



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88680

(13) U

(51) МПК

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ****(21)** Номер заявки: **u 2013 12719****(22)** Дата подання заявки: **31.10.2013****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.03.2014****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.03.2014, Бюл.№ 6****(72)** Винахідник(и):**Калюга Наталія Вікторівна (UA),
Чередник Олександр Вікторович (UA),
Чередник Дмитро Олександрович (UA)****(73)** Власник(и):**Калюга Наталія Вікторівна,
пр. "Правда", 71, кв. 3, м. Дніпропетровськ,
49083 (UA),
Чередник Олександр Вікторович,
вул. Шмідта, 43, кв. 17, м. Дніпропетровськ,
49006 (UA),
Чередник Дмитро Олександрович,
пр. К. Маркса, 58, кв. 94, м.
Дніпропетровськ, 49010 (UA)****(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО МІСЦЕВИХ АНЕСТЕТИКІВ****(57) Реферат:**

Спосіб визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків включає відбір проби крові пацієнта, введення в пробу досліджуваного місцевого анестетика, в необхідній для утворення антигенів дозі, визначення кількісного вмісту IgE в пробі крові пацієнта, аналіз і порівняння результатів з нормою вмісту IgE і виключення для пацієнта місцевих анестетиків, в пробі з якими вміст IgE перевищив норму для пацієнта. Додатково проводять дослідження проби цільної крові пацієнта, яке включає інкубацію проби крові пацієнта з рядом тестових антигенів анестетиків впродовж 30-60 хвилин при температурі 35-37 °С. Вимір і реєстрацію показників ШОЕ, яке проводять через 1 годину і 24 години після забору крові, визначення, на підставі вимірених величин ШОЕ, міри вираженості реакції чутливості організму пацієнта до місцевих анестетиків, яку розділяють на 2 групи. Визначають переважні для пацієнта місцеві анестетики 1-ої групи і, не рекомендовані до використання, анестетики 2-ої групи

UA 88680 U

Корисна модель належить до галузі медицини, зокрема до імунології, стоматології, і може бути використаний для лабораторної діагностики гіперчутливості до місцевих анестетиків в стоматології і інших областях медицини.

Для контролю і опису небажаних ефектів від прийому лікарських засобів фахівці використовують ряд термінів, що дозволяють конкретизувати події, що настали, під час лікарської терапії (Д. Ю. Кобзев Е. Н. Удовиченко И. А. Перфилова И. В. Гамова Н. Г. Астафьева "Лекарственная гиперчувствительность при оперативных вмешательствах" Журнал "Лечащий врач" №4, 2011г.).

Побічна реакція на лікарський засіб - несподіваний і небажаний ефект, що проявляється у хворого при прийомі лікарських засобів в терапевтичній (діагностичній, профілактичній) дозі і що призводить до лікарської хвороби. Серед різноманітних побічних реакцій важлива роль належить реакціям лікарської гіперчутливості (ЛГЧ), які можуть бути імунологічними (алергічними) і неімунологічними (псевдоалергічними).

Алергія - одна з форм імунної відповіді, що полягає в гіперчутливості організму людини до речовин різного складу і походження. Реакція на алерген може протікати у виді гіперчутливості негайного або уповільненого типу.

Псевдоалергія - процес, по клінічних проявах схожий на алергію, але не має імунологічної стадії розвитку, тоді як подальші дві стадії - звільнення (утворення) медіаторів (патохімічна) і стадія клінічних симптомів (патофізіологічна) - при псевдоалергії і істинній алергії співпадають. Псевдоалергії спостерігаються за наявності в організмі хронічних і аутоімунних патологій.

Вказані реакції мають різний ступінь тяжкості і ризику для здоров'я пацієнта:

- негайні (у межах від декількох секунд до 1 години після введення препарату) реакції лікарської гіперчутливості у формі анафілактичного шоку, алергічної бронхіальної астми, ангіоневротичного набряку Квінке. Такі реакції представляють загрозу життю пацієнта і вимагають негайних дій з боку медперсоналу;

- реакції лікарської гіперчутливості уповільненого підгострого типу, що розвиваються впродовж першої доби після введення ліків, можуть проявлятися у формі розвитку кропив'янки, лікарської лихоманки, ларингоспазму і гіпотензії. У багатьох випадках реакції розвиваються не на сам препарат, що потрапляє в організм, а на продукти його метаболізму, тобто метаболіти, що утворюються в організмі пацієнта, відповідно до характеру біотрансформації препарату. Ризик розвитку таких реакцій можна понизити маючи інформацію про міру вираженості реакції чутливості організму пацієнта до препарату.

