



УКРАЇНА

(19) UA (11) 25601 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 33/00
A61P 3/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ НЕДОНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ РОЗЛАДАХ ГЕСТАЦІЙНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ

1

(21) u200704386
(22) 20.04.2007
(24) 10.08.2007
(46) 10.08.2007, Бюл. № 12, 2007 р.
(72) Маркін Леонід Борисович, Пилипчук Ірина Степанівна
(73) ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО
(57) Спосіб терапії загрози недоношування вагітності при розладах гестаційної трансформації мат-

2

ково-плацентарного кровотоку, що включає призначення фармакологічних препаратів токолітичної дії, який відрізняється тим, що додатково призначають фармакологічні препарати, дія яких скерована на зниження преплацентарного опору кровотоку: солкосерил внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу, дипіридамол усередину по 0,025г 3 рази на добу, глутаргін усередину по 750мг 2 рази на добу.

Корисна модель стосується медицини, зокрема акушерства та перинатології, і може бути використана для підвищення ефективності терапії при ідіопатичному недоношуванні вагітності з метою пролонгування вагітності та зменшення перинатальної захворюваності.

Відома велика кількість способів терапії загрози не доношування вагітності (НВ), які базуються на застосуванні прогестинів (утрожестан, дюфастон) [1], застосуванні препаратів магнія [2], на пригніченні скоротливої активності матки немедикаментозними засобами, зокрема впливом лазерного випромінювання [3].

Однак дані методи враховують не всі ланки етіопатогенезу НВ і тому не завжди мають достатній терапевтичний ефект; крім того, застосування немедикаментозних засобів обмежено через досить велику кількість протипоказів з боку вагітної та через недостатню забезпеченість лікувальних закладів необхідною лікувальною апаратурою.

Найбільш близьким до способу, який заявляється, є спосіб терапії загрози НВ з застосуванням фармакологічних препаратів токолітичної дії, а саме β -адренергічних стимуляторів, препаратів магнія, інгібіторів простагландинсинтези, блоаторів кальцієвих каналів [4]. Вказаний спосіб оснований на зниженні збудливості матки, пригніченні її скоротливої активності. Однак при його застосуванні не беруться до уваги стан матково-плацентарного кровотоку, патологічні зміни якого мають суттєве значення у виникненні загрози НВ

та вплив фармакологічних препаратів на матково-плацентарний кровотік. Оцінка ефективності цього способу терапії включає суб'єктивні відчуття вагітної та дані зовнішньої гістерографії та ехографії, не враховуючи змін матково-плацентарного кровотоку під впливом фармакологічних препаратів. Використання фармакологічних препаратів тільки токолітичної дії забезпечує вплив лише на одну з ланок етіопатогенезу НВ, а саме на підвищену скоротливу активність матки.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення способу терапії загрози НВ з врахуванням розладів гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку.

Поставлене завдання вирішують тим, що у способі терапії загрози НВ при розладах гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку, що включає призначення фармакологічних препаратів токолітичної дії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають фармакологічні препарати, дія яких скерована на зниження преплацентарного опору кровотоку: солкосерил внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу, дипіридамол усередину по 0,025г 3 рази на добу, глутаргін усередину по 750мг 2 рази на добу.

Однією з основних умов, що забезпечують нормальний перебіг вагітності, є гестаційна трансформація матково-плацентарного кровотоку. Розлади становлення адекватного матково-плацентарного кровотоку викликають ішемічні змі-

(13) U

(11) 25601

(19) UA

ни в плацентарній тканині, затримку її розвитку, відіграють суттєву роль в етіопатогенезі НВ.

