



УКРАЇНА

(19) UA (11) 40160 (13) A

(51) 7 A61K9/127

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ГОСТРОГО ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ЕНДОМЕТРИТУ

(21) 2000074372

(22) 19.07.2000

(24) 16.07.2001

(33) UA

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

(72) Астахов Володимир Михайлович, Билим Га-
лина Василівна, Свірідова Валентина Василівна(73) Донецький державний медичний університет
ім. М. Горького, UA

(57) Спосіб профілактики гострого післяпологового ендометриту, який включає застосування антибіотиків, який **відрізняється** тим, що додатково призначають перорально препарат ехінації пурпурової, а антибіотик, розчинений у фізіологічному розчині, вводять у вигляді суспензії з ліпосомальним препаратом ліпіном одноразово внутрішньовенно повільно.

Винахід відноситься до медицини, а саме до акушерства та може бути застосованим для профілактики післяпологового ендометриту.

Відомий спосіб профілактики післяпологового ендометриту, обраний нами в якості прототипу [1]. Він складається в тому, що породіллям групи високого "ризик" по виникненню хоріоамніоніту й післяпологового ендометриту (наприклад, у жінок з тривалим безводним проміжком більше 6 годин, з виконанням трьох та більш піхвових досліджень після вилиття навколоплідних вод, аномаліями пологової діяльності, клінічне вузьким тазом, тривалою пологов більше як 15 годин, патологічною крововтратою у пологах, після ручного відділення посліду, після ручної ревізії порожнини матки та іншими ознаками) вводять разову дозу антибіотику широкого спектру дії внутрішньовенно-повільно на фізіологічному розчині після пережаття пуповини [1, 2].

Але, даний спосіб профілактики післяпологового ендометриту має такі недоліки: системна антибіотикопрофілактика не завжди усуває небезпеку виникнення генералізованих форм септичних післяпологових ускладнень. Крім ряду побічних реакцій, антибіотики сприяють пригніченню імунологічної реактивності організму, що нерідко обумовлює виникнення стертих форм гострого післяпологового ендометриту, запізнену діагностику та резистентний до подальшої терапії перебіг [2].

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу антибіотикопрофілактики післяпологового ендометриту, в якому забезпечується підвищення ефективності профілактики. Поставлена задача вирішується тим, що у способі профілактики післяпологового ендометриту у жінок групи високого ризику, який включає введення антибіотиків, згідно з винаходом, антибіотик вводять у

вигляді суспензії з ліпосомальним препаратом ліпіном на фізіологічному розчині один раз внутрішньовенно-повільно та додатково вводять перорально імуномодулятор, антиоксидант препарат ехінації пурпурової.

Спосіб здійснюється таким чином: у стерильний 50 мл флакон з 500 мг ліпіну додають 50 мл розчину разової дози антибіотику широкого спектру дії (цефалоспоринов I-II генерації), розчиненого у 0,9% розчині NaCl та струшують до одержання однорідної суспензії молочного кольору. Суміш приготують при кімнатній температурі та вводять безпосередньо після виготовлення в пологах внутрішньовенно-повільно після пережаття пуповини.

З першої доби післяпологового періоду породіллі отримують імуномодулятор антиоксидант "Розчинний водно-спиртовий екстракт ехінації пурпурової" перорально по 20 крапель 3 рази на добу за 20 хвилин до їди впродовж 7-10 днів.

Відомо, що специфічний захист від виникнення гострого післяпологового ендометриту здійснюється факторами гуморального та клітинного імунітету. Вагітність та пологи, навіть з нормальним перебігом, супроводжуються станом імунодефіциту (транзиторним частковим імунодефіцитом після фізіологічної імунної депресії), відновлення якого відбувається лише на 5-6 день післяпологового періоду [3, 4].

З метою впливу на основні етіопатогенетичні ланки гострого післяпологового ендометриту (збудник інфекції, імунологічну резистентність організму) до комплексної профілактики було включено імуномодулятор антиоксидант - препарат ехінації пурпурової та ліпосомальну форму антибіотику.

Вибір імуномодулятора обумовлено тим, що ехінація пурпурова, згідно з науковим досліджен-

(19) UA (11) 40160 (13) A

ням, є природним біологічно-активним препаратом з багатогранним впливом: гепатопротекторною дією бетаїн-гліцину, імуномодуючими властивостями водно-розчинного комплексу полісахаридів (гетероксилану, рамногалактану, арабінорамногалактану, ксилоглюкану та ін.), а полісахарид ехінацин-В підвищує стійкість гіалуронової кислоти до гіалуронідази, здійснюючи міцний протизапальний ефект. Крім цього, препарати ехінації пурпурової містять макро- та мікроелементи (Zn, Li, Cu, Si, Mn, Fe, Co), котрі самі по собі володіють антиоксидантними властивостями [5, 6, 7].

