



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111524** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

A61K 31/00

A61P 7/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 05559	(72) Винахідник(и): Годованець Юлія Дмитрівна (UA), Бабінцева Анастасія Генадіївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.05.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.11.2016	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.11.2016, Бюл.№ 21	

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ З ТЯЖКОЮ ПЕРИНАТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією шляхом проведення терапевтичних заходів, які спрямовані на попередження аденозин-індукованої преренальної вазоконстрикції. У комплексі лікування призначають препарат групи метилксантинів, діючою речовиною якого є теофілін, у дозі 3 мг/кг після попереднього розведення з 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10, внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин у перші 60 хвилин життя після стабілізації життєво важливих функцій організму.

UA 111524 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до неонатології, педіатрії та дитячої нефрології, та може бути використана для профілактики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з тяжкою перинатальною патологією, що надасть змогу попередити аденозин-індуковану ренальну вазоконстрикцію, покращити становлення ниркових функцій та процесів загальної постнатальної адаптації критично хворих дітей, а також зменшити рівні захворюваності та смертності пацієнтів даної категорії у ранньому неонатальному періоді.

Новонароджені діти з тяжкою перинатальною патологією характеризуються значною частотою розвитку полісистемних пошкоджень, у тому числі гострого пошкодження нирок (ГПН), універсальною патогенетичною основою яких є гіпоксія [Jetton J.G. Update on acute kidney injury in the neonate /J.G. Jetton, D.J. Askenazi //Curr. Opin. Pediatr. - 2012. - № 24. - P. 191-196]. Киснева недостатність спричинює накопичення значної кількості активного метаболіту аденозину, який утворюється внаслідок розпаду аденозинтрифосфату або аденозиндифосфату. Аденозин належить до числа вазоактивних молекул, які мають дилатуючу дію щодо більшості судин, у тому числі й мезентеріальних, але одночасно викликає аденозин-тригерну прегломерулярну вазоконстрикцію з обмеженням ниркового кровообігу та є посередником зворотного тубуло-гломерулярного ефекту (tubulo-glomerular feedback) [Jiang-Fan Chen Adenosine receptors as drug targets-what are the challenges? /Jiang-Fan Chen, Holger K. Eltzschig, Bertil B. Fredholm //Nat. Rev. Drug. Discov. - 2013. - Vol. 12(4). - P. 265-286].

Аденозин-індукована ренальна вазоконстрикція може бути попереджена застосуванням антагоністів аденозинових рецепторів-метилксантинів, зокрема теофіліну. Ренопротекторний ефект останнього пов'язаний як з блокуванням аденозинових рецепторів, так і наявністю подібних властивостей до вазопресину, що зумовлює інгібіцію фосфодіестерази. Застосування теофіліну призводить до підвищення натрійурезу за рахунок пригнічення реабсорбції натрію у проксимальних канальцях шляхом блокування A_1 -аденозинових рецепторів та інгібування функції котранспорту Na^+/HCO_3^- внаслідок збільшення внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату [Osswald H. Methylxanthines and the Kidney /H. Osswald, J. Schnermann //Handb. Exp. Pharmacol. - 2011. - Vol. 200. - P. 391-412].

У неонатальній практиці застосування препаратів групи метилксантинів (кофеїну цитрату, еуфіліну та теофіліну) рекомендовано недоношеним новонародженим з метою профілактики приступів апное, що регламентовано національним клінічним протоколом [Наказ МОЗ України № 484 "Про затвердження клінічного Протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами" [Електронний ресурс] /Міністерство охорони здоров'я України. - 2008. - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=8371>]. Результати дослідження ефективності використання препаратів метилксантинів з метою профілактики ГПН у неонатальній когорті пацієнтів свідчать про позитивні зміни рівня погодинного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, зменшення сироваткових рівнів креатиніну й азоту сечовини та сечового рівню β_2 -мікроглобуліну [A1-Wassia H. Prophylactic theophylline for the prevention of severe renal dysfunction in term and post-term neonates with perinatal asphyxia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials /H. Al-Wassia, B. Alshaikh, R. Sauve //J Perinatol. - 2013. - Vol. 33(4). - P. 271-7]. Необхідно відмітити, що дослідження різняться за характеристиками клінічних груп, вибором препарату, дозами та часом їх призначення.