Міра вираженості реакції чутливості організму пацієнта до препарату, що розвивається впродовж першої доби після введення препарату, можна назвати мірою індивідуальної непереносимості організму пацієнта відносно цього препарату.

Імунологічні (алергічні) типи реакцій обумовлені наявністю в організмі пацієнта антитіл негайного реагування - імуноглобулінів E (IgE).

У нормі IgE складає менше 0,001 % з усіх імуноглобулінів сироватки крові. Вміст IgE в сироватці крові здорових людей залежить від віку і стану імунної системи пацієнта.

Особливості фармакологічних властивостей місцевих анестезуючих препаратів, які складаються з безпосередньо місцевого анестетика, вазоконстриктора, стабілізатора і консерванта, і, як правило, відсутність анестезіолога в стоматологічних клініках, дозволяють виділити місцеві анестезуючі засоби в окрему групу препаратів для вирішення проблем небезпечності, пов'язаних з їх використанням в клінічній практиці, і розглядати як основну проблему радикального, максимального зниження ризику виникнення реакції гіперчутливості у пацієнта.

Місцеві анестезуючі засоби включають 2 хімічних групи: складні ефіри бензойної кислоти (анестетики Ester- типу) і Amide- містачі. До Ester-вмісних анестетиків, належать новокаїн, тетракаїн, бензокаїн, бенкаїн, оксетакаїн. До місцевих анестетиків Amide- типу належать лідокаїн, бупівакаїн, дибукаїн, тримекаїн, артикаїн, септанест, убістезин, мепівакаїн, брилокаїн, скандонест.

До недавнього часу вважалося, що при непереносимості місцевих анестетиків Ester- типу можна використати препарати Amide- типу (наприклад, лідокаїн). Проте, є повідомлення про можливість розвитку анафілактичних реакцій на лідокаїн при непереносимості новокаїну. (Анализ непереносимости анестетиков. Исследование на непереносимость анестетиков. "Южно-Российский медицинский журнал" № 2-3, 1999г.).

У деяких індивідуумів може розвиватися реакція лікарської гіперчутливості на всі лікарські засоби того ж самого або подібного класу, тобто, так звана, перехресна чутливість на загальні антигенні детермінанти.

За опублікованими даними в минулому десятилітті лікарська алергія до місцевих анестетиків займала третє місце в загальному спектрі побічних реакцій і ускладнень гіперчутливості лікарських засобів (д.м.н., проф. Л. В. Лусс, "Проблемы диагностики и профилактики лекарственной аллергии к местным анестетикам", ж. "Практическая медицина" 02/09/10).

Останнім часом, у зв'язку з розширенням використання в медицині і, в першу чергу, в стоматології і пластичній хірургії місцевих анестетиків, проблема лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків стала надзвичайно гострою.

В зв'язку з цим, виникає додаткова складність, оскільки в таких випадках часто передбачається введення лікарських засобів безпосередньо в щелепно-лицьову область. Будь-який місцевий анестетик, в тій чи іншій мірі, є потенційно токсичним агентом для організму, особливо для ЦНС. Він безперешкодно проникає через гематоенцефалічний бар'єр завдяки спільності кровотоку щелепно-лицьової області і мозку. Ця обставина вимагає радикального зниження ризиків виникнення побічних реакцій на лікарський засіб. Необхідно звести до мінімуму системну дію на організм місцевих анестетиків.

В ідеалі, з наявного ряду місцевих анестетиків, практикуючий лікар повинен вибрати препарат, що є безпечним і має найкращий ефект індивідуальної сприйнятливості, для конкретного пацієнта.

Окрім надійної інформативності, що радикально знижує ризики виникнення реакції гіперчутливості, спосіб визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості має бути безпечним, тобто *in vitro*, доступним за ціною для пацієнта і не розтягнутим в часі, тобто термін обстеження має бути невеликим.

Відомий спосіб діагностики і профілактики небезпечних алергічних реакцій на місцеві анестетики згідно з А.В. Мурзич, М.А. Голубев, А.Д. Кручинин, "Анализ непереносимости анестетиков (Исследование на непереносимость анестетиков)". "Южно-Российский медицинский журнал » № 2-3, 1999г., Державний науково-дослідний центр профілактичної медицини МЗ РФ, Всеросійський центр спостереження і лабораторного контролю МНС РФ.

