



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71524

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ З ВРОДЖЕНОЮ ЦИТОМЕГАЛІЄЮ

1

2

(21) 20031213393

(22) 31.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Гиря Олена Максимівна

(73) ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ, Гиря Олена Максимівна(57) Спосіб лікування дітей першого року життя з
вродженою цитомегалією шляхом призначення

посиндромної терапії, тималіну та ацикловіру в/в в добовій дозі 5-10мг/кг 3 рази на добу протягом 7-10 днів, який відрізняється тим, що з п'ятої доби додатково призначають вальтрекс ентерально по 250мг на добу, а з 8-10 доби дозу підвищують до 500мг і продовжують терапію до 3-6 місяців.

Велика розповсюдженість цитомегалії в загальній популяції населення України, соціальні, екологічні особливості стали причиною збільшення кількості новонароджених, вражених патологією цієї етіології у зв'язку з внутрішньоутробним інфікуванням, Втягнення в патологічний процес при вродженій цитомегалії головного мозку у вигляді в'яло перебігаючого, важко діагностуемого енцефаліту, пояснює велику частоту випадків недостатньої ефективності реабілітаційних заходів у дітей з перинатальною патологією ЦНС.

Відомий спосіб терапії вродженої цитомегалії, який полягає в призначенні противірусного препарату ацикловіру для ентерального призначення в дозі 25-40мг/кг ваги на добу, імуномодуляторів [Чешик С.Г., Мартинова К.А., Штикунова Є.В. Лекарственная терапия цитомегаловирусной инфекции //Кремлевская медицина, клинический вестник. -1998.- №7-8. -С.20-24.].

Спільними суттєвими ознаками аналога і винаходу, що заявляється, є такі:

- призначення противірусного препарату ацикловіру в/в в дозі 5-10мг/кг на добу на 3 введення на протязі 7-10 днів;

- призначення препарату загрудинної залози тималіну. Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що тривале призначення ацикловіру у дітей першого року життя у високих дозах приводить

до розвитку тяжких токсичних ускладнень (панцитопенії, порушення ниркової фільтрації, токсичного враження печінки та центральної нервової системи).

Найбільш близьким за технічною сутністю та результатом, що досягається є спосіб, який полягає в призначенні дитині базисної терапії, яка включає противірусний препарат ацикловір в добовій дозі із розрахунку 5-10мг/кг в 3 прийоми, препарат загрудинної залози тималін, посиндромну терапію за індивідуальними показаннями [Ходак Л.А. Цитомегаловірусна інфекція у дітей // Харьковский медицинский журнал. -1997.-№1.-С.44-46.].

Спільними суттєвими ознаками прототипу і винаходу, що заявляється, є такі:

- призначення противірусного препарату;
- введення препарату загрудинної залози;
- проведення посиндромної терапії.

Цей спосіб є недостатньо ефективним, тому що потребує для введення противірусного препарату тривалого постійного венозного доступу, що в свою чергу може привести до виникнення тромбофлебиту та інфікування.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу лікування дітей першого року життя з вродженою цитомегалією шляхом призначення додатково інших противірусних препа-

(13) A

(11) 71524

(19) UA

ратів, які можна приймати протягом тривалого часу ентерально, що забезпечить підвищення селективності лікування, зменшення частоти рецидивів захворювання та виникнення ускладнень.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі, який включає призначення хворому внутрішньовенного введення ацикловіру в добовій дозі 5-10мг/кг 3 рази на добу протягом 7-10 днів, новим є те, що з п'ятої доби додатково призначають вальтрекс ентерально по 250мг. З 8-11 доби від початку лікування, після відміни ацикловіру призначається доза 500мг на добу в 2 прийоми протягом 3-6 місяців.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю ознак, що заявляються, та технічним результатом полягає у такому. Вальтрекс містить ацикловір у вигляді валінового ефіру, що суттєво підвищує його біодоступність, таким чином і можливість успішного проведення пероральної протигерпетичної терапії. Після перорального прийому під дією фермента валацикловір-гідролази 99% абсорбованого валацикловіра перетворюється в ацикловір. Останній в інфікованих вірусами герпеса клітинах під дією вірусної гімідінкінази фосфорілюється, перетворюючись в трифосфат ацикловіра, який має максимальну протівірусну активність. В результаті його проникнення в ланцюг вірусної ДНК, яка синтезується для нових вірусів, формується дефективна вірусна ДНК, що приводить до подавлення реплікації нових поколінь вірусів. Цей препарат здійснює специфічну інгібіруючу дію на цитомегаловірус. Вальтрекс - пропрепарат ацикловіра, неактивна форма якого в процесі метаболізму в організмі хворого перетворюється в активну. Основна перевага вальтрекса над ацикловіром - його висока біологічна доступність, і як наслідок, більш висока клінічна ефективність. При імунodefіцитному стані, який в свою чергу розвивається у дітей з вродженою цитомегалією, відмічається зменшення чутливості до ацикловіру. З цією метою використовували тималін, який здійснює імунomodulatory дію та підвищує неспецифічну резистентність організму.