Запропонована корисна модель способу терапії загрози НВ дає можливість фармакологічної корекції розладів гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку, яка відіграє суттєву роль в етіопатогенезі НВ. В результаті активізації кисневого метаболізму судинних клітин відбувається вазодилатація та зниження показників, що характеризують периферичний судинний опір. Стимуляція біосинтезу простагліну викликає виражений артеріолодилаторний ефект, впливає на інтенсивність матково-плацентарного кровотоку, в результаті знижуються показники периферичного судинного опору. Це дозволяє при загрозі НВ при розладах гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку пролонгувати вагітність більше ніж на два тижні.

Солкосерил стимулює анаеробний гліколіз та окислювальне фосфорилування, підвищує утилізацію глюкози і транспорт кисню в тканини. В результаті активізації кисневого метаболізму судинних клітин відбувається вазодилатація та зниження показників, що характеризують периферичний судинний опір.

Виражений артеріолодилаторний ефект дипіридамолу пов'язаний із здатністю препарату стимулювати біосинтез простагліну. Крім того, активізація аденилатциклазного та фосфодиестеразного механізмів сприяє покращенню деформованості еритроцитів і мікроциркуляції.

Діючою речовиною глутаргін є L-аргініну глутамат, який виконує функції ендogenous донатора оксиду азоту. Активізація біосинтезу ендотеліального фактору релаксації позитивно впливає на інтенсивність матково-плацентарного кровотоку.

Спосіб терапії загрози НВ при розладах гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку здійснюють таким чином.

Діагноз загрози дострокового переривання вагітності ставлять на основі клінічних ознак, а також за даними гістерографії, ехографії та доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровотоку.

У випадках наявності патологічних кривих швидкостей кровотоку в маткових і спіральних артеріях, крім бета-адреноміметиків у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів, з метою зниження преплацентарного опору кровотоку, додатково призначають активатор метаболічних процесів солкосерил, антиагрегант дипіридамолу і донатор оксиду азоту глутаргін.

Контроль ефективності лікування проводять із застосуванням гістерографії, ехографії та доплерометричного дослідження матково-плацентарного кровотоку. Терапію вважають успішною, якщо її застосування забезпечує пролонгування вагітності більше ніж на два тижні.

Клінічні спостереження проводили в пологовому відділенні 3-ї МКЛ м.Львова. Групу спостереження складала 50 жінок із загрозою НВ невизначеної етіології при 24-27-тижневому терміні вагітності, яким проводили токолітичну терапію, що включала корекцію розладів гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку.

Загроза НВ виникла у 56% випадків при 24-25-тижневому і у 44%-при 26-27-тижневому терміні вагітності. Діагноз загрози НВ ставили на основі скарг (болі внизу живота і попереку), клінічних ознак (підвищений тонус матки, зміни шийки матки) і даних об'єктивних методів дослідження (гістерографії, ехографії).

У число спостережень не були включені випадки загрози НВ, де мали місце екстрагенітальні захворювання, урогенітальна інфекція, ускладнення, що пов'язані з вагітністю, аномалії розвитку жіночих статевих органів, істміко-цервікальна недостатність.

Дослідження матково-плацентарного кровообігу здійснювали на ультразвуковому діагностичному приладі "SonoAce 9900". При цьому проводили кольорове доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових і спіральних артерій. Оцінку кривих швидкостей кровотоку здійснювали шляхом визначення С/Д, ПІ та ІР.

Аналогічні дослідження провели у 25 жінок із фізіологічною 24-27-тижневою вагітністю.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з виконанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0.

Доплерометричне дослідження показників кровотоку в маткових артеріях на стороні плацентації і в спіральних артеріях центральної частини плацентарного ложа виявляло достовірне збільшення індексів судинного опору у 28% вагітних основної групи спостереження. Так, показники судинної резистентності в маткових артеріях були вище нормативних величин, в середньому, на 24% (С/Д - $2,27 \pm 0,07$; ПІ - $0,68 \pm 0,05$; ІР - $0,43 \pm 0,03$), в судинах плацентарного ложа - на 22% (С/Д - $0,89 \pm 0,06$; ПІ - $0,65 \pm 0,04$; ІР - $0,42 \pm 0,03$) ($p < 0,05$). Криві швидкостей кровотоку в маткових і спіральних артеріях характеризувалися низьким діастолічним компонентом. У 10% випадків на доплерограмі була виявлена патологічна виїмка у фазу діастолі.

