



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **50193** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ФОРМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КРОПИВНИЦІ У ДІТЕЙ

1

2

(21) u200913129

(22) 16.12.2009

(24) 25.05.2010

(46) 25.05.2010, Бюл.№ 10, 2010 р.

(72) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ДОВ-
ГИЙ ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ(73) ЛОСКУТОВА ІРИНА ВОЛОДИМИРІВНА, ДОВ-
ГИЙ ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ(57) 1. Спосіб лікування генералізованої форми
медикаментозної кропивниці у дітей, що включає

введення глюкокортикоїдів, антигістамінних засобів
та детоксикуючих препаратів, проведення плаз-
моферезу, який **відрізняється** тим, що додатково
хворим призначають антиоксидант реамберин.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що ре-
амберин вводять для заповнення дефіциту об'єму
циркулюючої крові при плазмоферезі по 100-200
мл через день, всього 3-5 процедур.

Корисна модель відноситься до галузі меди-
цини, а саме до способів лікування тяжких форм
алергічної патології.

Актуальність проблеми корисної моделі пов'я-
зана зі зростаючим потоком нових медикаментів
та збільшення кількості побічної дії на лікарські
засоби ускладнень у процесі лікування. Серед
різноманіття побічної дії лікарських препаратів на
організм людини значне місце займають реакції, в
основі патогенетичних механізмів яких знаходять-
ся специфічні (алергічні) прояви медикаментозної
гіперчутливості. Гострі алергічні реакції, зокрема
генералізована форма медикаментозної кропив-
ниці (МК) займають особливе місце, тому що від-
мічаються тяжкістю клінічних проявів, часто супро-
воджуються незворотними поліорганными
ушкодженнями й можуть приводити до летального
виходу. Тяжкість захворювання при генералізова-
ній формі МК визначається пізньою фазою алергі-
чного запалення з виходом активних кисневих ме-
таболітів, лізосомальних ферментів, що володіють
міцним ушкоджуючим потенціалом, і у свою чергу
потенціює синдром ендогенної інтоксикації (Голи-
ков П.П., Николаева Н.Ю. Оксид азота и перекисне
окисление липидов как факторы эндогенной ин-
токсикации при неотложных состояниях // Патологи-
ческая физиология и экспериментальная терапия.
- 2000. - № 2. - С. 6-8). Тому розробка раціональ-
ного способу лікування генералізованої форми МК
у дітей є важливим для клінічної практики.

Існує спосіб лікування генералізованої форми
МК у дітей шляхом призначення стероїдних гор-
монів, антигістамінних засобів та детоксикації, із
внутрішньовенним введенням хворим сольових

розчинів (Горячкина Л.А. Современные антигис-
таминные препараты в лечении аллергических за-
болеваний // Российский медицинский журнал -
2001. - №4. - С. 945-949). Однак при цьому способі
лікування не забезпечує зменшення синдрому
ендогенної інтоксикації і протизапального ефекту,
тому хвороба довго триває та нерідко рецидивує.

Тому був розроблений новий спосіб лікування
генералізованої форми МК у дітей шляхом додат-
кового застосування дискретного плазмоферезу
(Казначеева Л.Ф., Рычкова Н.А., Мананкин Н.А. К
вопросу о показаниях к экстракорпоральных мето-
дам неотложной терапии острого токсико-
аллергических реакций // Аллергология. - 2002. -
№ 2. - С.31-33). Цей спосіб найбільш ефективний з
існуючих, і тому обраний в якості найближчого
аналога. Він забезпечує позитивний ефект ліку-
вання. Однак у хворих із генералізованою формою
МК все ж таки ефективність існуючого способу-
прототипу недостатня; в таких випадках захворю-
вання характеризується тривалим перебігом - по-
рушення мікроциркуляторного русла із ушкоджен-
ням ендотелію судин, що нерідко приводило до
розвитку рецидиву алергічного захворювання. То-
му потрібне подальше удосконалення існуючого
способу лікування генералізованої форми МК у
дітей.

Задачею корисної моделі було підвищення
ефективності та скорочення термінів лікування
генералізованої форми МК у дітей шляхом замі-
ною введення хворим для заповнення дефіциту
об'єму циркулюючої крові нового препарату реам-
берину, який володіє детоксикуючими, антигіпок-

(19) **UA** (11) **50193** (13) **U**

сичними, антиоксидантними та антигістамінними властивостями.

Реамберин містить сіль бурштинової кислоти (сукцинат натрію) та показаний при лікуванні хворих із вираженою ендогенною інтоксикацією і поліорганною недостатністю.

