



УКРАЇНА

(19) UA (11) 26174 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ АСФІКСІЇ У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

1

2

(21) u200703863

(22) 06.04.2007

(24) 10.09.2007

(46) 10.09.2007, Бюл. № 14, 2007 р.

(72) Знаменська Тетяна Костянтинівна, Похилько Валерій Іванович, Шевченко Людмила Іванівна, Розова Катерина Всеволодівна, Ковальова Олена Михайлівна, Костюкова Катерина Олександрівна

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування перинатальної асфіксії у доношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді шляхом застосування медикаментозної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують препарати ноотропної та метаболічної дії: Цереброкурин® в дозі 0,5 мл внутрішньом'язово в 1-й, 3-й та 6-й день від народження та Ліпін в разовій дозі 10 мг/кг на добу внутрішньовенно з 1-го по 6-й день.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, зокрема неонатології, може бути використана у широкій медичній практиці для раннього лікування гіпоксичних уражень органів і систем у новонароджених внаслідок перенесеної тяжкої або помірної асфіксії.

Протягом останніх років внутрішньоматкова гіпоксія та асфіксія переважають у структурі захворюваності й смертності немовлят, суттєво впливаючи на поширення інвалідності в Україні. У зв'язку з досягненнями новітніх медичних технологій особливої актуальності набуває проблема зниження інвалідизації, забезпечення якості життя дітей, особливо з перинатальною патологією нервової системи. [Суліма О.Г., 2005]. Перинатальні ураження ЦНС плода гіпоксичної природи складають 60-90%, тоді як на частоту всіх інших етіологічних причин припадає 10-40% [Мерцалова О.В. 2002]. Саме у цих немовлят виникають істотні порушення спочатку в постнатальній адаптації, потім у зниженні можливості засвоєння соціального досвіду і, як наслідок, соціальної дезадаптації дитини. На жаль, клінічні прояви гіпоксичного ураження органів та систем можуть проявлятися в більш пізній період, коли вже відбулися морфологічні зміни, корегувати які не завжди вдається. Тому виникає нагальна потреба в підвищенні ефективності системи раннього, а потім поетапного спостереження й лікування новонароджених, які перенесли перинатальну асфіксію.

В останнє десятиріччя великий інтерес у вчених та практичних лікарів викликають нові напрями терапії, які б дозволили індивідуалізувати лікування та реабілітацію хворих з органічними ураженнями ЦНС. Цьому завданню відповідає так званий «метаболічний» напрям, в основу якого покладено теоретичний і практичний аналіз порушень обмінних процесів на різних рівнях при формуванні багатьох захворювань. [Ключников С.О., 2006].

Все більше з'являється робіт, які розкривають роль порушень клітинного енергообміну (енергетики) в генезі найрізноманітніших патологічних процесів, зокрема і при гіпоксичному ураженні ЦНС. Енергообмін в теперешній час розглядається як грандіозний комплекс процесів, складних та дуже тонко організованих реакцій, котрі забезпечують фактично всі сторони життєдіяльності живої матерії [De Vivo 1993; Scheffer I.E. 2001]. Зважаючи на необхідність нормалізації енергетичних, репаративних процесів у ЦНС новонародженого, особливо при гіпоксичних ураженнях тяжкого ступеня, виникла потреба включення в комплекс ранньої відновної терапії новонароджених дітей, що перенесли перинатальну асфіксію препаратів нейротрофічної та метаболічної регуляції. Цим вимогам відповідають вітчизняні препарати Цереброкурин® та Ліпін. Нейромодуляторна дія Цереброкуруину® обумовлена комплексом вільних амінокислот, пептидів та низькомолекулярних пептидів контролюваного протеолізу білків головного мозку ембріонів

(13) U

(11) 26174

(19) UA

великого рогатого скота, які входять в даний препарат.

Ліпін - препарат ліпосомальної дії, який має антигіпоксичні, метаболічні властивості; нормалізує процеси тканинного дихання, функціональну активність ендотеліальних клітин; поліпшує реологічні властивості крові; інгібує процеси ПОЛ і має мембранопротекторний ефект.

Відомі такі способи профілактики та лікування гіпоксії новонароджених: використання препаратів (партусистен, еуфілін), дезагрегантів (рефортану, пенттоксифіліну), антиоксидантів (аскорбінова кислота, альфа-токоферола, реамберин), препаратів, що сприяють поліпшенню метаболізму (есенціале, Ліпін, ацетілцистеїн, аміновен, аміноплазмаль), вдихання зволоженого кисню, застосування кисневих коктейлів [Знаменська Т.К., та співав., 2000; Шашкевич В.Є. та співав., 2001; Добрянський Д.О., 2001; Дашкевич В.Е. та співав., 2001; Аряєв М.Л., 2003; Шунько Є.Є., 2005; Суліма О.Г., 2005; Тіщенко В.А. та співав., 2005].

