



УКРАЇНА

(19) UA (11) 14766 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ГІПОКСИЧНИХ ПОШКОДЖЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ

1

2

(21) u200512832

(22) 30.12.2005

(24) 15.05.2006

(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.

(72) Куріліна Тетяна Валеріївна, Знаменська Тетяна Костянтинівна, Писарєв Андрій Олександрович, Шевченко Людмила Іванівна

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб профілактики і лікування перинатальних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених, що включає застосування базової терапії, який **відрізняється** тим, що додатково призначається препарат класу різнолігандних регуляторів метаболізму "АТФ-ЛОНГ", доза, тривалість та спосіб введення якого визначається ступенем перенесеної гіпоксії та станом дитини.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема неонатології, і може бути використана у медичній практиці для профілактики і лікування полісистемних пошкоджень після перенесеної перинатальної гіпоксії.

Однією з найбільш частих причин високої захворюваності, смертності та інвалідності у новонароджених є перинатальна гіпоксія. Здоровий плід або новонароджений природно має широке коло адаптаційних стратегій протистояння пологовій нестачі кисню, яка розвивається за рахунок зменшення оксигенації артеріальної крові (гіпоксія), пов'язаної з неадекватним кровообігом (ішемія). При несприятливому перебігу гестаційного періоду, порушенні неонатальної адаптації створюється недостатність внутрішньоутробних резервів, енергетичний дефіцит, активація процесів пероксидації білків та ліпідів, які нівелюють зусилля щодо обмеження наслідків гіпоксії-ішемії [Косов М.Н., Прокопенко В.М., Опарина Т.И. Особенности адаптации, свободнорадикального окисления и антиокислительной системы новорожденных после реанимации атмосферным воздухом // Педиатрия. - 2000. - №1. - С. 19-22; Hammerman C., Kaplan M. Ischemia and reperfusion injury // Current controversies in perinatal care. - 1998. - Vol. 25, N3. - P. 757-777; Jeffrey M., Perlman M.B. Brain injury in the term infant // Seminars in Perinatology. - 2004. - Vol. 28, Iss. 6. - P. 415-424; Medical and psychological management of recurrent abortion, history of postneonatal death, ectopic pregnancy and infertility / Sills E.S, Perloe M, Stamm L.J., Kaplan C.R, Tucker M.J. // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. - 2004. - Vol. 31. N2. - P. 143-146; McLean C., Ferriero D. Mechanisms of hypoxic-ischemic injury in the term infant // Seminars in Perinatology. - 2004. - Vol. 28, Iss. 6. - P. 425-432].

Однак ураження тканин предомінантно відбуваються не тільки під час гіпоксично-ішемічного періоду, а після відновлення кровообігу та надходження кисню до клітин. У фазі реперфузії активні форми кисню викликають значні зміни структури та функції біологічних макромолекул.

В теперішній час не існує ефективного лікувально-профілактичного протоколу боротьби з наслідками гіпоксично-реперфузійних подій. Запропоновані до застосування у новонароджених в теперішній час препарати враховують, як правило, один з патогенетичних шляхів, що має певні результати щодо зниження тяжкості гіпоксичного пошкодження.

Впровадження сучасних препаратів метаболічної дії базується на подальшому дослідженні та розумінні патофізіології гіпоксично-ішемічного та реперфузійного пошкодження зі створенням нових класів препаратів - регуляторів клітинного метаболізму.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб профілактики та лікування гіпоксичних пошкоджень новонароджених, запропонованих Знаменською Т.К. та співав. Україна. Патент №9224. В основу цього способу покладена медикаментозна терапія мілдронатом 10% - 0,25мг/кг маси тіла на добу в/в або в/м. Недостатністю цього способу є те, що призначення мілдронату позитивно впливає на обмежене коло обмінних шляхів.

Основу корисної моделі становить створення способу лікування і профілактики перинатальних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених, в якому, поряд з базисною посиндромною терапією, застосовуються препарати - регулятори клітинного метаболізму, які забезпечують нейтралізацію негативного впливу активних форм кисню, попереджують накопичення хибних месенджерів регуляторних сигналів,

UA (11) 14766 (13) U

зменшують продукування токсичних сполук побічних шляхів обміну, що призведе до зменшення частоти розвитку післягіпоксичних ускладнень, захворюваності та інвалідизації дітей.

Поставлена задача створення способу профілактики і лікування перинатальних гіпоксичних пошкоджень функціональних систем новонароджених здійснюється шляхом застосування базисної терапії, згідно корисної моделі додатково призначається препарат класу різнолігандних регуляторів метаболізму "АТФ-ЛОНГ", тривалість та спосіб введення якого визначається ступенем перенесеної гіпоксії та станом дитини.