Для виготовлення ліпосомального препарату антибіотику підбирають антибіотики широкого спектру дії згідно з методичними рекомендаціями цефалоспоринового ряду 1 та 2-ої генерації (цефазолін, цефамандол, цефуроксім), які є оптимальними засобами профілактики: володіють швидкою бактеріцидною дією, високою антимікробною активністю, яка не знижується при гнійних процесах, для них характерна мінімальна токсичність та низька частота побічних ефектів [8, 9].

В основі теоретичних розробок одержання ліпосом є відома властивість ліпідів спонтанно набувати та утворювати рідинно-кристалічні структури у присутності великої кількості води та сольових розчинів [10]. Нами застосовано лише один із засобів одержання ліпосом із ліпіну, стерильного ліофінізованого порошку, до якого додають перед використанням розчин антибіотику цефалоспоринового ряду I-II генерації, розчиненому фізіологічним розчином (0,9% NaCl).

Затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України 22.12.1994 року, ліпін, згідно з інструкцією з медичного застосування, володіє антигіпоксичною дією, гальмує процеси пероксидації ліпідів у крові та тканинах, підтримує активність антиоксидантної системи захисту організму, володіє мембранопротекторною дією та підвищує неспецифічний імунітет.

Вибір форми препарату - ліпосомальної форми антибіотику базується на тому, що ліпосоми покращують транспорт антибіотику безпосередньо у зону рани, якою є ендометрій в післяпологовому періоді [11]. Доказано, що при внутрішньовенному введенні саме пошкоджені клітини у стані гіпоксії, ішемії посилено поглинають ліпосоми з антибіотиком для відновлення своїх пошкоджених мембран [12, 13, 14]. Антибіотик, заточений в ліпосоми, також активно поглинається клітинами ретикулоендотеліальної системи, повільно визволяючись по мірі дії ліпосомальних ферментів [15, 16]. При внутрішньовенному введенні тканини органу, пошкодженого запального реакцією, у даному випадку - ендометрій відразу після пологів, захоплюють антибіотик в оболонці із ліпіну інтенсивніше, ніж здорові [12]. Крім цього, після пологів внаслідок до того, що тканини матки знаходяться у стані гіпоксії, набряку, ішемії, знижено надходження Ca^{2+} до міометрію, що може привести до порушення скорочувальної дії матки й розвитку субінволюції. Ліпосоми сприяють збільшенню надходження позаклітинного Ca^{2+} до міоплазми і тим самим нормалізують скорочувальну можливість міометрію, попереджуючи субінволюцію матки й розвиток запального процесу [17].

Наводимо конкретні приклади виконання даного способу профілактики післяпологового ендометриту:

Приклад 1. Вагітна Д., 18 років, історія пологів №165 надійшла в клініку для пологорозродження 27.02.2000 р. з діагнозом: вагітність 1, 38 тижн., юна першопологова, обтяжений соматичний анамнез - хронічний пієлонефрит у стадії ремісії, загальнорівномірнорозвужений таз, хронічна внутріутробна гіпоксія плоду, багатоводдя, передчасне вилиття навколоплідних вод. Пологи 1, термінові, патологічні. Додаткова доля посліду. Ручне дослідження порожнини матки. Безводний проміжок склав 8 годин, число пухових досліджень у пологах після відходження навколоплідних вод - п'ять. Крововтрата 200,0. Породілля після пережання пуповини внутрішньовенно-повільно було введено 50 мл суспензії 500 мг ліпіну з 1,0 антибіотику цефазоліну, розведеному фізіологічним розчином NaCl та перорально препарат ехінації пурпурової з 1-ої доби післяпологів.

Післяпологовий період перебігав добре. Температура тіла не підвищувалась більше $36,8^{\circ}\text{C}$. Породілля виписана на 6-7 добу післяпологового періоду у задовільному стані.

Приклад 2. Вагітна Н., 26 років, №226 історії пологів надійшла у пологове відділення 11.03.2000 р. у строці гестації 39 тижнів, вікова першопологова із обтяженим соматичним анамнезом - хронічний ентероколіт в стадії ремісії, хронічний гастрит в стадії ремісії, хронічний пієлонефрит в стадії ремісії. Преєклампсія легкого ступеню.

Пологи 1, термінові, патологічні, загроза розриву промежини. Епізіотомія. Дефект долі посліду. Ручне обстеження порожнини матки. Епізіорафія. Крововтрата 200 мл.

