



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37509 (13) A

(51) 6 A61K31/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

(21) 99052689

(22) 14.05.1999

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Зелінський Олександр Олексійович, Манасова
Гульсим Серікбайвна, Кожухар Ганна Володимирівна

(73) Одеський державний медичний університет

(57) Спосіб лікування фето-плацентарної недостатності за допомогою вазоактивних препаратів, який **відрізняється** тим, що призначають Нітро-дерм ТТС - трансдермальну терапевтичну систему з площею контактної поверхні 20 см², що містить 50 мг гліцеролтринітрату, який вивільняється зі швидкістю 0,4 мг/г, протягом 2-4 тижнів.

Винахід належить до медицини, а саме - до акушерства та гінекології, і може бути використаний для лікування фето-плацентарної недостатності.

Відоме застосування для лікування недостатності фето-плацентарної системи вазоактивних препаратів, таких як трентал, курантил, еуфілін, партусистен [2, 5].

Однак в наведених джерелах відсутній цілеспрямований вплив на первинну патогенетичну ланку мікроциркуляторних порушень, що ведуть до формування фето-плацентарної недостатності, а використання перелічених препаратів обмежується через їх побічні ефекти.

Найбільш близьким технічним рішенням, яке було вибрано як прототип, є спосіб лікування фето-плацентарної недостатності за допомогою вазоактивних препаратів, який полягає у введенні 0,1 г тренталу в 500,0 мл 5-10% розчину глюкози або реополіглюкіну внутрішньовенно крапельно протягом 5-7 діб з подальшим переходом на пероральний прийом по 0,1 г тричі на добу протягом 4-6 тижнів [5].

Однак наведений спосіб має ряд недоліків.

Внаслідок значного вазореласуючого ефекту можливе зменшення кровопостачання ряду органів, в тому числі і матки (синдром "обкрадення"), з погіршенням стану плода та появою негативних суб'єктивних відчуттів (загальна слабкість, запаморочення голови та т.ін.) [2, 5].

Для корекції побічної дії необхідне призначення передуючого рідинного навантаження (реополіглюкіну 200-400 мл в/в крапельно) та введення кардіотонічних засобів (1,0 мл 0,06% розчину коргікону в/в на фіз. розчині) [5].

Необхідність внутрішньовенного введення препарату значно ускладнює процедуру лікування.

В основу винаходу поставлена задача вдосконалити спосіб лікування фето-плацентарної недостатності за допомогою вазоактивних препаратів шляхом призначення трансдермальної форми гліцеролтринітрату - донора оксиду азоту, що значно полегшить виконання способу, дозволить збільшити його терапевтичну і економічну ефективність та зменшити пов'язану з патологією фето-плацентарного комплексу перинатальну захворюваність та смертність.

Поставлена задача вирішується 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 2-4 тижнів.

Спосіб здійснюється таким чином.

При наявності фето-плацентарної недостатності поряд з загальноприйнятим медикаментозним комплексом призначають Нітродерм ТТС - трансдермальну терапевтичну систему 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 2-4 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 нітрогліцерин не кумулюється в організмі [6].

Гліцеролтринітрат є донором оксиду азоту (NO), який визнається сьогодні універсальним регулятором метаболізму, що бере участь у підтримці багатьох гомеостатичних параметрів організму, а саме - у формуванні базального тону су-

(19) UA (11) 37509 (13) A

дин, зниженні загального периферичного опору, артеріального тиску за рахунок вазорелаксуючої дії, покращанні реологічних властивостей крові шляхом регуляції процесів агрегації формених елементів крові та їх адгезії на стінках кровоносних судин, стабілізації проникливості судинної стінки, забезпеченні "фізіологічного спокою" матки завдяки своїм релаксуючим здібностям та т.ін. [1, 3, 4]. Експериментальні та клінічні дослідження довели, що біорегуляторна система L-аргінін - NO приймає безпосередню участь в процесах фізіологічної адаптації організму жінки до вагітності. Виробництво NO зростає з перебігом вагітності, що обумовлено необхідністю підтримки мікроциркуляторного гомеостазу в умовах появи додаткового кола кровообігу, забезпечення повнокров'я матки та її релаксації. Виснаження системи L-аргінін - NO з порушенням метаболізму оксиду азоту призводить до розвитку мікроциркуляторних розладів і формування фето-плацентарної недостатності та інших ускладнень гестаційного процесу [7, 8, 9, 10].