Відомий також спосіб діагностики і профілактики небезпечних алергічних реакцій на місцеві анестетики згідно з Свиницкий А. С., д.м.н., Макаревич А. Э. д.м.н. "Лікарська алергія: причини, діагностика, лікування", "Ліки України" №8 (134) 2009 р. стр.51.

Відомий спосіб полягає в лабораторному визначенні в крові пацієнта Ig E до відомого ряду місцевих анестетиків. Дослідження дозволяє виключити небезпечні алергічні реакції на засоби місцевого знеболення і запобігти небажаним наслідкам знеболення в ситуаціях, що вимагають швидкого рішення.

Визначення наявності в крові пацієнта антитіл негайного реагування - імуноглобулінів E(Ig E) дозволяє запобігти гіперчутливим алергічним реакціям, включаючи анафілактичний шок. Існуючі методи визначення Ig E до відомого ряду місцевих анестетиків доступні, дозволяють провести дослідження впродовж 30-60 хвилин і виключити небезпечні для пацієнта анестетики, в пробі з якими вміст Ig E перевищив норму для пацієнта.

До недоліків відомого способу слід віднести відсутність дослідження пацієнта на вірогідність реакції лікарської гіперчутливості уповільненого підгострого типу, що розвиваються впродовж першої доби після введення ліків.

Крім того, у відомому способі відсутнє визначення з ряду безпечних, з точки зору реакції лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків, препарату, що має найкращий ефект індивідуальної сприйнятливості для конкретного пацієнта.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків, який разом з виключенням небезпечних для пацієнта анестетиків, в пробі з якими вміст Ig E перевищує норму для пацієнта, забезпечує дослідження пацієнта на вірогідність реакції лікарської гіперчутливості уповільненого підгострого типу, що розвивається впродовж першої доби після введення ліків і дозволяє визначити з ряду безпечних, з точки зору реакції лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків, препарат, що має найкращий ефект індивідуальної сприйнятливості для конкретного пацієнта.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі визначення індивідуальної гіперчутливості до місцевих анестетиків, що включає відбір проби крові пацієнта, введення в пробу досліджуваного місцевого анестетика в необхідній для утворення антигенів дозі, визначення кількісного вмісту Ig E в пробі крові пацієнта, аналіз і порівняння результатів з нормою вмісту Ig E і виключення для пацієнта місцевих анестетиків, в пробі з якими вміст Ig E перевищив норму для пацієнта, згідно з корисною моделлю, додатково проводять дослідження проби цільної крові пацієнта, яке включає інкубацію проби крові пацієнта з рядом тестових

антигенів анестетиків впродовж 30-60 хвилин при температурі 35-37 °С, вимір і реєстрацію показників ШОЕ, яке проводять через 1 годину і 24 години після забору крові, визначення, на підставі вимірних величин ШОЕ, міри вираженості реакції чутливості організму пацієнта до місцевих анестетиків, яку розділяють на 2 групи: до 1-ої групи входять анестетики, імунна відповідь на тестовий антиген яких через 1 годину після відбору характеризується показниками ШОЕ менше 30 % і через 24 години складає також менше 30 %, до другої групи входять анестетики, імунна відповідь на тестовий антиген яких через 1 годину після забору крові, характеризується показниками ШОЕ більше 30 % і наростає через 24 години також більше ніж на 30 % потім визначають як переважні для пацієнта місцеві анестетики 1-ої групи і, не рекомендовані до використання, анестетики 2-ої групи.

Для порівняння як норму вмісту Ig E беруть стандартні референтні значення вмісту IgE в сироватці крові здорових людей і визначають вірогідність алергічних реакцій.

Дослідження цільної крові, яке включає інкубацію проби крові пацієнта з рядом тестових антигенів анестетиків впродовж 30-60 хвилин при температурі 35-37 °С, вимір і реєстрацію показників ШОЕ, яке проводять через 1 годину і 24 години після забору крові, дозволяє визначити реакції лікарської гіперчутливості уповільненого підгострого типу. При ШОЕ до 30 % можемо говорити про нормальну сприйнятливості пацієнта до препарату. При ШОЕ більше 30 % - про непереносимість. На підставі цих досліджень можна судити про ефективність лікарського засобу і про переважне використання препарату для конкретного пацієнта.

Швидкість осідання еритроцитів залежить від стійкості в зваженому стані клітин крові в її плазмі. Це, у свою чергу, визначається білковим складом плазми крові. Стійкість еритроцитів в плазмі знижується, якщо в ній багато грубіших, з великими молекулами білків - глобулінів і фібриногену.