При наявності патологічних кривих швидкостей кровотоку в маткових і спіральних артеріях, крім бета-адреноміметиків у поєднанні з блокаторами кальцієвих каналів, з метою зниження преплацентарного опору кровотоку, додатково призначали активатор метаболічних процесів солкосерил, антиагрегант дипіридамолу і донатор оксиду азоту глутаргін - солкосерил вводили внутрішньом'язово по 2мл 2 рази на добу, дипіридамолу призначали усередину по 0,025г 3 рази на добу, глутаргін призначали усередину по 750мг 2 рази на добу.

Проведені дослідження показали, що у більшості випадків до кінця першої доби терапії загрози НВ відзначалося виражене зниження маткової активності. Мало місце достовірне зменшення як амплітуди, так і тривалості скорочень матки. Токографічна крива приймала більш правильну (дзвоноподібну) форму.

Як правило, на 7-у добу токолітичної терапії були відсутні ехографічні ознаки загрози переривання вагітності. Не реєструвався гіпертонус міометрію. Величина відношення довжини порожнини

матки до її передньо-заднього розміру наближалася до такої при неускладненій вагітності ($1,40 \pm 0,05$). Відзначалося достовірне збільшення величини відношення довжини шийки матки до її діаметру на рівні внутрішнього вічка ($1,54 \pm 0,06$).

Терапія, скерована на зниження преплацентарного опору кровотоку, виявилась ефективною у 64,3% випадків. Показники кровотоку в маткових артеріях і судинах плацентарного ложа матки від-

повідали таким при фізіологічному перебігу гестаційного процесу. Криві швидкостей кровотоку характеризувалися низькою пульсацією і високим діастолічним компонентом.

У решті випадків спостерігалась тенденція до формування низькорезистентного кровотоку в басейні маткової артерії. Результати фармакологічного впливу на показники преплацентарного опору крові при загрозі НВ наведено в таблиці.

Таблиця

Результати фармакологічного впливу на показники преплацентарного опору крові при загрозі НВ

	До початку лікування НВ	Після лікування НВ	Фізіологічний перебіг вагітності
С/Д маткові артерії спіральної артерії	$2,27 \pm 0,07$ $0,89 \pm 0,06$	$2,24 \pm 0,06$ $1,84 \pm 0,05$	$1,92 \pm 0,04$ $1,70 \pm 0,03$
ПІ маткові артерії спіральної артерії	$0,68 \pm 0,05$ $0,65 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,04$ $0,62 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,03$ $0,58 \pm 0,03$
ІР маткові артерії спіральної артерії	$0,43 \pm 0,03$ $0,42 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,03$ $0,38 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,03$ $0,33 \pm 0,02$

Проведення терапії забезпечило пролонгування вагітності більше, ніж на два тижні у 94% випадків. Дострокове завершення гестаційного процесу у 6% жінок відбулося при 25-26-тижневому терміні вагітності.

Запропонований спосіб терапії загрози НВ при розладах гестаційної трансформації матково-плацентарного кровотоку дає можливість підвищити ефективність лікування, пролонгувати вагітність більше, ніж на два тижні, та забезпечує зниження перинатальних втрат.

Джерела інформації:

1. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. Учебно-методическое пособие. - М., 2005. - 16с.

2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - Москва. - Триада-Х, 2002. - 304с.

3. Маркін Л.Б., Шахова О.В. Застосування електрорелаксатора матки та низькоінтенсивного лазера для лікування загрози передчасних пологів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1998. - №5. - С.69-71.

4. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Учебное пособие / Н.Г. Кошелева, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др. - СПб.: ООО "Издательство Н-Л", 2002. - 59с.