Введення в комплекс терапії ФПН гліцерилтринітрату - донору оксиду азоту - ліквідує нестачу ендogenous NO і, таким чином, впливає на первинну ланку судинних порушень, що є підставою для формування фето-плацентарної недостатності. Препарат у запропонованій дозі не викликає побічних гемодинамічних ефектів і не потребує проведення додаткових заходів для їх корекції, що можна вважати перевагою в економічному відношенні. Запропонований трансдермальний спосіб введення препарату забезпечує відносно постійну концентрацію його у кровообігу, є неінвазивним, легким у виконанні та широкодоступним.

Приклади конкретного виконання способу

Проведений порівняльний аналіз об'єктивних показників стану фето-плацентарного комплексу у 33 вагітних з фето-плацентарною недостатністю різного генезу строком вагітності 33-36 тижнів, 18 з яких (основна група) в комплексі медикаментозної терапії ФПН отримували Нітродерм ТТС за розробленою методикою, а 15 (контрольна група) – трентал за загальноприйнятим способом.

Ефективність лікування оцінювалась динамікою показників стану ФПК через 2 тижні від початку лікування (табл.). В 1 спостереженні лікування Нітродермом було припинено внаслідок підвищеної індивідуальної чутливості жінки до нітратів. В групі, яка приймала трентал, в 1 випадку він був відмінений внаслідок появи негативних суб'єктивних відчуттів.

Вагітність закінчилась пологамі в строк у 94,4% жінок (17 спостережень) основної групи та у 80,0% жінок (12 спостережень) контрольної групи; дострокові пологи відбулись, відповідно, в 6,4% та 20,0% випадків. Середня вага новонароджених склала 2930 ± 180 г (від 2150 до 3500 г). Гіпотрофія І ступеня була діагностована у 16,6 % новонароджених основної та 20,0% новонароджених контрольної групи. Перинатальних втрат не було.

Порівняльний аналіз запропонованого рішення з прототипом показує, що вперше з метою усунення мікроциркуляторних розладів у фето-плацентарному руслі використано донор оксиду азоту - гліцеролтринітрат, що є патогенетично обґрунтованим, безпечним, терапевтично та економічно ефективним. Також вперше застосовується трансдермальна форма введення препарату, що забезпечує відносно постійну концентрацію його у кровообігу та значно полегшує виконання способу.

Джерела інформації

1. Ванин А. Ф. Оксид азота в біології: історія, состояние и перспективы исследований // Биохимия. - 1998. – Т. 63. - С. 867-869.
2. Диагностика, профилактика и лечение задержки развития плода: Метод. рекомендации. – К., 1992. – 24 с.
3. Марков Х. М. О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1996. - № 1. - С. 34-39.
4. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия. - 1998. – Т. 63. - С. 939-947.
5. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1989. – 512 с.
6. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1995. - 1168 с.
7. Clavin D. K., Bayhi D. A., Noval T. E. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol, 1996, v.174, № 1, Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians, -16-th. Abstract 15.
8. Kubes P., Nitric Oxide: A Modulator of cell-cell interactions in the microcirculation / Molecular Biology Intelligence Unit, University of Calgary: 1996, 173 p.
9. Orpana A.K., Abela K., Ranta V. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol, 1996, v. 174, p. 1056-1060.
10. Seligman S.P., Kadner S.S., Finlay T.H. // Am. J. Obstet. Gynecol, 1996, v. 174, № 1, Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians. - 16-th. Abstract 1.

Показники стану ФПК при лікуванні Нітродермом та тренталом

Показники	До лікування (n=33)	Після лікування тренталом (n=15) /контрольна група/	Після лікування Нітродермом (n=18) (основна група)
Естріол, нмоль/л	46,7±2,0	58,1±1,8	56,7±1,7
Систоло-діастолічне відношення у матковій артерії	3,07±0,08	2,31±0,06	1,96±0,09*
Систоло-діастолічне відношення у артерії пуповини	4,44±0,15	3,30±0,09	2,98±0,10*
Середня оцінка КТГ за даними нестресового тесту, балів	8,4±0,6	10,1±0,3	9,9±0,4
Середня оцінка біофізичного профілю плода, балів	8,0±0,8	9,6±0,6	10,3±0,5

Примітка: * - достовірна різниця між дослідженими групами (p<0,05).

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 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

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