



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 54083

(13) A

(51) 7 A61K31/04, A61K31/06, A61K31/21

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ

1

2

(21) 2002053737

(22) 07 05 2002

(24) 17 02 2003

(46) 17 02 2003, Бюл. № 2, 2003 р.

(72) Писарева Світлана Петрівна, Могилевська Світлана Іванівна, Воробйова Ірина Іванівна, Толкач Сергій Миколаєвич, Шамаєва Олена Володимирівна, Живецька-Денисова Алла Антонівна, Ткаченко Вікторія Борисівна

(73) ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб профілактики прееклампсії при невиношуванні вагітності, що включає призначення донорів оксиду азоту та препаратів прогестивної дії в комбінації з інгібіторами циклооксигенази, PGI2-міметиком, інгібітором тромбоксану, який відрізняється тим, що використовують в комплексі лікувально-профілактичних заходів один з похідних сиднонімінів – молсидомін, в середньотерапевтичній дозі 2-4 мг тричі на день та L-аргінінову дієту протягом 14 днів, 3 курси впродовж вагітності (в I, II та III триместрах)

Винахід відноситься до області медицини і може бути використаний в акушерстві та гінекології для профілактики виникнення прееклампсії у жінок з невиношуванням вагітності за наявності симптомів загрози викидня або передчасних пологів.

В теперішній час доведено, що у вагітних із загрозою передчасного переривання вагітності часто розвивається прееклампсія. Це пояснюється спільністю ланцюгів патогенезу прееклампсії та невиношування вагітності, а саме порушенням обміну білків та ліпідів, їх перекисного окислення, антиоксидантного захисту, імунних порушень, дезорганізацією ендогенного простагландіногенезу, глибокими змінами гормонального балансу, які проявляються пригніченням синтезу естрогенів та прогестинів, на фоні зниження хоріонічного гонадотропіну.

Зсуви в системі нейроендокринної регуляції на тлі порушення синтезу оксиду азоту (NO) як одного з важливих медіаторів регуляції судинного тонуусу призводять або сприяють формуванню первинної плацентарної недостатності, порушенню мікроциркуляції, розвитку хронічного ДВЗ-синдрому, на фоні чого розвивається пізній гестоз.

В останні роки показано, що NO відіграє роль фізіологічного посередника не тільки в судинній стінці, але також у центральній та периферичній нервовій системі та відповідях імунної системи.

Одна з важливих ролей NO - це регулювання людської дитородної функції. NO залучений до ре-

гуляції продукування гонадотропін-релізінг-гормону гіпоталамічними нейронами, а також до синтезу хоріонічного гонадотропіну синцитіотрофобластом. Під час вагітності основним фактором, який контролює продукцію та біологічну дію NO, вважається прогестерон.

Проведені дослідження вмісту NO під час вагітності показали, що NO пригнічує спонтанну скорочувальну діяльність міометрія. Релаксація м'язів у відповідь на експресію NO підвищується протягом усієї вагітності та знижується напередодні пологів. Зменшена у матці з будь-яких причин концентрація NO викликає формування синдрому загрози переривання вагітності через підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки призводить до розвитку гіпоксії плода. В свою чергу, фето-плацентарна вазоконстрикція сприяє пригніченню продукції NO і гіпертонусу міометрія.

Відкриття ролі NO як універсального посередника в регуляції ключових функцій і комунікацій змінило наші уявлення про регуляцію багатьох життєвих процесів і патогенез цілої низки захворювань, а також про способи і методи їх профілактики та лікування.

Відомі засоби профілактики прееклампсії в більшості базуються на корекції метаболічних порушень в організмі вагітної жінки.