На теперішній час дослідження у фармакологічній галузі створення метаболічно активних речовин концентруються на створенні нового класу ліків - різнолігандних координаційних сполук з макроергічними фосфатами. "АТФ-ЛОНГ" є першим препаратом класу різнолігандних, молекула якого складається з аденозин-5'-трифосфату, амінокислоти гістидину, магнію, калію, які скоординовані таким чином, що легко вбудовуються у різні ланцюги метаболічного процесу та мають високе споріднення до рецепторів мембран клітин. Фармакологічна дія визначається не тільки здібностями кожного з складових препарату, але й характерним специфічним впливом цілого комплексу.

Фармакологічні ефекти "АТФ-ЛОНГ" складаються з попередження загибелі клітин шляхом пригнічення активності фосфоліпаз, які активують перекисні процеси у мембранах та утворення продуктів деградації ліпідів та білків; підвищення енергетичних ресурсів клітин переводом клітин у стан більш економічного функціонування за рахунок блокування ферменту 5-нуклеотидази; пригнічення інтенсивності ВРО та підвищення активності АОС; нормалізації іонного та електролітного балансу не тільки за рахунок включених іонів, але й завдяки покращання функціональної активності Na-K-АТФази мембран; активації дихання мітохондрій та нормалізації окисно-відновних реакцій; надання регуляторного впливу на специфічні рецептори зовнішньої поверхні мембран з наступною реорганізацією в умовах ішемії-гіпоксії; покращання гемодинаміки (антиадренергічна дія, стимуляція ендотелій-розслаблюючого фактору).

Відповідно до корисної моделі у новонароджених, які підпали під дію внутрішньоутробної гіпоксії, інтранатальної гіпоксії, або зазнали впливу поєднаної перинатальної гіпоксії, застосовували "АТФ-ЛОНГ" у вигляді суспензії подрібненої частини таблетки (0,01г) або 2% розчину з ампули по 1мл, які розводилися у 5мл зцідженного молока або 5% розчину глюкози. Доза препарату становила 0,2-0,5мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми курсом 10-14 днів. При тяжкому стані препарат вводився в/в крапельно зі швидкістю 0,05-0,1мг/кг-хв під контролем артеріаль-

ного тиску.

Суть заявленого способу пояснюється прикладами.

Приклад 1. Доношена дівчинка матері К. народилася від ІУ вагітності, І стрімких пологів. У матері обтяжений акушерський анамнез (звичне невиношування вагітності), ускладнений перебіг гестаційного періоду (загроза переривання І половини, прееклампсія легкого ступеня, анемія вагітних І ст.). Дівчинка народилася з масою тіла 2850г, зростом 52см, з оцінкою за шкалою Апгар 5-6 балів. Діагноз: асфіксія помірного ступеня, синдром пригнічення, вегетовісцеральний синдром, синдром дихальних розладів І ст. центрального генезу, внутрішньоутробна гіпотрофія І ст.. Новонародженій було призначено лікування в умовах палати інтенсивної терапії з включенням у базовий комплекс препарату АТФ-ЛОНГ, який у перші дві доби вводився в/в у дозі 0,2мг/кг на 10% розчині глюкози, а потім застосовувався разом з їжею у вигляді $\frac{3}{4}$ таблетки, подрібненої з молоком. На 6 добу життя дитина переведена до відділення фізіології новонароджених, прикладена до грудей. Під час неврологічного обстеження відмічено лише помірні ознаки незрілості ЦНС без клінічних симптомів пошкодження нервової системи. Виписана додому на 10 добу.

Приклад 2. Новонароджений хлопчик матері А., народився від ІІ вагітності, ІІ пологів з тугим обвиттям пуповини довкола шиї та лівої руки, утрудненням при виведенні плечиків. Вагітність перебігала без ускладнень, жінка практично здорова. Маса тіла дитини 3790г, зріст 53см, оцінка за шкалою Апгар 3-4 бали. Діагноз: асфіксія тяжкого ступеня, синдром нейро-рефлекторного збудження, ВШК І-ІІ ст..

Дитина отримувала базове лікування у відділенні реанімації, в терапевтичний комплекс введений АТФ-ЛОНГ, який розчинявся у молоці у дозі 0,5мг/кг маси тіла на добу. Стан хлопчика поступово покращувався, на 4 добу переведений до фізіологічного відділення, прикладений до грудей. При огляді неврологом поставлений діагноз: відновний період після гострої інтранатальної асфіксії тяжкого ступеня. Призначення препарату продовжено до 10 доби. Додому дитина була виписана на 12 добу.

Використання запропонованого способу лікування перинатальних гіпоксичних пошкоджень у новонароджених сприяло покращанню перебігу неонатальної адаптації, запобігало розвитку ускладнень. Застосування препарату АТФ-ЛОНГ, окрім скорочення термінів інтенсивної терапії, перебування у стаціонарі та зменшення частоти післягіпоксичних ускладнень, призводить до нормалізації показників інтенсивності окисної модифікації білків, глутатіонової антиоксидантної системи захисту, підвищення субстратів аеробного шляху енергетичного обміну.