Аналогом корисної моделі є спосіб профілактики ГПН у новонароджених дітей, які народилися у стані тяжкої асфіксії [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group /KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury //Kidney Int Suppl. - 2012. - Vol. 2. - P. 1-126], в якому застосовують однократне введення теофіліну новонародженим, які народилися у стані асфіксії тяжкого ступеня.

Недоліком аналога-способу є те, що він не містить рекомендації щодо дози препарату та часу його введення, а також не визначає тактику ведення пацієнтів, які характеризуються відносно задовільним перебігом періоду гострої постнатальної адаптації та високою оцінкою за шкалою Апгар, але стан яких погіршується впродовж першої години життя за рахунок поглиблення соматичної та неврологічної симптоматики.

Найближчим аналогом корисної моделі є спосіб лікування новонароджених дітей, які народилися у стані асфіксії та/або мають клініко-параклінічні прояви тяжкої перинатальної патології (Наказ МОЗ України № 225 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги з початкової, реанімаційної і післяреанімаційної допомоги новонародженим в Україні" [Електронний ресурс] [Міністерство охорони здоров'я України. - 2014. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn/20140328_0225.html], в якому проводять заходи первинної реанімаційної та постреанімаційної допомоги новонародженим дітям, попередження аденозин-індукованої преренальної вазоконстрикції, у тому числі стабілізації гемодинаміки, адекватної вентиляційної підтримки, ентерального та

парентерального живлення, профілактики інфекційних ускладнень, протисудомної та антибіотикотерапії тощо.

Недоліком найближчого аналога-способу є відсутність рекомендацій щодо профілактики ГПН у новонароджених дітей з проявами перинатальної патології тяжкого ступеня.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб профілактики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією шляхом застосування у загальноприйнятому лікувальному комплексі препарату, основною діючою речовиною якого є теофілін, у дозі 3 мг/кг після попереднього розведення з 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10, внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин у перші 60 хвилин життя після стабілізації життєво важливих функцій організму.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі є застосування терапевтичних заходів, які спрямовані на попередження аденозин-індукованої преренальної вазоконстрикції, а саме: забезпечення адекватного водного та електролітного балансу, вентиляційної підтримки, ентерального та парентерального живлення, профілактику інфекційних ускладнень, у комплексі лікування новонароджених дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології.

Відмінними ознаками корисної моделі від найближчого аналога є те, що у комплексі лікування призначають препарат групи метилксантинів, діючою речовиною якого є теофілін, у дозі 3 мг/кг після попереднього розведення з 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10, внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин у перші 60 хвилин життя після стабілізації життєво важливих функцій організму.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: доношений новонароджений, перинатальна патологія, гостре пошкодження нирок, теофілін.

Теоретичні передумови використання корисної моделі.

Теофілін має бронхолітичну та спазмолітичну дії, які зумовлені здатністю блокувати аденозинові рецептори, неселективно інгібувати фермент фосфодієстеразу та підвищувати концентрацію циклічного аденозинмонофосфату у тканинах, пригнічувати транспортування іонів кальцію через "повільні" канали клітинних мембран і зменшувати його вихід із внутрішньоклітинних депо. Даний препарат також гальмує вивільнення з опасистих клітин медіаторів запалення, гальмує агрегацію тромбоцитів, підвищує стійкість еритроцитів до деформації, нормалізує мікроциркуляцію. Теофілін має стимулюючий вплив на центральну нервову та серцево-судинну системи, підвищує силу та частоту серцевих скорочень, збільшує коронарний кровотік, зменшує легеневий судинний опір. Помірний діуретичний ефект пов'язаний зі зниженням тону ренальних кровоносних судин та підвищенням ниркового кровотоку [Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Еуфіллін-Н 200 [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=762>].

