



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43945 (13) U
(51) МПК (2009)
A61P 7/00
A61K 38/05

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ ЗАГОСТРЕНЬ У ХВОРИХ НА СПАДКОВИЙ АНГІОНЕВРОТИЧНИЙ НАБРЯК

1

2

(21) u200903214

(22) 03.04.2009

(24) 10.09.2009

(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) ЗАБОЛОТНИЙ ДМИТРО ІЛІЧ, МЕЛЬНИКОВ
ОЛЕГ ФЕОДОСІЙОВИЧ, ЗАБРОДСЬКА ЛЮДМИЛА
ВАЛЕРІЙВНА, КИЗИМ ОЛЕКСАНДРА ЙОСИПІВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ОТОЛА-
РИНГОЛОГІЇ ІМ. ПРОФ. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА
АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб профілактики виникнення загострень у

хворих на спадковий ангіоневротичний набряк шляхом перорального застосування лікарського препарату антифібринолітичної дії (єАКК), який відрізняється тим, що до лікування визначають вміст інгібітора С₁ естерази, і в разі, коли його рівень становить 25 % від норми і вище, призначають препарат в малих дозах - 200-400 мг на добу протягом тривалого часу, від 6 міс до 3 років і далі під контролем імунобіохімічних показників крові.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до клінічної імунології, алергології, оториноларингології, педіатрії та терапії, може бути використана для профілактики загострень у категорії хворих зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН), коли вміст інгібітора С₁ естерази у сироватці крові становить 25% від норми і вище.

Існує дві основні форми ангіоневротичного набряку: природжена, або спадкова, та набута.

Спадкова форма характеризується мігруючими набряками, які швидко минають, але часто повторюються. До патологічного процесу також залучається шлунково-кишковий тракт, що проявляється епізодами абдомінального болю спазматичного характеру. При спадковій формі ангіоневротичного набряку спостерігається кількісний дефіцит інгібітора естерази першого компонента комплексу, що визначається методом нефелометрії. Ангіоневротичний набряк, спричинений дефіцитом інгібітора С₁ естерази, як правило, є результатом його генетичного дефекту, що передається за аутосомно-домінантним типом.

Ангіоневротичний набряк, який пов'язаний з дефіцитом або зниженням функціональної активності інгібітора С₁ естерази першого компонента комплексу, може призвести до погрожуючого життю набряку гортані. Термін «комплемент» означає багатоконпонентну систему білків, які у деяких випадках перетворюються на активний протеолітичний комплекс із різними фізіологічними властивостями. У більш рідких випадках при лока-

лізації набряку на обличчі в процес можуть залучатися менінгеальні оболонки з проявом менінгеальних симптомів (ригідність потиличних м'язів, різка цефалгія, блювання, іноді судоми), під час ураження лабіринтної системи розвивається синдром Мен'єра, що проявляється запамороченням, нудотою, блюванням. Всі ці симптоми можуть зустрічатися як одночасно, так і окремо. При атиповому перебігу набряк може бути відсутній, також можливі ізольовані абдоміналії, характерними є поліартралгії. В дуже рідких випадках зустрічається епілептичний напад, уртикарні висипання, шкірна пурпура, феномен Рейно.

У зв'язку з важливим фізіологічним значенням інгібітора С₁ естерази робляться спроби застосовувати препарати цього білка для замісної терапії хворим САН.

В Україні концентрат інгібітора С₁ естерази не виробляється і препарати іноземного виробництва не закуповуються, тому хворим переливають свіжозаморожену плазму, що є небезпечним з точки зору інфекції, які передаються через кров.

Пацієнти, що мають самі незначні прояви набряку горла, повинні звертатися за негайним лікуванням для забезпечення вільної прохідності верхніх дихальних шляхів.

Відомий спосіб лікування САН препаратом "Даназол". "Даназол" відноситься до слабких андрогенів. Найбільш поширені скарги пацієнтів, що приймають "Даназол", виникають через їх залишкову гормональну активність і включають підви-

UA (19)
43945 (11)
U (13)

щення ваги, мінімальні симптоми вірилізації, порушення менструального циклу [1]. Крім гормонального ефекту, у пацієнтів на САН, що приймають "Даназол", спостерігається поліглобулінемія і незначне підвищення холестеролу і кров'яного тиску. Недоліки при довготривалому лікуванні андрогенами - це їх здатність стимулювати доброякісну і злоякісну неоплазію печінки [2, 3]. Призначення андрогенів у більшості випадків протипоказано дітям і вагітним жінкам.

