



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59055 (13) A

(51) 7 A61K35/78, A61P9/00

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ ГІПОКСИЧНОГО УШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА НОВОНАРОДЖЕНИХ

1

2

(21) 2002129956

(22) 11 12 2002

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Третьякова Ольга Степанівна

(73) КИЇВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ П. ШУПИКА,
Третьякова Ольга Степанівна

(57) Спосіб лікування помірною ступеня гіпоксичного ушкодження міокарда новонароджених, який включає використання медикаментозної

терапії застосуванням ферментів тканинного дихання та антагоністів кальцію, який відрізняється тим, що додатково призначають антиоксидант, наприклад біофлавоноід кверцетин внутрішньо, причому в першу добу лікування одноразово з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла, потім кожні 3 години - у дозі 6 мг/кг, на 2-3 добу - із розрахунку 4-6 мг/кг кожні 4 години, 4-7 добу - по 2 мг/кг 6 разів, з наступним переходом на триразовий прийом у тій же дозі протягом 7-10 днів

Винахід відноситься до медицини, зокрема до педіатрії, такого її розділу, як неонатологія.

Гіпоксичне ушкодження серця є однією із серйозних проблем неонатології. Воно виникає в результаті впливу як внутрішньоутробної, так і інтранатальної гіпоксії. Саме кисневий дефіцит сприяє розвитку у деяких новонароджених критичних станів раннього неонатального періоду, що супроводжуються симптомокомплексом серцево-судинної недостатності, яка найчастіше є безпосередньою причиною смерті дітей. В основі розвитку патологічних процесів у серці, внаслідок дії гіпоксії, лежать порушення у функціонуванні клітинних мембран кардіоміоцитів та ендотеліоцитів, які визначають інтенсивність розвитку патологічного процесу у міокарді та коронарних судинах і, як кінцевий результат, тяжкість пошкодження серця. До числа мембранних механізмів, які мають значення у розвитку патологічних процесів у серці відносяться по-перше, активація фосфоліпаз та оксигеназ (ліпоксигеназ, циклооксигеназ), яка призводить до деградації фосфоліпідного бішару мембран. Це в свою чергу веде, з одного боку, до порушень їх проникності та трансмембранного іонного транспорту, а з іншого - до утворення біологічно активних речовин мембранного походження, у тому числі і похідних ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової кислоти. Другий механізм, який взаємодіє з першим - утворення вільних радикалів, активація перекисного окислення ліпідів, що в свою чергу також призводить до порушень структури та функції мембран. Ці механізми мають велике значення при розвитку по-

рушень діяльності серцево-судинної системи під впливом ішемічних факторів. Вони призводять до зниження енергоутворення в міокардіальній клітині, що в поєднанні з відносною коронарною недостатністю і є чинниками розвитку гіпоксичної ішемії міокарду новонароджених.

Відомий спосіб лікування гіпоксичного ушкодження міокарду новонароджених з використанням цитохрому С у дозі 0,5-1,0 мл/кг маси тіла внутрішньовенно на протязі 7-10 днів підвищує енергоутворення у міокарді у цієї категорії хворих (Павликівська Б.М. "Особливості пізньої постнатальної адаптації новонароджених з постгіпоксичними кардіопатіями та шляхи їх корекції". Автореф. кмн, Київ, 1999, 16с.).

Недоліком цього способу лікування є той факт, що він може застосовуватися лише у хворих із зниженою скорочувальною спроможністю міокарду та низькими показниками центральної гемодинаміки. У той час як на ранніх стадіях розвитку захворювання ці показники підвищуються (відображуючи спроможність компенсаторних можливостей організму), і тільки в стадії декомпенсації відзначається їхнє зниження.

Відомий спосіб лікування новонароджених із гіпоксичним ушкодженням міокарду з застосуванням ніфедипіну внутрішньо у дозі 0,1-0,2 мг/кг маси тіла на добу впродовж 7 діб сприятливо впливає на підвищений тонус судин, який виникає внаслідок кальцієвого перенавантаження (Кривоустов С.П. «Применение нифедипина у новорожденных, перенесших ante- и (или) интранатальную гипоксию» Укр. кард. журнал, 1998, №2, С. 48-51).

(13) A
(11) 59055
(19) UA

Недоліком цього способу лікування є те, що його використання обмежено протипоказаннями, у тому числі і наявністю артеріальної гіпотонії, тахікардії. Це значно обмежує можливості його застосування тому, що і тахікардія, і артеріальна гіпотензія реєструється більш ніж у 1/2-1/3 хворих.

Задачею заявляемого способу лікування є оптимізація кардіопротекторної терапії помірного ступеня гіпоксичного ушкодження міокарду у новонароджених.

Задача досягається тим, що додатково призначають антиоксидант, наприклад, біофлавоноїд кверцитин внутрішньо, причому в першу добу лікування одноразово з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла, потім кожні 3 години - у дозі 4-6 мг/кг, на 2-3 добу - з розрахунку 4-6 мг/кг кожні 4 години, 4-7 добу - по 2-3 мг/кг 6 разів, з наступним переходом на триразовий прийом у тій же дозі на протязі 7-10 днів.