Застосування у комплексі лікування теофіліну надасть змогу попередити аденозин-індуковану ренальну вазоконстрикцію, покращити процеси становлення ниркових функцій, а також зменшити рівні захворюваності та смертності пацієнтів даної категорії у ранньому неонатальному періоді, тривалість та вартість виходжування у неонатальних стаціонарах.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Доношеним новонародженим дітям з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології у комплексі загальноприйнятого лікування призначають препарат, основною діючою речовиною якого є теофілін, у дозі 3 мг/кг після попереднього розведення з 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10. Введення здійснюють внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин у перші 60 хвилин життя після стабілізації життєво важливих функцій організму.

Приклад використання запропонованого способу.

Було проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження 50 доношених новонароджених наприкінці 1-ої та 5-ої діб життя. Основну групу (I) склали 25 дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, у яких у складі основної терапії використано теофілін. Групу порівняння (II) склали 25 новонароджених з тяжкими порушеннями процесів постнатальної адаптації, які отримали загальноприйнятий комплекс лікування. За антропометричними показниками, гестаційним віком, тендерними ознаками, частотою та ступенем тяжкості соматичної патології, а також складом загальноприйнятого терапевтичного комплексу, групи спостереження достовірно не відрізнялися.

Результати проведеного дослідження показали, що застосування однократного внутрішньовенного введення теофіліну у дозі 3 мг/кг сприяє ефективній стимуляції діурезу, фізіологічним змінам балансу маси тіла, супроводжується зменшенням рівня креатиніну й сечовини, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та позитивними змінами ренальних доплерометричних характеристик. Так, рівень погодинного діурезу наприкінці першої доби життя у дітей I групи склав $2,7 \pm 0,12$ мл/кг/год., у дітей II групи - $1,9 \pm 0,06$ мл/кг/год. ($p < 0,05$);

другої доби життя - відповідно $3,1 \pm 0,15$ мл/кг/год. та $2,4 \pm 0,08$ мл/кг/год. ($p < 0,05$). Результати проведених досліджень біохімічного спектра сироватки крові у дітей груп спостереження представлені у наступній таблиці.

Таблиця

Показники біохімічного спектра крові дітей груп обстеження у динаміці спостереження, $M \pm m$

Показники	I група	(n=25)	II група (n=25)	
	1 доба	5 доба	1 доба	5 доба
Креатинін, мкмоль/л	$85,4 \pm 4,43$	$37,2 \pm 1,19^*$	$89,8 \pm 4,1$	$44,2 \pm 2,02^{*\Omega}$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$24,8 \pm 1,18$	$51,7 \pm 2,71^*$	$25,7 \pm 1,6$	$48,1 \pm 2,49^{*\Omega}$
Сечовина, ммоль/л	$3,72 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,12^*$	$4,0 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,15^{\#}$

Примітка. * - рівень значущості різниці показників I групи на 1 та 5 доби життя, $p < 0,05$; # - рівень значущості різниці показників II групи на 1 та 5 добах життя, $p < 0,05$; ^Ω - рівень значущості різниці показників I та II груп на 5 добі життя, $p < 0,05$.

5

Під час проведення клінічного спостереження за дітьми побічних ефектів та/або ускладнень при використанні теофіліну не відмічено.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно проводити профілактику гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених з тяжкою перинатальною патологією та надає змогу попередити аденозин-індуковану ренальну вазоконстрикцію, що сприяє становленню ниркових функцій та процесів загальної постнатальної адаптації критично хворих дітей, а також зменшенню рівнів захворюваності та смертності пацієнтів даної категорії у ранньому неонатальному періоді.

15

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб профілактики гострого пошкодження нирок у доношених новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією шляхом проведення терапевтичних заходів, які спрямовані на попередження аденозин-індукованої преренальної вазоконстрикції, який **відрізняється** тим, що у комплексі лікування призначають препарат групи метилксантинів, діючою речовиною якого є теофілін, у дозі 3 мг/кг після попереднього розведення з 0,9 % розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10, внутрішньовенно повільно протягом 5 хвилин у перші 60 хвилин життя після стабілізації життєво важливих функцій організму.

20

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601