Наша пропозиція до введення хворим дітям на генералізовану форму МК реамберину базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, яка заключається в тому, що введення реамберину суттєво зменшується ризик виникнення рецидивів у дітей рецидиву МК, причому препарат володіє регуляторною дією на показники перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та посилює дію ферментативної ланки системи антиокислюваного захисту (АОЗ).

Заявлений спосіб використовують таким чином. Хворим дітям з генералізованою формою МК призначають антигістамінні препарати та детоксикуючу терапію (внутрішньовенне введення 300-800мл ізотонічного розчину NaCl), з подальшим проведенням шіазмоферезу - проводять катетеризацію підключичної вени і забирають 100-200мл крові, в якості консерванту застосовували гепарин в дозі 1-2 одиниці на 1мл крові. Реамберином в тому же об'ємі (100-200мл) заповнювали дефіцит циркулюючої крові. Всього проведено 3-5 процедур через день.

При розробці корисної моделі для оцінки ефективності заявленого способу лікування генералі-

зованої форми МК у дітей було обстежено дві групи пацієнтів. Перша група включала 38 хворих на АД (20 хлопчиків і 18 дівчаток); друга група - 36 хворих на АД (19 хлопчиків і 27 дівчаток) віком від 5 до 14 років. Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю хворих та строком госпіталізації.

Хворі першої групи одержували лікування генералізованої форми МК у дітей згідно до відомого способу-прототипу, хворі другої групи - згідно до заявленого способу.

Клінічний перебіг МК в обох групах був одним типом - еритематозний висип знаходився на тлі гіперемірованої з набряками шкіри. Поряд зі шкіряним синдромом спостерігалися пухирі розміром від 2-3мм до 1см, рожевого кольору. Елементи висипу локалізувалися на обличчі, грудях та животі одночасно, що дало змогу виставити діагноз генералізованої кропивниці. Всі обстежені хворі скаржилися на свербіж, причому у більшості хворих обох груп - нестерпний. Клінічна симптоматика МК розвинулася переважно протягом першої доби від початку прийому медикаментів, частіше це були антибактеріальні та жарознижуючі засоби.

Проведення динамічного спостереження дозволило встановити, що використання заявленого способу лікування генералізованої форми МК сприяє позитивному впливу на клінічні ознаки захворювання (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та існуючого способів лікування на клінічний перебіг генералізованої форми МК ($M \pm m$)

Клінічні показники	Обстежені хворі		P
	заявлений спосіб (n=36)	існуючий спосіб (n=38)	
Шкіряний синдром (тривалість збереження діб):			
- набряк шкіри	5,6±0,25	8,8±0,3	<0,05
- гіперемія уражених ділянок	5,9±0,22	9,6±0,25	<0,05
- пухирі	2,0±0,3	5,2±0,35	<0,05
- свербіж	7,9±0,35	10,1±0,38	<0,01
Синдром ендогенної інтоксикації (тривалість збереження діб):			
- гіпертермія	1,7±0,3	4,0±0,4	<0,05
- головний біль	2,8±0,25	4,7±0,3	<0,05
- загальна слабкість	4,8±0,5	6,2±0,7	<0,05
- артралгія	4,6±0,3	8,1±0,35	<0,05
- зниження апетиту	3,3±0,25	5,7±0,28	<0,05
- частота розвитку рецидиву (абс/%)	$\frac{1}{2,8 \pm 0,2}$	$\frac{5}{13,9 \pm 0,8}$	<0,01
- частота розвитку ускладнень (абс/%)	0	$\frac{2}{5,3 \pm 1,1}$	

Примітка: в чисельнику - абсолютні значення, в знаменнику - відносні (у %).

Дійсно, у хворих з генералізованою формою МК першої групи, яка лікувалася згідно до заявленого способу, відмічалася скорочення тривалості симптомів шкіряного синдрому кропивниці, а саме набряку шкіри - у середньому 3,2±0,12 діб, гіперемії уражених ділянок - на 3,7±0,13 діб, пухирі зни-

кали на 3,2±0,3 днів раніше, а свербіж - на 2,2±0,15 днів. Водночас у пацієнтів з генералізованою МК значно раніше зникали прояви ендогенної інтоксикації: гіпертермії - у середньому на 2,3±0,12 діб, головного болю - на 1,9±0,16 днів, загальної слабкості - на 1,4±0,12 доби, артралгії -

на $3,5 \pm 0,2$ доби, зниження апетиту - на $2,4 \pm 0,2$ доби ($P < 0,05$). Встановлено також, що частота рецидиву захворювання в першій групі скорочувалася відносно групи, яка лікувалася існуючим способом-прототипом в 5 разів. Ускладнень генералізованої форми МК у вигляді гнійничкових елементів у місцях розчосу у хворих першої групи не зареєстровано, тоді як в другій групі - у 2 дітей (таблиця 1).