Антитіла, що виробляються організмом при імунних реакціях, є імуноглобулінами.

Тому при напрацюванні антитіл імунною системою збільшується ШОЕ. Збільшення ШОЕ говорить про деякі процеси, на які зреагувала імунна система, в даному випадку - на введення анестетика. Таким чином, інкубація проби крові пацієнта з рядом тестових антигенів анестетиків впродовж 30-60 хвилин при температурі 35-37 °С провокує і моделює системну реакцію організму пацієнта на конкретний антиген.

При цьому системна реакція визначена багатьма чинниками індивідуального стану організму пацієнта, які відбиті в пробі крові пацієнта на даний момент і, в цьому сенсі, показник ШОЕ можна розглядати як інтегральний показник системної реакції організму на конкретний антиген. Отримана інформація дозволяє приймати рішення відносно певного ряду анестетиків. Такий підхід дозволяє надійно захистити пацієнта від усіх можливих реакцій лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків, що протікають як за участю імунологічних механізмів, так і по псевдоалергічному типу.

Корисна модель дозволяє виконати поставлену задачу визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків, яка враховує гетерогенність механізмів, що лежать в її основі, має високу чутливість, надійність і безпеку для пацієнта. Спосіб не вимагає великих витрат і тривалого часу на обстеження.

Крім того, спосіб дає можливість визначити найбільш ефективний препарат у рамках індивідуальної сприйнятливості до лікарського засобу з ряду можливих препаратів, що особливо важливо в практиці стоматологів і хірургів для визначення найбільш ефективного і безпечного анестетика.

Це підтверджують приклади клінічної практики.

Для визначення ШОЕ у даній корисній моделі використовують венозну кров, яку відбирають в спеціальний шприц - вакутаймер по методу Вестергерна, що має запрограмовану кількість ЕДТА (еталонний метод узгоджений Міжнародним комітетом стандартизації в гематології), а сам процес визначення здійснюють по еталонному методу Панченкова. Таке об'єднання 2-х методів дозволяє добитися високої точності визначення ШОЕ та економії крові пацієнта.

Для визначення кількісного вмісту Ig E використовують сироватку пацієнта, виділену з проби крові.

Для дослідження у пацієнта відбирають кров в кількості - 1мл на кожний аналізований препарат, додають необхідний анестетик у кількості 0,01 мл. Пробірку залишають на 30 хвилин, потім відкручують в центрифугі. Отриману сироватку використовують для визначення імуноглобуліну E (Ig E). Ig E визначають методом імуноферментного аналізу або методом імунохемілюмінесценції і порівнюють із стандартними референтними значеннями.

В результаті аналізу і порівняння кількісного вмісту Ig E з нормою, приймають рішення про безпеку або небезпеку застосування певного місцевого анестетика.

Приклад № 1. Пацієнт Іван, чоловік. 26 років. Страждає серцевою недостатністю.

Мета - визначення ЛГЧ до препаратів - Убістезин форте і мепівастезин.

Показник Ig E контроль-70 од/мл:

Результати - Убістезин форте - 84 од/мл, мепівастезин - 74,8 од/мл;

при нормі - менше 100 од/мл, рівень алергізації в межах норми;

5 Показник ШОЕ:

Убістезин форте - через 1 годину - 22 % нормі 30 % через 24 год.-44 %.

Мепівастезин - через 1 годину - 18 % через 24 год.-22 %. Норма - до 30 % характеризує адекватну імунну відповідь організму;

10 30-100 % характеризує реакцію гіперчутливості організму негайного (1-3 години) і уповільненого (24 години) типу.

З цих результатів виходить, що при застосуванні убістезина форте потрібна певна обережність, або підготовка пацієнта, оскільки він страждає серцевою недостатністю.

Приклад №2. Пацієнт Аліса, дівчинка. 7 років.

Мета - визначення ЛГЧ до препаратів - Убістезин форте і мепівастезин.

15 Показник Ig E-36 од/мл:

Результати - Убістезин форте - 39,8 од/мл, мепівастезин - 54,8 од/мл;

при нормі - менше 90 од/мл, рівень алергізації в межах норми;

Показник ШОЕ:

Убістезин - через 1 годину - 18 % нормі 30 % через 24 год.-20 %.

