним є застосування препарату, який би посилював протизапальну терапію при лікуванні алергічних захворювань у дітей.

Задача корисної моделі полягає у посиленні протизапальної терапії в період загострення та ремісії atopічного дерматиту, бронхіальної астми і алергічного риніту та підвищенні ефективності лікування цих захворювань, шляхом застосування препарату холекальциферолу.

Технічний результат, що досягається з використанням способу за корисною моделлю, що заявляється, полягає в доповненні дії глюкокортикостероїдів шляхом впливу холекальциферолу на імунні процеси в організмі.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі корекції імунних процесів у дітей з atopічним дерматитом, бронхіальною астмою та алергічним ринітом, який передбачає використання місцевих та системних глюкокортикостероїдів, згідно з корисною моделлю, передбачено цілорічне призначення препарату холекальциферолу, окрім літніх місяців, за різних режимів дозування в комплексі з цими препаратами в залежності від періоду захворювання (загострення чи ремісія) та виявленого вихідного рівня 25(OH)D в сироватці хворих дітей.

Відмінною особливістю способу, що заявляється, є те, що холекальциферол має імуномодуючі властивості, що проявляється в активації фагоцитозу і антигенної здатності моноцит/макрофагів, регуляції синтезу імуноглобулінів активованими лімфоцитами, регуляції проліферації активних В- і Т-лімфоцитів, також холекальциферол впливає на проліферацію, диференціацію та функціональну активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду, які знаходяться на різних стадіях дозрівання.

Ці властивості дозволяють впливати на різні ланки виникнення алергічного запалення - від пускових механізмів до кінцевих ефектів, що дозволяє дітям з atopічним дерматитом, бронхіальною астмою та алергічним ринітом при лікуванні місцевими та системними глюкокортикостероїдами посилити протизапальний ефект в період загострення та ремісії хвороби та підвищити ефективність лікувальних заходів при даній патології у дітей.

Спосіб здійснюють наступним чином: дітям з діагностованим atopічним дерматитом або бронхіальною астмою чи алергічними ринітом або з поєднаною формою захворювання та визначеним гіповітамінозом D призначають препарат холекальциферолу цілорічно за різних режимів дозування в залежності від періоду захворювання.

Приклад конкретного виконання запропонованого способу:

Хлопчик Б., 10 років (амбулаторна картка №143), який знаходиться на диспансерному спостереженні у алерголога з приводу бронхіальної астми та atopічного дерматиту, звернувся з приводу чергового загострення бронхіальної астми. При вивченні анамнезу було встановлено, що з 6 місяців після введення соку мати відзначала висипання на шкірі, у 8 місяців було поставлено діагноз atopічного дерматиту. З трьох років дитина хворіє на часті обструктивні бронхіти, у 6 років був поставлений діагноз бронхіальної астми. Загострення бронхіальної астми бувають 10-12 разів на рік, вони тривають протягом 2-3-ох тижнів, провокуючий фактор - захворюваність на ГРВІ, підвищена вологість, тютюновий дим; причинні фактори - пір'яний пух, домашній пил, цвітіння амброзії, пух тополі. Як базисне лікування використовується фліксотид інгаляційно у дозі 125 мг двічі на день, при загостренні використовувався дексаметазон дозою 4 мг на добу протягом 3 днів. В період загострення atopічного дерматиту пацієнт відзначає

сильний свербіж на згинальних поверхнях ліктьових, колінних суглобів та зоні декольте, у лікуванні використовується мометазон фураат на уражені ділянки тонким шаром 1 раз на добу.

Об'єктивні дані: шкіра блідо-рожева, суха, на згинальних поверхнях ліктьових та колінних суглобів спостерігаються лінійні розчухи, фолікулярний кератоз та ліхніфекація. Слизові оболонки блідо-рожеві, чисті. Зів чистий, спокійний. Відзначається участь допоміжних м'язів в акті дихання, бочкоподібна грудна клітка. Перкуторно на всій поверхні звук коробковий, аускультативно дихання жорстке, вологі великоміхурцеві і середньоміхурцеві хрипи та сухі свистячі хрипи. Тони серця чисті, звучні, ритмічні. З боку травної, сечовидільної та нервової системи патологічних симптомів не виявлено.

