



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37510 (13) A

(51) 6 A61K31/24

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ

(21) 99052692

(22) 14.05.1999

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Зелінський Олександр Олексійович, Кожухар
Ганна Володимирівна, Манасова Гульсим Серікба-
ївна

(73) Одеський державний медичний університет

(57) Спосіб лікування загрози передчасного переривання вагітності шляхом використання токолітичних препаратів, який **відрізняється** тим, що призначають Нітродерм ТТС - трансдермальну терапевтичну систему з площею контактної поверхні 20 см², що містить 50 мг гліцеролтринітрату, який вивільняється зі швидкістю 0,4 мг/г, протягом 2-3 тижнів.

Винахід належить до медицини, а саме – до акушерства та гінекології, і може бути застосований для лікування загрози передчасного переривання вагітності.

Відоме застосування для лікування загрози переривання вагітності комплексу токолітиків (β-адреноміметиків, сірчанокислої магнезії), спазмолітиків (но-шпа, папаверин та ін.), препаратів з антипростагландинною дією (індометацин) [1, 3].

Однак використання наведених препаратів обмежується через їх побічні ефекти та можливий негативний вплив на внутрішньоутробний плід.

Найбільш близьким технічним рішенням, яке було вибрано як прототип, є спосіб лікування загрози передчасних пологів, який полягає у внутрішньовенному введенні 0,0005 г партусистену у 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду чи реополіглюкіну зі швидкістю 15-20 крапель за хвилину протягом 6-12 годин з подальшим переходом на пероральний прийом [1, 3].

Однак наведений спосіб має ряд недоліків/

Наявність протипоказань (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, захворювання серцево-судинної системи, щитовидної залози, цукровий діабет) значно обмежує використання β-адреноміметиків [1, 3, 4].

Прийом препарату часто супроводжується побічними ефектами у вигляді серцебиття, тремору, головної болі, нудоти, занепокоєння, для зняття яких потрібно додаткове призначення антагоністів кальцію [1, 3, 4].

В основу винаходу поставлена задача вдосконалити спосіб лікування загрози переривання вагітності шляхом використання донорів оксиду азоту, що дозволить зменшити кількість передчасних пологів та пов'язану з ними перинатальну захворюваність та смертність.

Поставлена задача вирішується тим, що призначають Нітродерм ТТС 4 – трансдермальну терапевтичну систему з площею контактної поверхні 20 см², що містить 50 мг гліцеролтринітрату, який вивільняється зі швидкістю 0,4 мг/г, протягом 2-3 тижнів.

Спосіб здійснюється таким чином. При загрози переривання вагітності з лікувальною метою призначається Нітродерм ТТС – трансдермальна терапевтична система з площею контактної поверхні 20 см², що містить 50 мг гліцеролтринітрату, препарату нітрогліцерину пролонгованої дії, який вивільняється зі швидкістю 0,4 мг/г. Курс лікування триває 2-3 тижні. Прикріплений на шкіру в будь-якій ділянці тіла пластир забезпечує проникнення активної речовини в систему кровообігу та її циркуляцію у відносно постійних концентраціях. Через 2 години після аплікації пластиру досягається рівень вмісту нітрогліцерину в плазмі, який зберігається протягом рекомендованого періоду застосування. Завдяки швидкому метаболізму нітрогліцерину не кумулюється в організмі [4].

Гліцеролтринітрат є донором оксиду азоту, високоактивного медіатора з широким спектром біорегуляторної дії, який, зокрема, приймає участь у релаксації м'язів більшості внутрішніх органів. NO утворюється з амінокислоти L-аргініна за участю фермента NO-синтетази. Взаємодія NO з розчинною гуанілатциклазою призводить до підвищення рівня цГМФ, який і викликає відповідні біологічні ефекти, а саме, релаксацію гладких м'язів [2].

