



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81068 (13) C2  
(51) МПК  
A61K 31/79 (2006.01)  
A61P 9/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВАГІТНИХ ІЗ ГІПОКСІЄЮ ПЛОДУ

1

(21) а200603446

(22) 30.03.2006

(24) 26.11.2007

(72) ШВЕД МИКОЛА ІВАНОВИЧ, UA, ГЕРЯК  
СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА, UA(73) ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО, UA(56) RU C2 2188643 10.09.2002  
UA A 33042 15.02.2001

2

(57) Спосіб лікування вагітних із гіпоксією плоду, що полягає у застосуванні антигіпоксантів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають ангіопротектор корвітин по 0,5 г препарату в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно 1 раз на день курсом із 7-10 ін'єкцій.

Винахід стосується медицини, зокрема акушерства та гінекології, і може бути використаний для лікування вагітних, хворих на гіпотиреоз, ускладнений гіпоксією плоду.

Відомий спосіб лікування вагітних із гіпоксією плоду, що полягає у комплексному застосуванні медикаментозних засобів, зокрема антигіпоксантів [1]. За відомим способом як антигіпоксанти використовують рибоксин з глюкозою у комплексі з іншими медикаментозними засобами, а саме папаверином, аскорбіною кислотою, вітаміном Е, фолієвою кислотою. Лікування за відомим способом забезпечує мобілізацію окисно-відновних процесів в організмі, захисних та адаптивних систем, стабілізацію функції клітинних та внутрішньоклітинних мембран і оптимізацію метаболічних процесів.

Недоліком відомого способу є недостатня клінічна ефективність, що випливає з недостатньої коригуючої дії на структуру і функцію клітин судинної стінки. Зазначений недолік негативно позначається на функції трансмембранного обміну речовин, що особливо є небезпечним у вагітних з гіпоксією плоду на фоні гіпотиреозу [2].

В основу винаходу поставлено завдання вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом додаткового призначення медикаментозного засобу, спрямованого на оптимізацію механізмів захисту судинної стінки, досягають підвищення ефективності лікування вагітної жінки з гіпоксією плоду як ускладненням гіпотиреозного зобу.

При виборі технічного завдання була взята до уваги здатність капіляростабілізуючого засобу корвітину впливати на вільно-радикальні процеси

в клітинах та відновлювати систему антиоксидантного захисту [3]. Корвітин впливає на модуляцію активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів, в тому числі здатний впливати на вільно-радикальні процеси шляхом регуляції клітинного біосинтезу оксиду азоту, протеїназ, трансмембранний перенос іонів  $K^+$  і  $Na^+$ , а також спроможний відновлювати нормальне функціонування мембранних іонних каналів за рахунок збереження клітинного гомеостазу та енергетичного метаболізму клітин в стані гіпоксії саме за рахунок його антиоксидантних властивостей. Інгібуюча дія корвітину на мембранотропні ферменти, насамперед, на 5-ліпоксигеназу, позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC4 і LTB4. Особливий інтерес викликає здатність корвітину підвищувати рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його ангіопротекторну дію, тобто, корвітин відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без помітних змін тонуусу судин, збільшуючи реактивність мікросудин. Препарат забезпечує тривалий фармакологічний та клінічний ефект, що може бути пов'язано з дією його активних метаболітів, зокрема халкону, спроможного значно підвищувати плинність ліпідів клітинних мембран [4, 5].

Виходячи з наведеного, у відомому способі лікування вагітних із гіпоксією плоду, що полягає у комплексному застосуванні медикаментозних засобів, зокрема антигіпоксантів, відповідно до винаходу додатково призначають ангіопротектор з антиоксидантними властивостями корвітин внутрішньовенно у розчині по 0,5 г препарату в

(13) C2

(11) 81068

(19) UA

100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на день курсом із 7-10 ін'єкцій.

Вагітній жінці з встановленим діагнозом гіпоксії плоду на фоні субклінічного гіпотиреозу, у складі комплексного лікування призначають внутрішньовенно краплинне через день 5% розчин глюкози 200мл, рибоксин по 10мл 2% розчину, аскорбінову кислоту - 200мг, а також папаверину гідрохлорид по 2мл 2% розчину внутрішньом'язово двічі на добу, вітамін Е по 100мг на добу, фолієву кислоту по 400мкг на добу, йодомарин - 200мкг на добу та додатково ангіопротектор з антиоксидантними властивостями корвітин у розчині по 0,5г препарату у 100мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно щодня, з розрахунку 7-10 ін'єкцій на курс.

Ефективність лікування оцінюють за показниками ультразвукового дослідження, кардіотахографії (КТГ), біофізичного профілю плода. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту визначають за концентрацією малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, активністю супероксиддисмутази, альфа-токоферолу, глутатіону окисненого та відновленого в сироватці крові. Функціональний стан щитоподібної залози досліджують за рівнем тиреотропного гормону в сироватці крові.

Приклад 1. Вагітна М., 25 років, з діагнозом: Вагітність перша, 35 тижнів. Хронічна гіпоксія плоду. Субклінічний гіпотиреоз (тиреотропний гормон 5,1mIU/ml). При ультразвуковому обстеженні стан некомпенсованої гіпоксії плода підтверджено зменшенням частоти епізодичних дихальних рухів за один період до 6 та індексу дихальних рухів до 32%. Біофізичний профіль плода оцінено в 6 балів. Дослідження основних параметрів біофізичного профілю показало, що базальна частота серцевих скорочень (БЧСС) плоду була підвищена і становила 162уд/хв. Одночасно відмічалось зменшення амплітуди миттєвих осциляцій (АМО), яка була  $7\text{хв}^{-1}$ , з'являлись спорадичні децелерації, наростали глибина і тривалість децелерацій. Загальна оцінка стану плода за даними кардіотахограми становила 7 балів за шкалою W.Fisher, що також підтверджувало розвиток хронічної гіпоксії плода у вагітної з субклінічним гіпотиреозом. У вагітної відмічено збільшення рівня малонового діальдегіду до 3,97мкмоль/л, дієнових кон'югат до 18,54мкмоль/л, окисненого глутатіону до 2,74 мкмоль/л і, одночасно, зменшення активності блокування супероксиддисмутази до 9,5%, концентрації альфа-токоферолу до 16,81 ммоль/л і глутатіону відновленого до 1,04мкмоль/л, що свідчило про зверхактивацію вільно-радикального окислення ліпідів на фоні зниження функціональної здатності антиоксидантної системи захисту організму.