20 Мепівастезин - через 1 годину - 12 %, через 24 год.-16 %. Норма - до 30 % характеризує адекватну імунну відповідь організму;

30-100 % характеризує алергічну реакцію організму негайного (1-3 год.) і уповільненого (24 години) типу.

З цих результатів виходить, що препарати підходять ідеально.

25 Приклад №3. Пацієнт Антон, хлопчик, 9 років.

Мета - визначення ЛГЧ до препаратів скандонест, мепівастезин, ультракаїн.

Показник Ig E: по усіх препаратах Ig E більше 3000 од/мл - дуже високий рівень алергізації - гемоліз. Препарати категорично заборонені до використання.

Проведення аналізу на сприйнятливості за показником ШОЕ недоцільно.

30 Приклад №4. Пацієнт Роман, хлопчик, 12 років.

Мета - визначення ЛГЧ до препаратів мепівастезин, убістезин.

Контрольний показник Ig E - 241 од/мл (при нормі до 100).

показник Ig E на препарат мепівастезин 260 од/мл

показник Ig E на препарат убістезин форте 310, 4 од/мл

35 Показники ШОЕ через 1 годину на мепівастезин 22 % через 24 год.-28 %.

Показники ШОЕ на убістезин форте через 1 годину - 43 %, через 24 год.-58 %.

З урахуванням того, що пацієнт страждає алергією а лікування потрібне, можливе використання мепівастезина з попередньою підготовкою пацієнта лікарем -алергологом.

Приклад №5. Ріта, жінка, 19р.

40 Мета - визначення ЛГЧ до препаратів артифрин, септонест.

Контрольний показник Ig E 106 од/мл(при нормі до 100).

Показники Ig E на препарат артифрин 110 од/мл. Показники Ig E на препарат септонест 128 од/мл

Показники ШОЕ при використанні артифрина через 1 годину 22 % через 24 год.-28 %

45 Показники ШОЕ на септонест через 1 годину 28 %,через 24 год. - 40 %

Доцільно використання препарату артифрин, але також з консультацією лікаря -алерголога.

Приклад № 6. Вікторія, жінка, 40 р.

Мета - визначення ЛГЧ до препарату септонест.

Jg E – 119 од/мл (норма до 90). Jg E- на препарат септонест – 250 од/мл.

50 Враховуючи високу алергізацію на цей препарат, його використання і проведення реакції непереносимості недоцільне.

Таким чином спосіб визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків виконує поставлену задачу вибору з ряду безпечних препаратів, з точки зору реакції лікарської гіперчутливості, місцевого анестетика, який має найкращий ефект індивідуальної непереносимості для конкретного пацієнта. При цьому спосіб дозволяє надійно виключити небезпечні для пацієнта анестетики, в пробі з якими вміст Ig E перевищив норму для пацієнта.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків, що включає відбір проби крові пацієнта, введення в пробу досліджуваного місцевого анестетика в
- 5 необхідній для утворення антигенів дозі, визначення кількісного вмісту IgE в пробі крові пацієнта, аналіз і порівняння результатів з нормою вмісту IgE і виключення для пацієнта місцевих анестетиків, в пробі з якими вміст IgE перевищив норму для пацієнта, який **відрізняється** тим, що додатково проводять дослідження проби цільної крові пацієнта, яке
- 10 включає інкубацію проби крові пацієнта з рядом тестових антигенів анестетиків впродовж 30-60 хвилин при температурі 35-37 °С, вимір і реєстрацію показників ШОЕ, яке проводять через 1 годину і 24 години після забору крові, визначення, на підставі вимірних величин ШОЕ, міри вираженості реакції чутливості організму пацієнта до місцевих анестетиків, яку розділяють на 2 групи: до 1-ої групи належать анестетики, імунна відповідь на тестовий антиген яких через 1
- 15 годину після відбору характеризується показниками ШОЕ менше 30 % і через 24 години складає також менше 30 %, до другої групи належать анестетики, імунна відповідь на тестовий антиген яких через 1 годину після забору крові, характеризується показниками ШОЕ більше 30 % і наростає через 24 години також більше ніж на 30 %, потім визначають переважні для пацієнта місцеві анестетики 1-ої групи і, не рекомендовані до використання, анестетики 2-ої групи
- 20 2. Спосіб визначення індивідуальної лікарської гіперчутливості до місцевих анестетиків за п. 1, який **відрізняється** тим, що для порівняння як норми вмісту IgE беруть стандартні референтні значення вмісту IgE в сироватці крові здорових людей.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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