Хлопчику було визначено рівень 25(OH)D в сироватці крові, який становив 15,67 нг/мл. Холекальциферол було призначено курсом 2000 МО протягом двох місяців, в період загострення захворювання препарат вітаміну D входив до комплексної терапії, у період ремісії цей вітамін призначався разом з базисною терапією. Після цієї терапії гідроксикальциферол визначався в сироватці крові та дорівнював 24,89 нг/мл. Застосування холекальциферолу припинено на період весняно-літньої пори, після цього знову було визначено рівень 25(OH)D в сироватці крові у дитини, він становив 25,01 нг/мл. Хлопчику знову продовжили терапію холекальциферолом в підвищених дозах - 4000 МО в період ремісії захворювання та 5000 МО в період загострення захворювання, курс прийому вітаміну D тривав два місяці. Після цього рівень вітаміну 25(OH)D в сироватці крові становив 41,67 нг/мл. В подальшому дитині було рекомендовано прийом холекальциферолу цілорічно, окрім літніх місяців, дозою 1000 МО щодня, а в період загострення підвищувати дозу до 2000 МО щодня протягом усього загострення. Хворий під нашим спостереженням перебував протягом 2 років.

При проведенні оцінки клінічного перебігу бронхіальної астми у дитини відмічено зменшення епізодів загострення захворювання протягом року (до лікування - 10-12 разів, після лікування - 5-7 разів), спостерігалось зменшення загострень захворювання, які потребували госпіталізації протягом року (до лікування - 5-6 разів, після лікування - 1-2 рази), а також зменшувалась кількість нічних приступів протягом місяця (до лікування - 3-4 рази, після лікування - 1-2 рази), зменшувалась тривалість загострення захворювання (до лікування - 14-21 днів, після лікування - 8-10 днів). Водночас із полегшенням перебігу основного захворювання також відмічалось покращення загального стану хворого, що проявлялось у підвищенні фізичної та розумової активності, зменшенні проявів швидкої втомлюваності та слабкості, зменшенні епізодів головного болю та головокружіння, покращенні апетиту та сну. При оцінці клінічного перебігу atopічного дерматиту спостерігалось зменшення ділянок пошкодженої шкіри під час загострення захворювання, швидке відновлення шкірних покривів у період реконвалесценції, зменшення кількості вторинних елементів та сухості шкіри. При оцінці динаміки клінічних проявів за індексом SCORAD встановлено, що середнє значення цього індексу до застосування препарату вітаміну D₃ у комплексній терапії відповідало 67 балам, а після - 43 балам.

Джерела інформації:

1. Pludovski P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pludovski, E. Karczmarewicz, M. Bayer[et al] // Endokrynologia Polska.-2013. - Vol. 64 (4). - P. 319-327

2. Norman AW. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin / AW. Norman, BJ. Frankel, AM Held, GM Grodsky // Science, -1980. - Vol. 209 (4458). - P. 823-825.

3. Hoick M. F. Evalution, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab.-2011.- Vol. 96, №7. - P. 1911-1923.

4. Охотникова Е.Н. Алергический "марш": связь поколений и эскалация аллергии у детей (лекция) / Е.Н. Охотникова // Современная педиатрия.-2008. - Том. 21. - № 4. - С. 190-197.

5. Ласиця О. Л. Алергологія дитячого віку: Навчальний посібник / О.Л. Ласиця, Т.С. Ласиця, С.М. Недельська - К.: Книга-плюс. - 2004. - 367 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб корекції лікування atopічного дерматиту, бронхіальної астми та алергічного риніту у дітей шляхом застосування інгаляційних та системних глюкокортикостероїдів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають препарат холекальциферол.

Комп'ютерна верстка М. Мацело

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