Використання запропонованого комплексу дозволяє швидше нормалізувати стан пацієнта: відсутність лихоманки, анемії, тромбоцитопенії, проявів міокардиту, нефриту, гепатиту та енцефаліту, судомного синдрому, покращення нейросонографічної картини. При наявності у хворого на вроджену цитомегалію гепатиту, тромбоцитопенії покращення стану та даних біохімічного дослідження спостерігається вже після закінчення першого курсу лікування.

Позитивний ефект вказаного способу лікування вродженої цитомегалії полягає у регресії клінічних ознак патологічного процесу, прогресивному зменшенні кількості патологічних змін на нейросонограмі: встановлення малюнку та структури мозку, зменшення ветрікуломегалії та інших ознак гідроцефально-гіпертензійного синдрому, а також відновленні Т-лімфоцитів, нормалізації коефіцієнту супресії, рівня Ig M та Ig G і зниженні титра специфічних антитіл класу G та відсутності специфічних антитіл класу M.

Спосіб здійснюється таким чином.

На фоні традиційного комплексу терапії вродженої цитомегалії, який включає призначення хворому внутрішньовенне введення ацикловіру в добовій дозі 5-10мг/кг 3 рази на добу протягом 7-10 днів, з п'ятої доби підключають вальтрекс ентерально в половинній добовій дозі - 250мг. Повна доза вальтрекса - 500мг призначається в 2 прийоми з 8-11 доби від початку лікування, після відміни ацикловіру.

Приклад.

Хворий Ф., (історія хвороби №4758), 5міс. 9 днів, був госпіталізований до відділення патології дітей раннього віку зі скаргами матері на петехіальні висипи на обличчі, тулубі, верхніх та нижніх кінцівках, долонях та ступнях, неспокій. Висипи з'явилися у віці п'яти місяців трьох днів, а наступної доби з'явилися крововиливи на слизовій оболонці порожнини рота, повіках, гомілках.

Хлопчик народився від першої вагітності, друга половина якої була з загрозою викидня. На шостому місяці вагітності у зв'язку з анемією матері проводилися гемотрансфузії. Тяжкість стану на день обстеження обумовлена інтоксикацією та неврологічною симптоматикою. Голова гідроцефальної форми, велике джерельце 2,5×3,0см, виражений симптом Грефе. Тонус м'язів підвищений в нижніх кінцівках. В гемограмі:

Nb	66г/л
Er	2,8×10 ⁹ /л
тромбоцити	32×10 ¹² /л
лейкоцити	5,7×10 ¹² /л
п.н.	2%
с.н.	38%
лімфоцити	52%
еозінофіли	3%
ШЗЕ	2мм/год
Білірубін загальний	8,5мкмоль/л
тимоловий показник	5,8
АлАТ	1,2ммоль/л
АсАТ	0,6ммоль/л

Нейросонографія: дані за внутрішню гідроцефалію, перенесений субепідемальний крововилив. Дані ImmunoComb CMV: антиCMV Ig класу G антитіла зареєстровані титрі >20 Од/мл (N-1 Од/мл), антиCMV Ig M антитіла визначалися в діагностичному титрі. Клінічний діагноз: вроджена цитомегаловірусна інфекція з переважним враженням кісткового мозку (тромбоцитопенія), шлопастична анемія, в'ялоперебігаючий енцефаліт, гідроцефалія, гепатит. Призначена посиндромна терапія, яка складалася з преднізолону, діакарбу, панангіну, пірацетаму, інфузійної терапії. Але значної клінічної динаміки ми не спостерігали. У зв'язку з цим було призначено препарат етіотропної дії ацикловір, в добовій дозі 10мг/кг в/в на 3 введення продовж десяти днів, з п'ятої доби від початку етіотропної терапії було призначено вальтрекс у половинній дозі - 250мг на добу, а з 11 доби - у повній дозі 500мг на добу в 2 прийоми. Одночасно з призначенням протівірусної терапії хворий отримував тималін із розрахунку 1мг/кг в/м 1 раз на добу. Посиндромна терапія продовжувалася. На 14 добу від початку етіотропної терапії клінічні прояви тромбоцитопенії зникли. Рівень тромбоцитів зріс до 128×10¹²/л. Нормалізувалися показники АлАТ, АсАТ. При проведенні

контрольного серологічного обстеження встановлено зниження вмісту антиЦМВ Ig класу G до 10 ОД/мл, дані НСГ вказували на зменшення проявів гідроцефалії.

Цей приклад наявне свідчить про ефективність комплексної терапії, яка включає препарати протигерпетичної групи (ацикловір в/в протягом 10 діб та вальтрексу перорально), препарат за-

грудинної залози (тималін протягом 10 днів) та індивідуальну посиндромну терапію. Це дозволило уникнути розвитку ускладнень з нагоди тривалої катетеризації центральних судин та швидкого поліпшення загального стану дитини, підвищення рівня тромбоцитів, зупинення наростання гідроцефалії та гепатиту.