Медичний досвід підтверджує, що кортикостероїдні, антигістамінні засоби та епінефрини не ефективні при ангіоневротичному набряку, викликаному дефіцитом інгібітора C_1 естерази.

Найближчим до способу є спосіб профілактики і лікування САН антифібринолітиками, зокрема ϵ -амінокапроною кислотою (ϵ АКК), яка призначається перорально. ϵ АКК є інгібітором плазміну - ферменту, який здатний опосередковано утворювати вазоактивні пептиди шляхом активації прекалікреїну - попередника калікреїну, ферменту, відповідального за ангіоневротичний набряк [4].

Відомо, що профілактичне лікування призначають, часто не враховуючи показники інгібітора C_1 естерази, основного інгібітора активності калікреїну, що призводить до підвищення ризику побічних ефектів у пацієнтів САН.

Головні побічні ефекти (біль у м'язах, слабкість) мали місце при підвищенні добової дози більше 20г, але зникали після відміни препарату або зниження добової дози [5, 6].

В основу корисної моделі покладено завдання розробити такий спосіб профілактики виникнення загострень у хворих на спадковий ангіоневротичний набряк, який би за рахунок проведеної терапії, спрямованої на інактивацію ферменту, причетного

до ангіоневротичного набряку, давав змогу попередити виникнення загострень захворювання, уникнути негативного впливу лікування, та суттєво покращити якість життя хворих. Поставлена задача вирішується тим, що в способі профілактики виникнення загострень у хворих на спадковий ангіоневротичний набряк шляхом перорального застосування лікарського препарату антифібринолітичної дії (ϵ АКК), згідно з корисною моделлю, до лікування визначають вміст інгібітора C_1 естерази, і в разі коли його рівень становить 25% від норми і вище, призначають препарат в малих дозах - 200-400мг на добу протягом тривалого часу, від 6 міс до 3 років і далі під контролем імунобіохімічних показників крові.

Таким чином, застосування ϵ АКК можна пояснити її здатністю інактивувати процес перетворення плазміногену на плазмін, внаслідок чого гальмується і утворення калікреїну, який сприяє утворенню вазоактивних пептидів, зокрема брадікініну, який є одним із медіаторів запалення і відповідає за виникнення набряків і больового синдрому.

Згідно з одержаними результатами, клінічне покращення стану хворих на САН під впливом проведеної терапії ϵ АКК, що супроводжується зниженням активності калікреїну, до того ж підвищенням рівня α_2M - ще одного інгібітор калікреїна, і зменшенням коефіцієнту калікреїн/ α_2M , що свідчить про значну інактивацію кініноутворюючого ферменту, який причетний до ангіоневротичного набряку.

Дані щодо ефективності лікування хворих на САН за допомогою ϵ АКК наведено в таблиці.

Таблиця

Біохімічні показники в сироватці крові хворих на САН до і після лікування ϵ АКК.

Групи досліджуваних	Активність калікреїну, нмоль п-НА/(хв-мл)	Вміст α_2M , г/л	Коефіцієнт калікреїн/ α_2M , умов.од
До лікування	235,0 \pm 33,0	1,50 \pm 0,10	163,0 \pm 29,4
Після лікування ϵ АКК	152,0 \pm 9,8 P<0,05	1,80 \pm 0,06 P<0,05	93,0 \pm 8,9 P<0,05

Примітка. P - вірогідності різниці між показниками у хворих до і після лікування ϵ АКК.

Приклад:

Пацієнтка Г. (25 років) страждає на набряки з 14р. По материнській лінії подібних набряків не відмічається, а батько помер, коли пацієнтка була зовсім маленькою, зв'язок з його родичами загублено. Набряки провокуються травмами, навіть незначними (тісне взуття), ГРВІ, хірургічними маніпуляціями.

Набряки рук і ніг, обличчя і геніталій, а також болі у животі повторювались, у середньому, 6 разів на рік; підсилювались протягом декількох годин, але не більше доби та через 48-72 годин зменшувались.

