



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62817 (13) A

(51) 7 A61K31/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАТРИМКИ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДУ

1

2

(21) 2003065506

(22) 13 08 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Зелінський Олександр Олексійович, Кожухар
Ганна Володимирівна, Садпій Ганна Андрівна(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ(57) Спосіб лікування затримки внутрішньоутроб-
ного розвитку плоду за допомогою препаратів ме-
таболічної дії, який відрізняється тим, що при-
значають L-аргнін перорально по 1,0 г тричі на
добу протягом 4-6 тижнів

Винахід належить до медицини, а саме - до акушерства та пнекології, і може бути використаний для лікування затримки внутрішньоутробного розвитку плоду.

Відоме застосування в комплексній терапії затримки внутрішньоутробного розвитку плоду препаратів, які покращують метаболізм в фетоплацентарній системі: вітамінів, амінокислот, біологічно активних речовин, препаратів анаболічної дії, то-що [1, 2].

Однак, в наведених джерелах відсутній цілеспрямований вплив на конкретні патогенетичні механізми, що ведуть до формування фетоплацентарної недостатності та затримки розвитку плоду.

Найбільш близьким технічним рішенням, яке було вибрано в якості прототипу, є спосіб лікування затримки внутрішньоутробного розвитку плоду за допомогою медикаментозного комплексу, який включає призначення амінокислоти метіоніну по 0,5 г тричі на добу протягом 4-6 тижнів [1].

Однак наведений спосіб має ряд недоліків: по-перше, це надто "загальна" дія метіоніну на організм вагітної та плода, відсутність цілеспрямованого впливу на конкретні ланки патогенезу затримки розвитку плоду.

по-друге, додаткове призначення метіоніну, особливо за умов дефіциту в організмі фолієвої кислоти та вітамінів B₆, B₁₂ і B₁, може привести до накопичення в організмі надлишку гомоцистеїну - амінокислоти, що є продуктом перетворення метіоніну. Гіпергомоцистеїнемія призводить до пошкодження ендотелію судин та порушення мікроциркуляції, а також є однією з основних причин вад розвитку ЦНС плоду [3].

В основу винаходу поставлена задача вдоско-

налити спосіб лікування затримки внутрішньоутробного розвитку плоду за допомогою препаратів метаболічної дії шляхом призначення амінокислоти аргініну, що дозволить збільшити його терапевтичну і економічну ефективність та зменшити перинатальну захворюваність та смертність, пов'язану з затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду.

Поставлена задача вирішується тим, що призначають L-аргнін перорально по 1,0 г тричі на добу протягом 4-6 тижнів.

Спосіб здійснюється наступним чином:

При наявності затримки внутрішньоутробного розвитку плоду поряд з загальноприйнятим медикаментозним комплексом призначають L-аргнін перорально по 1,0 г тричі на добу протягом 4-6 тижнів.

Аргнін - незамінна амінокислота, що є безпосереднім та єдиним джерелом азоту для синтезу окису азоту (NO) під дією NO-синтази.

NO визнається сьогодні універсальним регулятором метаболізму, що бере участь у підтримці багатьох гомеостатичних параметрів організму, а саме у формуванні базального тону судин, 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.і. Експериментальні та клінічні дослідження довели, що біорегуляторна система L-аргнін - NO приймає безпосередню участь в процесах фізіологічної адаптації організму жінки до вагітності. Активність

(13) A

(11) 62817

(19) UA

II зростає з перебігом вагітності, що обумовлено необхідністю підтримки мікроциркуляторного гомеостазу в умовах появи додаткового кола кровообігу, забезпечення повнокров'я матки та її релаксації, а порушення в системі L-аргнін - NO призводять до формування фетоплацентарної недостатності та інших ускладнень гестаційного процесу

Дієта з обмеженням вмісту аргініну в експерименті викликає ретардацію плода, і навпаки, додавання L-аргніну до раціону вагітних тварин в умовах експериментальної гіпооксії запобігає затримці розвитку потомства. Клінічні дослідження виявляють знижений вміст L-аргніну, L-цитруліну та цГМФ в ендотелії пупочної вени поряд зі зниженням вмісту метаболітів NO у плодів з затримкою внутрішньоутробного розвитку [5, 6, 7, 8, 9]

Більшість типів клітин позбавлені повного циклу сечовини, до біосинтезу аргініну нездатні і залежать від його імпорту. Навіть в тих клітинах, які здатні запускати ресинтез аргініну з цитруліну - продукту NO-синтази, для синтезу NO в значній мірі використовується і позаклітинний аргінін. Таким чином, аргінін в клітинах не знаходиться в надлишку, і його концентрація може бути регулюючим фактором активності NO-синтази. На прикладі тромбоцитів було доведено, що додавання L-аргініну в міжклітинне середовище збільшує синтез окису азоту [4]

З іншого боку, аргінін стимулює викид гормону росту гіпофізом шляхом пригнічення секреції соматостатину. Сучасні експериментальні та клінічні дослідження свідчать про важливу роль інсуліно-подібних факторів росту (ІФР) - медіаторів дії гормону росту - у процесах росту та розвитку плода. Підвищення експресії ІФР-I стимулює розвиток мозку плоду, мутація гену IGF-II спричиняє зменшення розмірів плоду, а концентрація ІФР-I та ІФР-II в пуповинній крові значною мірою корелює з розмірами плаценти та плоду людини при народженні. Введення вагітній гормону росту або ІФР-I розглядається сьогодні як один з можливих підходів до терапії затримки внутрішньоутробного розвитку плоду [10, 11]

Таким чином, аргінін є препаратом подвійної дії: по-перше, введення в комплекс терапії затримки внутрішньоутробного розвитку плоду аргініну - субстрату для синтезу окису азоту - дає можливість певною мірою регулювати активність синтезу NO і таким чином впливати на систему мікроциркуляції, порушення якої є підставою для формування фетоплацентарної недостатності і затримки розвитку плоду, по-друге, аргінін впливає на процеси росту плоду шляхом регуляції секреції гормону росту гіпофізом. До переваг способу слід віднести те, що препарат у запропонованій дозі не викликає побічних ефектів, дозволяє знизити дозу інших вазоактивних, антигіпертензивних засобів, препаратів, які покращують реологічні властивості крові. Запропонований метод є легким у виконанні та широкодоступним, може використовуватись в амбулаторних умовах.

Приклади конкретного виконання способу

Обстежено 32 жінки з асиметричною формою затримки внутрішньоутробного розвитку плоду в терміні 30-32 тижні вагітності. Діагноз ретардації

плоду ставився на підставі ультразвукового дослідження при відставанні фетобіометричних показників на 2 і більше тижнів від терміну гестації. 15 з обстежених жінок отримували загальноприйнятий медикаментозний комплекс (контрольна група), 17 вагітним додатково призначався аргінін за розробленою методикою (основна група).

Ефективність лікування оцінювалась за допомогою динамічного УЗД, доплерометрії матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину, показників кардіотокографії, гормональних досліджень. Паралельно визначали вміст в крові метаболітів окису азоту - нітратів і нітритів.

Результати доплерометрії матково-плацентарного кровоплину, проведеної через 2 тижні від початку лікування, показали зниження систоло-діастолічного відношення у маткових артеріях на стороні плацентації, яке набуло вірогідної різниці у групі вагітних, які додатково в комплексі лікування отримували аргінін ($2,21 \pm 0,11$ при висхідних показниках $2,55 \pm 0,13$ в основній групі, $p < 0,05$, $2,24 \pm 0,09$ при висхідних показниках $2,53 \pm 0,15$ в контрольній групі, $p > 0,05$), систоло-діастолічне відношення в артерії пуповини на тлі лікування також знизилось без суттєвої різниці між двома дослідними групами ($2,78 \pm 0,24$ при висхідних показниках $3,18 \pm 0,21$ в основній групі, $p > 0,05$, $2,80 \pm 0,27$ при висхідних показниках $3,23 \pm 0,19$ в контрольній групі, $p > 0,05$).

В групі вагітних, які отримували аргінін, вірогідно зросли рівні нітратів і нітритів у периферичній крові та сечі, а також рівень ІФР-I (був вибірково визначений у 6 вагітних основної та 5 вагітних контрольної групи).

З нормальними антропометричними показниками народилось 11 дітей (65%) основної та 8 дітей (53%) контрольної групи, зменшили відставання фетобіометричних показників більш ніж на тиждень 4 дітей (23,5%) основної та 3 (20%) контрольної групи. В одному випадку в контрольній групі проведений елективний кесарський розтин в 37 тижнів вагітності внаслідок погіршення показників внутрішньоутробного стану плоду.

Порівняльний аналіз запропонованого рішення з прототипом показує, що вперше в комплекс терапії затримки внутрішньоутробного розвитку плоду введений аргінін, який, по-перше, є субстратом для синтезу окису азоту, чим досягається вплив на систему фето-плацентарної мікроциркуляції, по-друге, здатний впливати на процеси росту плоду шляхом регуляції секреції гормону росту гіпофізом. Метод є патогенетичне обґрунтованим, терапевтичне та економічно ефективним, доступним і легким у виконанні.

Література

- 1 Серов В.Н., Стрижак А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство. Руководство для врачей - М. Медицина, 1989 - 512с.
- 2 Плацентарная недостаточность / Савельева Г.М., Федорова М.Ц., Клименко П.А., Сичинава Л.Т. - М. Медицина, 1991 - 271с.
- 3 Гузов И.И. Гомоцистеин в акушерской патологии // АНО Центр иммунологии и репродукции - <http://cir.msk.ru/homocyst1.shtml>
- 4 Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурент-

ных взаимоотношениях // Биохимия - 1998 - Т 63 - С 939-947

5 Марков Х М О биорегуляторной системе L-аргинин-окись азота // Пат физиология и эксперим терапия - 1996 - № 1 - С 34-39

6 Северина И С Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия - 1998 - Том 63 - С 939-947

7 Casanello P, Sobrevia L Intrauterine growth retardation is associated with reduced activity and expression of the cationic amino acid transport systems y+/hCAT-1 and y+/hCAT-2B and lower activity of nitric oxide synthase in human umbilical vein endothelial cells // Circ Res - Vol 91, № 2 - 2002 - P

127-34

8 Vosatka R J, Hassoun P M, Harvey-Wilkes K B Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats // Am J Obstet Gynecol - Vol 178, № 2 - 1998 - P 242-246

9 Greenberg S S, Lancaster J R, Xie J, et al Effects of NO synthase inhibitors, arginine-deficient diet, and amiloride in pregnant rats // Am J Physiol - Vol 273, № 3 - 1997 - P 1031-1045

10 Эндокринология Под ред Н Лавина Пер с англ - М Практика, 1999 - 1128с

11 Hay W W, Catz C S, Grave G D, Yaffe S J Workshop Summary Fetal Growth Its Regulation and Disorders // Pediatrics - Vol 99, № 4 - 1997 - P 585-591