Рекомендується застосування гормонів - естрогенів та гестагенів (Михайленко О.Т. Василенко Л.В., Зіміна І.Л.). Деякі сучасні аспекти невиношу-

(13) A

(11) 54083

(19) UA

вання вагітності // Педіатрія, акушерство і пнекологія -1991 -№1 - С 31-33 В И Кулаков В М Сидельникова Снижение перинатальной заболеваемости и смертности при невынашивании беременности // Акуш и гинек - 1991 №2 - С 5-8) Великим досягненням у профілактиці та терапії загрози переривання вагітності стало використання β -адреномimetиків (партусистен, бриканіл, алу-пент та інші), які не тільки здатні припинити пере-йми, але й лікують хронічну плацентарну недостатність При цьому в крові вагітних відбу-вається нормалізація і навіть деяке підвищення кон-центрації плацентарного лактогену естадіолу та прогестерону (Е А Кудрина Омеляненко А И, Белоглазова С Е β -Адреномimetики в современ-ном акушерстве // Акуш и гинек - 1988 - №2 - С 3-9) Використовуються також фізіотерапевтичні методи Одним з яких є відновлення фізичними факторами розташування хребців (Патент № 2162681 Способ коррекции состояния беремен-ных при гестозах первой и второй половины бере-менности и угрозы ее прерывания, Грищенко АТ Серов А В, Лыкова А Э и др. (Россия) - Заявлено 11 07 1997, опубл 27 06 99, бюл №18 /Изобретения Полезные модели, №4, 2001, Моск-ва) Добре зарекомендував себе метод гіпербарич-ної оксигенації (Прошина И В Обоснование ис-пользования ГБО при некоторых патологических состояниях в акушерстве и гинекологии // Анесте-зиология и реаниматология - 1983 - №4 - С 34-35)

В літературі немає відомостей про вивчення метаболізму NO у вагітних з невиношуванням в плані розвитку у них прееклампсії Існуючі до цього часу способи лікування невиношування не перед-бачали фізіологічних та патофізіологічних механі-змів дії медіаторів нового покоління, зокрема ролі оксиду азоту в регуляції тонусу судин і профілак-тиці прееклампсії

Найбільш близьким до об'єкта, що заявляєть-ся, є спосіб, що передбачає застосування субстра-та синтази оксиду азоту або його донорів Спосіб лікування і профілактики прееклампсії та передча-сних пологів передбачає введення комбінації про-гестерону та синтази оксиду азоту або донорів оксиду азоту (нітроприсида натрію, нітроглицерину, глицерилтринітрити, S1N-1, ізосорбідмонітрити) Можлива комбінація з інгібітором циклооксигенази, PGI2-міметиком, інгібітором тромбосану (TXA₂) сполученням, яке має активність антагоніста TXA₂ та міметика PGI2 Фармацевтична композиція, що містить вищевказані препарати, ефективна при лікуванні прееклампсії та передчасних пологів, але не є профілактикою прееклампсії (Патент № WO 9502408 A1 Комбинация препарата для сохранения беременности и субстрата оксид азота - син-тазы и/или донора для лечения прееклампсии и преждевременных родов Garfield Robert E, Yal-lampalli Chandra, Clmalis Knstof Bukowski Radoslaw - Заявлено 18 07 94, опубл 26 01 95 / Изобрете-ния стран мира Вып 008, №4, Москва, 1996, с 53)

Наукові дослідження, які проводилися відді-ленням пазових проблем невиношування вагітно-сті ІПАГ АМНУ протягом 6 років, показали, що у переважної кількості обстежених вагітних преек-лампсія розвивалася на тлі загрози переривання

вагітності, явища якої виникали з самих ранніх термінів

В основу винаходу поставлено завдання ство-рити спосіб профілактики прееклампсії в динаміці вагітності у жінок з невиношуванням За даними літератури останніх років доведена роль оксиду азоту, як одного із важливих медіаторів, які при-ймають участь в регуляції судинного тонусу, функ-ції ендокринної та імунної систем, а також в меха-нізмах регуляції скорочувальної діяльності матки

Накопичені дані відносно змін в системі гомео-стазу в організмі вагітних з невиношуванням та подальшим розвитком прееклампсії стимулювали на пошук лікарських засобів, здатних впливати на певні частини складного ланцюга морфофункці-ональних порушень