Спосіб здійснюється таким чином.

Новонародженому, який переніс перинатальну гіпоксію та має клініко-інструментальні ознаки гіпоксичного ушкодження міокарду, на тлі стандартної терапії призначають біофлавоноїд кверцитин внутрішньо за схемою: 1 доба - з розрахунку 10-15 мг/кг маси тіла одноразово, потім кожні 3 години у дозі 4-6 мг/кг, 2-3 доба - 4-6 мг/кг кожні 4 години, 4-7 доба - 2-3 мг/кг 6 разів на добу, з наступним переходом на триразовий прийом у дозі 2-3 мг/кг на протязі 7-10 днів.

Приклад. Дитина М (іст. хвороби №6406), 2 доба життя, народилася доношеною з оцінкою по шкалі Апгар 6-7 балів. З анамнезу відомо, що дитина від 4 вагітності, 1 пологів (2 вагітності закінчилися мед. абортom, 1 - мертвонародженням). Перебіг вагітності проходив на тлі анемії та хронічної фетоплацентарної недостатності. У пологах застосовувався посібник за Цов'яновим. Стан дитини при народженні важкий. Загальний ціаноз, м'язовий тонус знижений, дихання аритмічне, періодично відзначається апное, тахікардія до 174 уд/хв. Проведено реанімаційні заходи за системою АВС. В умовах палати інтенсивної терапії пологового будинку здійснювалася терапія за стандартною схемою. У зв'язку з погіршенням стану дитину переведено у відділення реанімації новонароджених на 2 добу життя. Відзначається різка блідість, мармуровість шкіри, акроціаноз, синдром пригнічення, наростають глухість серцевих тонів, тахікардія, артеріальна гіпотонія. При проведенні ЕКГ-дослідження зареєстрована синусова тахікардія з частотою серцевих скорочень 182, інвертований зубець Т в V_5 , V_6 - відведеннях. Відзначено підвищення скорочувальної (ФВ - 86% , ФУ - 56,2%), а також насосної (УОЛЖ - 8,17 мл, МО - 1486,94 мл/мин) функцій серця. Діагностичний індекс складає 4,55, що свідчить про ішемічне уш-

кодження серця. Відзначено підвищення рівня кардіоспецифічного ізоферменту МВ - креатинфосфокінази до 1,7 мккат/л, МДА до 148 мкмоль/мл еритроцитів, гідроперекисів ліпідів до 1,12 мкмоль/мл еритроцитів. В комплекс терапії крім стандартних препаратів включено внутрішньо кверцитин за схемою: 1 сутки - одноразово 12 мг/кг маси тіла, потім кожні 3 години - по 5 мг/кг маси, на 2-3 добу - у тій же дозі кожні 4 години, 4-7 добу - по 2,5 мг/кг маси 6 разів, з подальшим прийомом на протязі 7 днів триразово з розрахунку 2,5 мг/кг маси тіла. Вже на 2 добу терапії відзначена позитивна динаміка в стані дитини: зник акроціаноз, зменшилася мармуровість, блідість шкіри, підвищився м'язовий тонус, почали визиватися деякі з фізіологічних рефлексів, нормалізувалися ритм та частота дихання, зросла звучність тонів, частота серцевих скорочень відповідала віковим параметрам. На 4 добу терапії дитина переведена з реанімаційного відділення у відділення патології новонароджених (у групі порівняння, яка отримувала стандартну терапію, термін переводу склав $6,05 \pm 4,46$ діб), де продовжувала одержувати терапію. На 5 добу відзначена нормалізація як ЕКГ-, ЕхоКГ-показників (у тому числі і діагностичного індексу), так і лабораторних даних. Маса тіла відновилася на 5 добу (у групі порівняння - на $8,01 \pm 1,02$ добу), виписана зі стаціонару на 18 добу (група порівняння - на $21,72 \pm 10,52$ добу) в задовільному стані. Подальше спостереження на протязі 3 місяців не виявило відхилень у стані здоров'я.

Експериментально-клінічна апробація способу лікування проведена на базі Полтавської міської клінічної дитячої лікарні та Обласної клінічної дитячої лікарні Київської області більш ніж в 30 випадках.

Таким чином, заявляемый спосіб лікування помірного ступеня гіпоксичного ушкодження міокарду новонароджених дозволяє досягти більш швидкої регресії патологічних симптомів (в порівнянні з групою контролю, яка одержувала стандартну терапію), сприяє покращанню метаболізму міокарду та ліквідації дізритмій (за даними ЕКГ), нормалізації скорочувальної та насосної функцій серця (за показниками ЕхоКГ, доплер ЕхоКГ), зменшенню зони некрозу (за даними рівня МВ-фракції креатинфосфокінази), нормалізації лабораторних показників (малонового діальдегіду, гідроперекисів, перекисної резистентності еритроцитів, дієнових кон'югатів та ін.), тобто знизити ризик розвитку ускладнень і летальності в цій категорії хворих. Результати спостережень свідчать про доцільність включення модуляторів активності ферментів, наприклад біофлавоноїду кверцитину, до комплексної терапії помірного ступеня гіпоксичної ішемії міокарду у новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію.