



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35511 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 36/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ТЮТЮНОПАЛІННЯ НА ЖІНОК ДІТОРОДНОГО ВІКУ

1

2

(21) u200804316

(22) 07.04.2008

(24) 25.09.2008

(46) 25.09.2008, Бюл.№ 18, 2008 р.

(72) НАЗАРЕНКО ЛАРИСА ГРИГОРІВНА, UA, БІ-
ЛЯЄВ СЕРГІЙ ГЕОРГІЙОВИЧ, UA(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ, UA

(57) Спосіб профілактики негативного впливу тютюнопаління на жінок дітородного віку, що включає призначення лікарського препарату, який **відрізняється** тим, що як лікарський препарат призначають рослинний збір "детоксифіт", причому 2ст. ложки збору заварюють в 500мл. окропу, настоюють в закритому посуді протягом 1 години, приймають по 2/3 склянки за 20-30 хвилин до їди, 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Корисна модель відноситься до області медицини і може бути використана в акушерстві для профілактики негативної дії тютюнопаління на жінок дітородного віку, які активно палять, або являються пасивними палітьницями.

На даний час тютюнопаління в Україні є вкрай розповсюдженим явищем. Небезпечні наслідки цієї звички для здоров'я людини є незаперечним і вже доведеним фактом [Шульцев Г.П., Висин А.Н. Системные эффекты курения (обзор иностранной литературы) // Клиническая медицина. - 1992. - Т. 70, №2. - С. 17-22].

За даними літератури і на підставі проведених в умовах великого мегаполіса досліджень, палить близько 50% чоловіків і 44% жінок [Беляев С.Г., Назаренко Л.Г., Коровай С.М. Соціальні аспекти материнського та батьківського тютюнопаління // Медичні перспективи. - 2005. - Т. 10, №4. - С.144-148].

Примітно, що під час вагітності кількість жінок, що піддаються впливу тютюнового диму (активні і пасивні курці) досягає 48,6%, що негативно відбивається на завершенні вагітності, пологові і здоров'ї немовлят [Беляев С.Г. Некоторые показатели репродуктивного здоровья под влиянием никотиновой интоксикации // Экспериментальная и клиническая медицина. - 2007. - №1. - С. 146-148].

Згідно з численними даними, запалена сигарета є унікальною хімічною фабрикою, що продукує більш 4 тисяч різних з'єднань, у тому числі більш 40 канцерогенів і щонайменше 12 коканцерогенів. Усю продукцію цієї «фабрики» можна розділити на дві фази: газову й утримуючу тверді частки.

До газових компонентів тютюнового диму відносяться оксид і діоксид вуглецю, ціаністий водень, амоній, ацетальдегід, нітробензол, сірководень, синильна кислота й інші речовини. Фаза тютюнового диму, що містить тверді частки, включає в основному нікотин, воду і смолу - тютюновий дьоготь. Саме до складу останнього, в основному, входять поліциклічні ароматичні вуглеводні - канцерогени [Радбиль О.С., Комаров Ю.М. Курение. - М.: Медицина, 1988. - С. 20-24].

Таким чином, склад тютюнового диму складний, а тому фармакологічний ефект паління зв'язаний не тільки з ніотином, але і з комплексним впливом усіх складових частин диму. Однак, нікотин, будучи алкалоїдом, поступово призводить до психологічної, а потім і до фізичної залежності від паління.

За даними літератури, нікотин індукує ушкодження ендотелію судин, і як наслідок - вазоконстрикцію, інгібування синтезу простагландинів, у тому числі в судинах плаценти, що поряд з підвищенням в'язкості крові є пусковим механізмом багатьох патологічних процесів. Цим питанням у даний час приділяють велику увагу в зв'язку з тим, що ендотелій вважають однією з ланок регуляції судинного тону пору з нейрогенними і гормональними факторами. Ендотеліальні клітини здатні секретувати ряд субстанцій, що володіють здатністю викликати як розслаблення, так і спазм судин. До них відносяться ендотеліні й оксид азоту.

Ендотеліні - пептиди, що синтезуються і виділяються головним чином клітинами ендотелію. За

(13) U

(11) 35511

(19) UA

даними дослідників, вони є самими могутніми з відомих пептидів, що володіють вазоконстрикторною активністю. Виразність їхнього впливу визначається рядом факторів, і насамперед станом ендотелію. При його ушкодженні судинозвужувальний ефект ендотелінів підсилюється.

Ендогенний NO, що утворюється з L-аргініну за участю NO-синтаз (NOS), є нейротрансмітером, імунomodулятором, фактором гемостазу і розглядається сьогодні як ендогенний вазодилататор і активний учасник розвитку запальних реакцій. З погляду мікроциркуляції особливо відзначається регуляція NO судинного тону, адгезії й агрегації тромбоцитів, проліферації ендотелію і гладком'язових клітин, участь у забезпеченні нормальної мікроциркуляції. Оскільки NO синтезується інтактним ендотелієм, при його ушкодженні відбувається зниження активності NOS і рівня NO, і як наслідок, розвивається вазоконстрикція. Гіперпродукція чи дефіцит NO, що виникають внаслідок гіпоксії, дії медіаторів запалення, цитокінового дисбалансу, та інших факторів альтерації, можуть перевести зміни NO з ланки адаптації в ланку патогенезу захворювань.

Таким чином, рівні NO і ендотеліну в крові відбивають ступінь поразки ендотелію судин при впливі різних факторів, що ушкоджують, і можуть бути інформативні при дослідженні ефективності тих чи інших заходів, спрямованих на зменшення впливу цих факторів (у процесі чи лікування превентивної терапії).

В даний час приділяють вкрай мало уваги питанням лікування нікотинної залежності, принаймні, розробці методів зменшення токсичного впливу тютюну на здоров'я людини і майбутнього потомства. У літературі описані способи медикаментозного і психологічного впливу, спрямовані, як правило, на вироблення в курців негативної домінанти до цієї звички і, в остаточному підсумку, припинення паління [Маракулин В.С., Комаров В.М., Чуприн В.В. Об опыте лечения никотинизма // Военно-медицинский журнал. - 1984. - №1. - С.55-58].

В результаті тютюнопаління відзначається достовірне підвищення рівня ендотеліну-1 і достовірне зниження концентрації оксиду азоту (NO) в крові, що виявляється альтеративною дією нікотину й інших складових тютюнового диму на ендотелій судин.

Найбільш близьким та обраним за прототип є спосіб лікування тютюнопаління [І.П. Смірнова, Е.А. Кваша та співавтори "Профілактика та лікування тютюнопаління" // Репродуктивне здоров'я жінки. - 2002. - №1].

Суть способу полягає в одночасному призначенні нікотинзамісної терапії (препарат "NICORETTE") та препарату з групи антидепресантів бупропіона ("Зібан") для лікування тютюнопаління.

Однак під час вагітності цей спосіб не може бути використаний внаслідок наявності протипоказань до використання вищевказаних препаратів під час вагітності.

Вирішення цього питання є актуальним і для жінок дітородного віку, які являються пасивними курцями, що піддаються шкідливим впливам у родині, у суспільному транспорті, у магазинах і в інших громадських місцях. На наш погляд, змусити курця (особливо з великим стажем) кинути паління, чи ізолювати пасивного курця, практично неможливо. Саме тому ми поставили перед собою задачу запропонувати спосіб лікування, спрямований саме на зменшення небезпечних наслідків тютюнопаління для жінки і її майбутньої дитини.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу профілактики негативного впливу тютюнопаління на жінок дітородного віку, в якому за рахунок зміни лікарського препарату, досягається підвищення рівня оксиду азоту в крові, що може розглядатися як зменшення шкідливого впливу компонентів тютюнового диму на ендотелій судин, за рахунок чого відбувається виведення з організму шкідливих речовин.