Даній породілля з високим ризиком розвитку інфекційних ускладнень у ранньому післяпологовому періоді було введено внутрішньовенно-повільно 50 мл суспензії 500 мг ліпосомального препарату ліпін з розчином 1,0 цефазоліну на фізіологічному розчині NaCl, приготованому за вищеписаним способом. Породілля одержувала перорально препарат ехінації пурпурової. Післяпологовий період перебігав добре. У кінці першої доби температура тіла була $37,2^{\circ}\text{C}$, на третю добу - $37,0^{\circ}\text{C}$. Виписана породілля у задовільному стані на шосту добу післяпологового періоду.

Застосування вказаного способу профілактики гострого післяпологового ендометриту забезпечило благоприємний перебіг післяпологового періоду у 26 породілля. Ендометрит не розвинувся в жодній з обстежених нами жінок, у яких був застосований розроблений нами спосіб профілактики гострого післяпологового ендометриту. Легкі форми післяпологової інфекції (субінволюція матки) спостерігались лише у 2 породілля. Післяпологове перебування у стаціонарі у цій групі жінок з високим ризиком розвитку післяпологового ендометриту був $5,5 \pm 0,8$ тиж., тоді як у групі порівняння (25 жінок, де був застосований спосіб профілактики післяпологового ендометриту за способом - прототипом) післяпологовий ліжко-день склав $8,4 \pm 1,9$ ($P < 0,05$).

Джерела інформації

1. Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, С.Д. Воропаева. Применение антибиотиков в акушерстве и ги-

некологии, Москва. – "Русфармамед", 1996. - с. 66-68; 126-132.

2. Г.К. Степанковская, С.Я. Сольский. После-родовая инфекция. Киев – "Здоров'я", -1989. - с. 121-123.

3. В.И. Краснопольский. Кесарево сечение. М.: Медицина. - 1997. - 285 с. -(с. 138,с. 151).

4. В.Н. Серов, А.Н. Стрижаков, С.А. Маркин. Руководство по практическому акушерству. - Москва. - МИА. - 1997. - 436 с. (с. 363, с. 371).

5. Р.В. Кузык, Б.М. Зузун, О.В. Рыбак. Иммунокорригирующие и противовоспалительные свойства биологически активных веществ растений рода *Echinacea Moench* // Провизор. - 1999. - № 4. - с. 55-59.

6. І.В. Геруш, І.Ф. Мещишен. Вплив спиртової настойки ехінації пурпурової на стан оксидантної та антиоксидантної систем // Вісник фармації. - 1999. - № 1. - с. 127-129.

7. Т.П. Гарник. Зміни показників імунної реактивності у хворих на хронічні гепатити під впливом комплексної терапії із застосуванням препаратів ехінації // Клінінформація. - 1999. - № 2. - с. 145-147.

8. Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. Гостинцев В.К., Срачунский Л.С., Зубков И.Н. и др. Методические рекомендации. -1997.

9. Антибактериальная профилактика инфекционных осложнений в хирургии. Методические рекомендации // Под редакцией член-корр. РАМН проф. В.К. Гостищева, Санкт-Петербург. - 1997. - 16 с.

10. О.Л. Сыновец, Д.Е. Лапишин, Ю.В. Руденко. О перспективах использования липосом в медицинской практике // Врачебное дело. - 1991. - №6. - с. 16-19.

11. В.И. Кулаков, И.В. Прошина. Экстренное родоразрешение. Н. Новгород. - 1996. -с. 259-260.

12. Грегориadis Г., Аллисон А. Липосомы в биологических системах. М.: Медицина. - 1983. - 384 с.

13. М.М. Корда, С.В. Бородин, Я.С. Стравський. Використання ліпосом у клінічній медицині // Клінічна хірургія. - 1996. — №1. - с. 67-71.

14. Русак П.С. Липосомальные препараты в комплексном лечении острого гематогенного остеомиелита у детей // Детская хирургия. - №2. - 1998. - с. 18-20.

15. В.А. Владимирский, В.П. Стрельцов, В.М. Степанов, В.И. Брауде. Липосомы, как носители противотуберкулезных препаратов - новый подход в экспериментальной химиотерапии туберкулеза // Проблемы туберкулеза. - №7. -1980. - с. 53-56.

16. Шраер Т.И., Крейнс В.М., Голубчиков Н.А. Применение взвеси липосом при экспериментальном локальном гнойном процессе // Хирургия. - 1988. - №4. - с. 30-34.

17. Писарев О.А., Хромов О.С., Стефанов О.В. Морфологічна характеристика реперфузійних ушкоджень міокарда та їх попередження за допомогою фосфатидилхолінових ліпосом // Ліки. - 1997. - №4. - с. 27-30.

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