Експериментальні та клінічні дослідження щодо ролі NO у механізмах регуляції тонуусу міометрії довели: 1) NO та цГМФ виробляються в міометрії та подавляють його контрактильну активність; 2) продукція NO зростає зі строком гестації та значно зменшується з початком пологів; 3) активність

системи L-аргінін-NO-цГМФ знаходиться під модулюючим впливом статевих гормонів та простагландинів. Виходячи з цього, зроблений висновок, що одним з біологічних ефектів оксиду азоту є забезпечення "фізіологічного спокою" матки, а зниження рівня NO можливо відіграє роль в ініціації пологової діяльності. Експериментальні дані свідчать, що донори оксиду азоту гальмують як спонтанну, так і індуковану введенням простаноїдів скоротливу активність міометрію [5, 6].

Використання гліцеролтринітрату являє собою ефективний та безпечний метод токолізу, до переваг якого належить відсутність протипоказань (окрім підвищеної індивідуальної чутливості до нітратів) і побічної дії та можливість довгострокового вживання вагітними. Завдяки антигіпертензивним властивостям NO, його спроможності поліпшувати реологічні властивості крові, регулювати проникливість судинної стінки гліцеролтринітрат є препаратом вибору при поєднанні загрози переривання вагітності з пізнім гестозом та фетоплацентарною недостатністю. Важливим моментом є і те, що оксид азоту синтезується ендогенно, тобто не є "чужорідним" для організму.

Запропонований нами трансдермальний спосіб введення препарату є неінвазивним, легким у виконанні. Крім цього, він позбавляє жінку та медпрацівників необхідності ретельного контролю за дозою та кратністю прийому ліків, що дозволяє використовувати його в амбулаторних умовах.

Приклади конкретного виконання способу

Проведений порівняльний аналіз об'єктивних показників тонічних характеристик міометрію та термінів пологів в 2 однорідних групах вагітних з загрозою передчасного переривання вагітності в терміні 27-33 тижні. Першу групу склали 23 жінки, яких лікували запропонованим способом, другу - 20 жінок, які отримували терапію партусистеном.

Тонічні характеристики міометрію за даними динамічного токографічного та ультразвукового дослідження в 2 досліджених групах достовірно не відрізнялись. В групі жінок, лікованих Нітродермом, вагітність була пролонгована в середньому на 48,7 дів (від 2 до 145 дів), в групі жінок, що

отримували партусистен, – на 44,3 доби (від 1 до 138 дів), $p > 0,05$. Передчасні пологи при лікуванні Нітродермом відбулися у 4 жінок (17,4%), при лікуванні партусистеном – у 3 вагітних (15,0%).

В 2 спостереженнях в перші 2-3 дні від початку лікування Нітродермом у жінок з висхідною гіпотонією мали місце незначні головні болі, які потім пройшли самостійно і не потребували відміни препарату. Лікування партусистеном в 3 випадках було припинено внаслідок сильного серцебиття та тремору, які не коригувались прийомом антагоністів кальцію.

Порівняльний аналіз запропонованого способу з прототипом показує, що вперше при загрозі переривання вагітності в якості токолітичного агента застосовується донор оксиду азоту, що є патогенетично обгрунтованим, терапевтично ефективним та безпечним способом. Також вперше використовується трансдермальна форма введення препарату, яка значно полегшує виконання способу та забезпечує відносно постійну концентрацію токолітики у кровообігу.

Джерела інформації

1. Ведение беременности и родов высокого риска: Руководство для врачей / Под ред. Т.Ю. Пестриковой. - М., 1994. - 288 с.
2. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1996. - № 1. - С. 34-39.
3. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1989. – 512 с.
4. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1995. - 1168 с.
5. Dong Y.L., Fang L., Gangula P.R., Yallampalli C. Regulation of inducible nitric oxide synthase messenger ribonucleic acid expression in pregnant rat uterus // Biol. Reprod., 1998, v. 59, № 4, p. 933-940.
6. Yallampalli C., Dong Y.L., Gangula P.R., Fang L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition // J. Soc. Gynecol. Investig., 1998, v. 5, № 2, p. 58-67.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