У 1996р пацієнтка госпіталізована в хірургічне відділення з діагнозом: "Гострий живіт", проведена

апендектомія. У 2000р. - прооперована з приводу кісти яєчника. Після перенесеної в 2002р. травми голови набряки підсилились і стали частіше виникати на обличчі, трансформуючись у набряк гортані.

Протягом останніх 2-х років пацієнтка приймала преднізолон - 8мг/добу (2 таб), але не відмічала полегшення стану. Пацієнткою представлена виписка з реанімаційного і терапевтичного відділень Коломийської ЦРЛ за 05.05р, де було встановлено діагноз: «Рецидивуюча ангіоневротична реакція по типу набряку Квінке. Гострий алергійний ларингіт». Проведено лікування: адреналін, еуфілін, супрастин, преднізолон, амінокапронова кислота, дексаметазон, фурсемід, тавегіл, кетотифен. Ком-

плексне обстеження, проведене в умовах ЦРЛ, у тому числі імунологічне, крім хронічного холециститу, що ймовірно пов'язане з тривалим прийомом преднізолону, не виявило яких-небудь відхилень у стані здоров'я.

Алергологічне обстеження: шкірні тести з побутовими, пиловими, харчовими алергенами від'ємні, IgE - 21,8 IU/ml (>100 IU/ml норма).

Анамнез хвороби, зв'язок з травмою, негативний ефект від застосованої кортикостероїдної терапії дозволили припустити спадковий ангіоневротичний набряк і пацієнтка була обстежена на вміст компонентів комплемента, інгібітора C₁ естерази, активності калікреїну, α_2 -макроглобуліну у сироватці крові. Результати імунологічного обстеження: C3 - 0,2г/л (норма - 0,7-1,8г/л), C4 - 0,05г/л (норма - 0,15-0,4г/л) (C3, C4 - компоненти системи комплементу); інгібітор C₁ естерази - 25% (норма - 66-166%, порівняно з контрольним зразком за даними лабораторії TECHNOSCHOM, Vienna, керівництво по визначенню функціональної активності інгібітора C₁ естерази компонента комплементу), активність калікреїну - 240нмоль, вміст α_2 M - 1,45г/л, що підтверджує діагноз САН.

Зважаючи на молодий вік пацієнтки, позитивний ефект від введення «АКК в ЦРЛ за місцем проживання, ми вирішили не призначати даназол. Хворій був призначений профілактичний курс «АКК per os протягом 6 міс в дозі 1,5г двічі на добу під контролем імунологічних і біохімічних показників крові з подальшим зниженням дози до 500мг/доб.,

що дозволило не тільки зменшити частоту приступів, але й підвищити якість життя пацієнтки. Таблетований преднізолон було відмінено.

Література:

1. Bork, K., Pitton, M., Harten, P., Koch, P. Hepatocellular adenomas in patients taking danazol for hereditary angioedema // *Lancet* 353 (1999), 1066-1067.
2. Bork, K., Schneiders, V. Danazol-induced hepatocellular adenoma in patients with hereditary angioedema // *J Hepatol* 36 (5) 2002, P.349-354.
3. Cugno, M., Hack, C.E., de Boer, J.P., Eerenberg, A.J.M., Agostoni, A., Cicardi, M. Generation of plasmin during acute attacks of hereditary angioedema // *J Lab Clin Med* 121 (1993), P.38-43.
4. Cugno, M., Cicardi, M., Battasso, B., Coppola, R., Paonessa, R., Mannucci, P.M. Activation on the Coagulation Cascade in C1-Inhibitor Deficiencies // *Blood* 89 (1997), P. 3213-3218.
5. Donaldson V.H., Mitchell B.H., Everson B., Ratnoff O.D. Interaction of C1-Inhibitors From Normal Persons and Patients With Type II Hereditary Angioneurotic Edema With Purified Activated Hageman Factor (Factor XIIa) *Blood* 75 (1990), P.911-921.
6. Agostoni A., Cicardi M. Hereditary and Acquired C1-Inhibitor Deficiency: Biological and Clinical Characteristics in 235 Patients // *Medicine* 71 (1992), P.206-215.