Найбільш близькими за технічною суттю є спосіб лікування асфіксії, а саме корекція змін у міокарді новонароджених, з застосуванням Ліпіну у дозі 10-15мг/кг в/в 2 рази на добу впродовж 5 діб та кверцетину 10мг/кг ентерально тривалістю 3 дні, [запропонований Третьяковою О.С. Задніпровським І.В., 2006; Евтушенко О.С., 2006, Сиротюк М.В. та співав., 2006 запропонований метод лікування ДЦП] за допомогою Цереброкуруину® в дозі 1мл в/м тривалістю 10 днів у дітей після першого року життя. Корисні моделі, які використовувалися, торкалися більш старших дітей та не в повній мірі надавали можливість запобігти органічним неврологічним змінам у новонароджених з перинатальною асфіксією.

В основу корисної моделі покладена задача створення способу лікування перинатальної асфіксії у доношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді, в якому поряд з базисною терапією проводиться медикаментозна терапія нейротрофічним засобом і препаратом метаболічної дії, що надає змогу зменшити перинатальні ушкодження ЦНС немовляти й тим самим знизити захворюваність та смертність новонароджених.

Поставлена задача лікування перинатальної асфіксії у доношених новонароджених в ранньому неонатальному періоді вирішується, згідно корисної моделі, слідуючим чином, застосовуються препарат нейротрофічної дії Цереброкуруин® в дозі 0,5мл внутрішньом'язово в 1-й, 3-й, та 6-й день від народження, та ліпосомальний засіб метаболічної дії Ліпін в разовій дозі 10-15 мг/кг на добу внутрішньовенне з 1-го по 6-й день.

Нами виявлено, що у немовлят, які зазнали гіпоксичного ураження ЦНС, у 100% випадків відбуваються органічні зміни з боку даної системи, які за даними УЗД, кислотно-лужного стану крові та нейроповедінкового профілю новонародженого супроводжуються порушенням мозкового кровообігу та перфузії мозку. Катамнестичне спостереження за цими дітьми показало, що V-ту групу здоров'я мали 2,5% немовлят із тяжкою асфіксією проти 0,65% немовлят із помірною асфіксією. Четверту групу здоров'я мали 5% дітей із тяжкою гіпо-

ксією та 0,65% немовлят із помірною асфіксією; III-ю групу здоров'я мали 25% немовлят із тяжкою асфіксією проти 13,07% немовлят із помірною асфіксією. Використання Цереброкуруину® і Ліпіну надасть можливість мінімізувати виявлені патологічні зміни. Запропоновані препарати мають такі фармакологічні властивості.

Цереброкуруин® - стимулюючий, нейротрофічний засіб:

- активує енергопродукуючі, білоксинтезуючі функції нервових клітин;
- підвищує активність синаптичного апарату нейронів;
- проявляє вазоактивний ефект;
- здійснює регулюючий вплив на біоенергетичну активність мозку;
- покращує артеріальний та венозний кровообіг;
- має гіполіпідемічну, гепатопротекторну, анаболічну дію;
- сприяє реституції порушень функції ЦНС;
- розширює діапазон адаптаційно - пристосувальних реакцій.

Ліпін - ліпосомальний засіб метаболічної дії, який:

- нормалізує процеси перекисного окислення ліпідів, стан системи антиоксидантного захисту;
- має антигіпоксичну дію за рахунок підвищення швидкості дифузії кисню із легень в кров;
- відновлює рівень фосфоліпідів в мітохондріях нейронів головного мозку;
- виконує функцію неспецифічного детоксиканту;
- виявляє мембранопротекторний ефект;
- сприяє збереженню легеневого сурфактанту, що покращує легеневу та альвеолярну вентиляцію;
- нормалізує кислотно-лужний стан;
- запобігає утворенню лактату та його акумуляції в тканинах і крові;
- підвищує Ca^{2+} проникненість як за рахунок виходу позаклітинного Ca^{2+} через потенціалзалежні кальцієві канали, так і за рахунок модифікації фосфоліпідного оточення самих кальцієвих каналів;
- захищає кальцеві канали від продуктів перекисного окислення ліпідів при цьому Ліпін може виступати в якості мішені мембранних фосфоліпаз або продуктів перекисного окислення ліпідів.

Суть заявленого способу пояснюється наступними прикладами.