Вагітній з лікувальною метою призначали внутрішньовенно краплинне через день 5% розчин глюкози 200мл, рибоксин по 10мл 2% розчину, аскорбінову кислоту - 200мг, папаверину гідрохлорид по 2мл 2% розчину внутрішньом'язово двічі на добу, вітамін Е по 100мг на добу, фолієву кислоту по 400мкг на добу, йодомарин по 200мкг на добу та додатково корвітин у розчині по 0,5г

препарату у 100мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно щодня курсом 7 ін'єкцій.

Після завершення лікування досягнуте значне покращення не лише клінічного стану вагітної, а й плоду. При повторному ультразвуковому дослідженні через 10 днів плід розвивався відповідно до терміну вагітності. Біофізичний профіль плода оцінено в 9 балів. Так, за даними кардіотахографії відмічалось зниження базальної частоти серцевих скорочень плода до 137уд/хв., вірогідно збільшилась амплітуда миттєвих осциляцій (на 32,4%), нормалізувалась кількість акселерації до 8, їх амплітуда і тривалість збільшилась на 18,3 і 15,4%. Відповідно, у плоду на КТГ не виявлялись децелерації, що свідчило про відновлення хронотропної функції серця плоду та ліквідацію хронічної гіпоксії. При цьому оцінка за КТГ склала 9 балів за шкалою W.Fisher. Рівень тиреотропного гормону знизився до 2,7mIU/ml. Одночасно у вагітної відмічено зниження концентрації продуктів вільно-радикального окислення ліпідів (малонового діальдегіду у 1,6 рази, дієнових кон'югат на 8,3%) та підвищення функціональної здатності антиоксидантних систем захисту за рахунок зростання блокування супероксиддисмутази на 31,7%, концентрації альфа-токоферолу на 16,8% і глутатіону відновленого на 19,4%.

Приклад 2. Комплексне лікування за запропонованим способом із застосуванням ангіопротектора з антиоксидантними властивостями корвітину додатково з загальноприйнятою терапією проведено у 34 вагітних із хронічною гіпоксією плоду та субклінічним гіпотиреозом.

В результаті, у всіх жінок зазначеної групи відмічено позитивну клінічну динаміку, що знайшло відображення у зниженні проявів гіпоксії плоду та нормалізації порушеного антиоксидантного гомеостазу організму (таблиця). Це дало змогу покращити перебіг вагітності та пологів, попередити розвиток перинатальних уражень у плода та скоротити тривалість стаціонарного лікування вагітних в середньому на 2,4 ліжко-дні.

Динаміка показників біофізичного профілю плода та вільно-радика гіпоксією плоду на фоні субклінічного гіпотиреозу

Показник	Д
Тиреотропний гормон, mIU/ml	
Біофізичний профіль плода, бали	
Кардіотахограма, бали	
Базальна частота серцевих скорочень, $\text{хв}^{-1}$	
Амплітуда миттєвих осциляцій, $\text{хв}^{-1}$	
Акселерації	
Децелерації	
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	
Дієнові кон'югати, мкмоль/л	
Глутатіон окислений, мкмоль/л	
Глутатіон відновлений, мкмоль/л	
Альфа-токоферол, ммоль/л	
Супероксиддисмутаза, % блокування	

Примітка: 1. \* - позначені показники достовірно відрізняються від даних до лікування ( $P < 0,05$ ).

Як видно з наведених у таблиці даних, у вагітних із гіпоксією плоду, що розвинулась на фоні субклінічного гіпотиреозу, при застосуванні корвітину досягнуто значного покращення клінічного стану жінки та плоду, виявлено зменшення проміжних та кінцевих продуктів вільно-радикального окислення ліпідів (малонового діальдегіду, дієнових кон'югат) та зростання активності ферментів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, альфа-токоферолу, глутатіону відновленого), за рахунок чого відновлено структуру та функціональну здатність клітинних мембран та внутрішньоклітинних органел. Крім того, забезпечено покращення мікроциркуляції та відновлено енергетичний метаболізм у плода за рахунок відновлення матково-плацентарного кровообігу.

Таким чином, лікування за запропонованим способом забезпечує вищу, ніж за способом-прототипом, клінічну ефективність і може знайти застосування в акушерській практиці.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Ван Лир Э., Стикней К.С. Гипоксия. - Пер. с англ. - М.: Медицина, 1977. - 367с.
2. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: Руководство для врачей. - М.: Медицина, 1999. - 448с.
3. Пархоменко А.Н. Новые возможности в лечении больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST: Корвитин для инъекций // Укр. мед. часопис. - 2004. - №2. - С.33-37.
4. Коваль Е.А., Прог Р.В. Оценка эффективности применения флавоноида кверцетина при остром инфаркте миокарда в отдаленный постинфарктный период // Серце і судини. - 2003. - №4. - С.72-78.
5. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Кардиозащитное действие блокады липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: влияние на размер некроза, параметры гемодинамики и результаты программируемой стимуляции желудочков сердца // Український терапевтичний журнал. - 2004. - №2.- С.48-55.