Таким чином, використання заявленого способу лікування генералізованої форми МК у дітей обумовлює прискорення одужання хворих та зменшення частоти розвитку ускладнень, у зв'язку з

чим скорочується загальна тривалість лікування хворих у середньому на $6,5 \pm 0,2$ ліжко-дня ($P < 0,01$). Це обумовлює умовний економічний ефект біля 185 грн. на 1 хворого.

Для більш детального патогенетичного обґрунтування заявленого способу нами було досліджено низка додаткових біохімічних показників, а саме концентрація продуктів ПОЛ - малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК) в крові та активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) - каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД). Отримані дані узагальнені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив заявленого та існуючого способу лікування на показники ПОЛ і АОЗ ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Обстежені хворі		P
	заявлений спосіб (n=68)	існуючий спосіб (n=60)	
МДА, мкмоль/л	$9,6 \pm 0,3$ $3,9 \pm 0,2$	$9,5 \pm 0,25$ $6,2 \pm 0,18$	$>0,1$ $<0,05$
ДК, мкмоль/л	$18,5 \pm 0,8$ $7,2 \pm 0,3$	$19,0 \pm 0,9$ $10,9 \pm 0,2$	$>0,1$ $<0,05$
КТ, МОмг/Нб	283 ± 8 342 ± 8	276 ± 9 292 ± 7	$>0,1$ $<0,05$
СОД, МОмг/Нб	$16,2 \pm 0,9$ $27,5 \pm 0,8$	$16,8 \pm 0,8$ $18,9 \pm 0,7$	$>0,1$ $<0,01$
Коефіцієнт Ф	$477,6 \pm 12$ $2411,5 \pm 23$	488 ± 13 890 ± 18	$>0,1$ $<0,01$

Примітка: у чисельнику показники до лікування, у знаменнику - на 7-10-ту добу від початку лікування.

З таблиці 3 видно, що використання заявленого способу лікування хворих на генералізовану форму МК позитивно впливає на вивчені біохімічні показники. До початку лікування в обох групах обстежених хворих на ГТАГ мало місце суттєве підвищення показників ПОЛ - МДА та ДК, та пригнічення активності ферментів системи АОЗ - КТ та СОД. У зв'язку з цим інтегральний показник Ф = $(КТ \times СОД) / МДА$, був знижений в першій групі в 6,4 рази, та в другій групі в 6,3 рази. Отже, у обстежених хворих на генералізовану форму МК у дітей відмічалось значне пригнічення активності системи АОЗ з одночасним суттєвим підвищенням пероксидації ліпідів біомембран.

Повторне обстеження хворих після завершення лікування (на 10-ту добу від його початку) дозволило відмітити, що в першій групі, яка отримувала лікування згідно із заявленим способом, відмічається суттєве зниження показників ПОЛ - МДА та ДК з одночасним підвищенням активності ферментів системи АОЗ - КТ та СОД. У зв'язку з цим інтегральний показник Ф в групі хворих, які отримували лікування згідно з запропонованим способом, підвищився у середньому в 5 разів відносно вихідного рівня. В той же час в другій групі, яка отримувала лікування за допомогою існуючого способу - найближчого аналога, позитивні зміни вивчених показників були значно менш. Так, інтегральний коефіцієнт Ф в другій групі до 10 доби

лікування підвищився тільки у 1,8 рази відносно вихідного рівня та був у 3,4 рази нижче показника норми та у 2,7 рази нижче аналогічного коефіцієнту в першій групі.

Отже, отримані дані свідчать про суттєві переваги запропонованого способу в патогенетичному плані, оскільки він сприяє нормалізації показників системи АОЗ та обумовлює зниження активності ПОЛ, що позитивно впливає на стан біомембран гепатоцитів та їхню функціональну активність.

Таким чином, запропонований спосіб лікування хворих на тяжку форму ЕП є патогенетично обґрунтованим, ефективним, має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу і тому може бути рекомендований для використання в клінічній практиці.

Вищенаведені дані можуть бути підкріплені наступними клінічними прикладами.