Приклад №1

Новонароджений Гладкий Саша (історія розвитку новонародженого №289) народився 28.02.07. Маса при народженні 3250г, довжина 51см, об'єм голови 33см, об'єм грудей 31,5см. Оцінка за шкалою Апгар 16/.

Діагноз: Тяжка асфіксія новонародженого. Синдром поліорганної недостатності. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, синдром церебрального пригнічення, судомний синдром. Набряк головного мозку. Інтравентрикулярний крововилив II ст. з двох сторін. Дихальна недостатність III ст.

З народження і впродовж 10 днів дитині проводилась штучна вентиляція легенів. Перебіг захворювання був ускладнений геморагічним синдромом. Під час проведення УЗД головного мозку на 3 добу життя виявлено набряк мозку, Інтравентрикулярний крововилив ІІ ст. з обох сторін. При аналізі нейроповедінкового профілю новонародженого типові відповіді склали 9,5%, субтипові 2,8%, атипові 60,9%.

При обстеженні кислотно-лужного стану крові дитини в першу добу спостерігався декомпенсований метаболічний ацидоз (рН 7,05; PCO_2 27,2 мм рт.ст.; PO_2 66 мм рт.ст., ВЕ-21 ммоль/л;) на 3 добу, на фоні терапії були ліквідовані метаболічні порушення КЛС (рН 7,35; PCO_2 -39,4 мм рт.ст.; PO_2 37 мм рт.ст., ВЕ-3,9 ммоль/л;).

Поряд з основною базисною терапією з першої доби життя був призначений Цереброкурин® 0,5 мл в/м в 1-й, 3-й, та 6-й день від народження та Ліпін в разовій дозі 10 мг/кг на добу в/в з 1-го по 6-й день. На 6 добу життя дитина була переведена із пологового будинку в Дитячу Міську Клінічну Лікарню до відділення інтенсивної терапії. Виписаний із стаціонару з діагнозом: Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, гострий період, с-м пригнічення. Інтравентрикулярний крововилив І ст. на 15 добу життя з покращенням, зокрема в нейроповедінковому профілі новонародженого відсоток субтипових відповідей збільшився на 15%, а типових на 12,5% порівняно з первинним оглядом дитини.

Приклад №2

Новонароджений Матюшенко (х) (історія розвитку новонародженого №233) народився 7.03.07. Маса при народженні 4.360 г, довжина 53 см, об'єм голови 36 см, об'єм грудей 34,5 см. Оцінка за шкалою Апгар 5/6. В пологовій залі під час проведення реанімаційних заходів дитина заінтубована. Аспірація міконіальними водами.

Діагноз: Внутрішньоутробна гіпоксія. Помірна асфіксія новонародженого. Аспірація меконіаль-

ними водами. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС. Великий плід.

Дитина на пролангованій інтубації знаходилась 4 години. Кислотно-лужний стан після народження (рН 7,35; PCO_2 21,6 мм рт.ст.; PO_2 46 мм рт.ст., ВЕ-11 ммоль/л; SBC 15,8 ммоль/л). Проводилась оксигенотерапія за допомогою маски з подачею 30% кисню. На прикінці 1-ї доби від народження стан стабілізувався: ЧД 36 за 1 хв., ЧСС 146 за 1 хв., сатурація O_2 94%. КЛС (рН 7,46; PCO_2 23,1 мм рт.ст.; PO_2 46 мм рт.ст., ВЕ-4,9 ммоль/л; SBC 20,7 ммоль/л). Поряд з основною базисною терапією з першої доби життя був призначений Цереброкурин® 0,5 л в/м в 1-й та 3-й день від народження та Ліпін в разовій дозі 10 мг/кг на добу в/в з 1-го по 4-й день.

В задовільному стані на 5 добу життя дитина була переведена на ІІ етап виходжування новонароджених, де знаходилась на лікуванні впродовж 6 днів. Виписана із стаціонару в задовільному стані, зокрема в нейроповедінковому профілі новонародженого відсоток субтипових збільшився на 20%, а типових відповідей на 67% порівняно з первинним оглядом дитини.

Використання даного способу лікування перинатальної гіпоксії у доношених дітей сприяло більш ефективному лікуванню у відділеннях інтенсивної терапії, мінімізувало тяжкі наслідки гіпоксичного ураження ЦНС та зменшило тривалість лікування в умовах інтенсивної терапії. Включення в комплексну терапію ноотропного препарату Цереброкуруну® та ліпосомального лікарського засобу Ліпіну сприятиме зниженню інвалідності даного контингенту немовлят. Використання даної комбінації в комплексному лікуванні суттєво покращувало показники антиоксидантної системи захисту, дало змогу проводити корегуючі дії у відновлюваному періоді та конкретизувати об'єм подальших індивідуально-реабілітаційних заходів.