Поставлена перед нами задача вирішується шляхом застосування в комплексі лікувально-профілактичних заходів одного з похідних сидно-німінів - молсидоміну, який має здатність безпосе-редньо, без будь-яких метаболічних трансформа-цій, впливати на гладенькі м'язи в стінках судин, при тому явища толерантності практично не роз-виваються Ще одна особливість препарату пов'я-зана з тим, що екзогенний NO може взаємодіяти з тромбоцитами, внаслідок чого зменшується здат-ність останніх до агрегації та тромбоутворення Все це дозволяє зробити висновок про доцільність вживання молсидоміну з метою профілактики пре-еклампсії та плацентарної недостатності Слід вважати за доцільне призначення молсидоміну вже з першого триместру вагітності, враховуючи показники вмісту NO в крові обстежених жінок, по 2-4мг тричі на день протягом 14 днів, 3 курси упродовж вагітності

Враховуючи роль L-аргініну як антигіпоксанта а також як донора NO-одного з провідних регуля-торів метаболічних процесів в організмі - доцільно використання разом з молсидоміном дієти, з під-вищенням вмістом цієї амінокислоти Розробка діє-ти та вивчення її ефективності при прееклампсії у вагітних проведена нами раніше (Звіт № держре-єстрації 0196U006284 1998р)

Ефективність розробленого комплексу оціню-вали по відсутності нашарування клінічних проявів прееклампсії у вагітних з загрозою переривання вагітності, що підтверджувалось лабораторними та інструментальними методами досліджень Ана-ліз перебігу вагітності та наслідків пологів для ма-тері і плода показали, що при застосуванні розро-блених лікувальних заходів зберігався нормальний артеріальний тиск, відсутні набряки та зміни у сечі

Приклад Балюк О В 28 років, жителька м Хо-рол, Полтавської області Знаходилася на стаціо-нарному лікуванні у відділенні наукових проблем невиношування вагітності ІПАГ АМНУ

Клінічний діагноз Вагітність 7 тижнів Загроза переривання вагітності Істміко-цервікальна недо-статність Обтяжений акушерський анамнез (5 ми-мовільних викиднів)

У жінки з малих термінів вагітності клінічно спостерігалися ознаки загрози переривання вагіт-ності Відмічалася також зниження вмісту NO та L-аргініну в крові У зв'язку з цим вона отримувала протягом вагітності (в I, II та III триместрах) курси лікування молсидоміном (2мг тричі на день) на тлі

дієти з підвищеним вмістом L- аргініну. Курс лікування тривав 14 днів. Крім цього жінка отримувала гормонотерапію (прогестерон 2 5% 1мл 2 рази на день, профазі 5 тис МО на тиждень до 14-15 тижнів вагітності), спазмолітики, кровоспинні засоби. Наприкінці І-го курсу лікування у хворої зникли клінічні прояви загрози переривання вагітності та нормалізувалися показники гормонів в крові (хоріонічний гонадотропін, прогестерон та естрадіол), а також вміст в крові NO та L- аргініну. Жінка у задовільному стані, з прогресуючою вагітністю була виписана додому.

В 37 тижнів вагітності жінка поступила у відділення вдруге для дородової підготовки та розродження. При обстеженні клінічних явищ загрози передчасних пологів та прееклампсії не відмічалося. Показники NO та L- аргініну, а також гормонів в крові - в межах норми, що свідчить про стійкий

ефект від проведеного лікування.

Пологи відбулися вчасно, на 40-му тижні вагітності, ускладнилися передчасним виливом навкоплідних вод та загрозою розриву промежини, з приводу чого проведена перінеотомія, - ррафія.

Народився живий, доношений хлопчик, вагою 3550 0, зріст 52см , з оцінкою за шкалою Апгар 8-8 балів, здоровий.

Післяпологовий період у жінки без ускладнень. На 5-ту добу виписана додому із здоровою дитиною.

Таким чином, спосіб профілактики прееклампсії при невиношуванні вагітності покращує перебіг вагітності, зменшує частоту розвитку прееклампсії, нормалізує функцію фетоплацентарного комплексу, що сприяє зменшенню патології у новонароджених та перинатальні втрати.