Хворий Д., 6 років. Надійшов до реанімаційного відділення обласної дитячої клінічної лікарні на другу добу захворювання - на шкірі кінцівок та тулуба заявився висип; хворого турбував свербіж та паління шкіри у місці висипу. Дитина була збудженою. З анамнезу відомо, що напередодні у дитини піднялася температура тіла до $39,0^\circ\text{C}$, рінорея, біль у горлі при ковтанні. Мати дала прийняти дитині парацетамол, а через 4 години у дитини заявився висип на руках. Вранці дитина скаржилася на свербіж тіла і утруднено дихання, а на тулубі і кінцівках відмічалися пухири і набряк шкіри. Брига-

дою швидкої допомоги дитина доставлена до реанімаційного відділення для госпіталізації.

При об'єктивному обстеженні: загальний стан тяжкий. Шкірні покриви на кінцівках, тулубі та обличчі гіпереміровані, з висипом папульозного характеру, на дотик шкіра суха, відмічається набряк

Загальний аналіз крові: Ер. $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 121г/л, КП - 0,9, Л. - $6,1 \cdot 10^9/л$: е. -1%, п. - 3%, с - 56%, л. - 19%, м. - 4%. ШОЕ - 10мм/год. Загальний аналіз сечі: без особливостей, цукор та білок не виявлено.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок - 76г/л, альбумін - 58%, α_1 глобуліни - 10%, α_2 глобуліни - 9%, β глобуліни - 13%, γ глобуліни - 10%, А/Г - 1,38; МДА - 6,7ммоль/л, ДК - 9,8ммоль/л, КТ - 302МО/мг Hb, СОД - 21,8МО/мг Hb; інтегральний індекс Ф - 982,6.

Як видно з результатів біохімічного обстеження, проведених в гострий період захворювання, у хворого Д. мало місце підвищення концентрації ДК в 1,6 разів та кінцевих метаболітів (МДА) майже удвічі; в той же час відмічалось зниження активності ферментів системи АОЗ - КТ в 1,1 рази і СОД в - 1,3 рази. За рахунок дисбалансу між показниками ПОЛ і активністю ферментів АОЗ встановлено зниження інтегрального індексу Ф майже утричі.

Призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме детоксикуюча терапія (внутрішньовенне введення 200мл ізотонічного розчину NaCl), а також антигістамінні препарати - супрастин внутрішньовенно по 2,0 струйно 2 рази на день, одноразово вводили р 30мг преднізолону внутрішньовенно крапельно на 200мл ізотонічного розчину NaCl. На другий день лікування призначено плазмаферез, при якому заповнення об'єму циркулюючої крові проводили 200мл реамберину. Всього проведено 3 процедури через день.

Клінічний нагляд за хворим дозволив встановити, що під впливом заявленого способу лікування самопочуття та загальний стан хворого суттєво покращився, знизилася температура тіла, зменшилася виразність інших симптомів ендогенної інтоксикації. Тривалість пропасниці склала 2 доби, збереження загальної слабкості - 5 діб, головного болю та зниження апетиту - 3 доби. Свербіж зник на третю добу (після першої процедури плазмаферезу) У цілому наприкінці першого тижня лікування хворого його загальний стан та самопочуття були задовільними. Ускладнення патологічного процесу були відсутні.

Повторне дослідження загального аналізу крові: Ер. $4,4 \cdot 10^{12}/л$, Hb - 129г/л, КП - 0,9, Л. - $8,1 \cdot 10^9/л$: е. - 1%, п. - 5%, с - 67%, л. - 21%, м. - 6%. ШОЕ - 10мм/год. Загальний аналіз сечі: без особливостей, цукор та білок не виявлено.

Біохімічне дослідження крові: загальний білок - 82г/л, альбумін - 58%, α_1 глобуліни - 10%, α_2 глобуліни - 9%, β глобуліни - 13%, γ глобуліни - 10%, А/Г - 1,38; МДА - 4,0ммоль/л, ДК - 7,5ммоль/л, КТ - 359МО/мг Hb, СОД - 29,1МО/мг Hb; інтегральний індекс Ф - 2611,7.

Диспансерний нагляд протягом 1 року після виписки із стаціонару дозволив встановити ефективність заявленого способу лікування, відсутність ускладнень та повного одужання хворого.

Таким чином, заявлений спосіб лікування генералізованої форми МК у дітей має суттєві переваги щодо існуючого способу - прототипу. Заявлений спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню одужання хворих та зменшенню частоти розвитку ускладнень. Тому він може бути рекомендований для використання в умовах лікувально-профілактичних закладів, поперед всього - реанімаційних та алергологічних відділеннях лікарень.