Поставлена задача вирішується в способі профілактики негативного впливу тютюнопаління на жінок дітородного віку, який здійснюють шляхом призначення лікарського препарату, згідно з корисною моделлю, призначають рослинний препарат «детоксифіт», для чого 2ст. ложки збору заварюють в 500мл. окропу, настоюють в закритому посуді протягом 1 години, приймають по 2/3 склянки за 20-30 хвилин до їжі, 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Засіб рослинного походження «детоксифіт», випускається у вигляді збору ТОВ «Наукововиробничою фармацевтичною компанією «ЕІМ». Препарат дозволений до застосування наказом МОЗ України №223 від 20.06.2002, реєстраційне посвідчення №P.07.00/01957. До складу збору входять рослинні компоненти, завдяки яким препарат володіє гіпоазотемічною, легкою салуретичною і діуретичною дією, сприяє виведенню солей. Забезпечує мобілізацію холестерину зі стінок артерій, перешкоджає атеросклеротичній поразці судин. Впливає на сечовиностворювальну функцію печінки і депураційну функцію нирок. Поліпшує антиоксидантну функцію печінки. Володіє жовчогінною, спазмолітичною, протизапальною і поліпшуючою мікроциркуляцію дією [Інструкція для медичного застосування препарату «детоксифіт» / МОЗ України. - К., 2002].

Таким чином, з одного боку, препарат зменшує альтеративний вплив патологічних факторів на ендотелій судин, з іншого боку - підсилює дезінтоксикаційну функцію печінки і сприяє виведенню шлаків з організму.

Спосіб, що заявляється, здійснюють таким чином.

Жінкам дітородного віку, які самі палять або є пасивними курцями призначають рослинний препарат «детоксифіт». Для його використання 2ст. ложки збору заварюють в 500мл. окропу, настоюють в закритому посуді протягом 1 години, приймають по 2/3 склянки за 20-30 хвилин до їжі, 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Дослідження проводилося в міському клінічному пологовому будинку з неонатологічним стаціонаром (м. Харків). Спостерігали 30 невагітних

жінок дітородного (до 40 років) віку, що звернулися для професійного огляду в консультативну поліклініку, без серйозної соматичної і гінекологічної патології. У рамках загального лікарського первинного обстеження проводили збір анамнестичних даних по акушерській, гінекологічній, соматичній патології. Жінки заповнювали анкету з питаннями самооцінки власного паління, паління чоловіка, а також про перенесених нею захворюваннях. Використано систему відповідей "multiple choice" і спеціальне кодування, що дозволяє зіставити отриману інформацію з об'єктивними даними. Як маркер інтенсивності тютюнопаління використана методика спектрофотометричного визначення змісту тіоціанідних іонів у сечі [Giraudi G, Grillo C. Direct spectrophotometric determination of thiocyanate in serum and urine with a continuous-flow analyzer // *Analyt. chim. Acta.* - 1981. - Vol. 128. - P.169-175].

Лабораторні дослідження включали клінічні аналізи крові і сечі, бактеріоскопічне і цитологічне дослідження піхвових виділень.

За результатами опитування, огляду, визначення тіоціанатурії і результатів лабораторних досліджень усі жінки, що спостерігаються, розділені на наступні групи:

- група 1 і 2 - жінки-курці;

- група 3 - жінки, які не палять.

Випробувані першої і другої групи протягом усього часу спостереження продовжували паління у звичному ритмі, причому пацієнтки 2 групи приймали препарат «детоксифіт» згідно запропонованого способу.

Концентрації ендотеліну-1 визначалися методом ІФА з використанням наборів фірми "ELISA" (Канада). Оксид азоту визначали флюориметричним методом за Marzinzin M. і співавт. [Marzinzin M, Nussler A.K, Stadler J. et al. Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate and s-nitrosothiols // *Nitric Oxide.* - 1997. - Vol. 1. - P. 177-189].

Середній рівень тіоціанатурії в перших двох групах був вірогідно вище відповідного показника контрольної групи, що підтверджує факт тютюнопаління цих жінок.

У результаті дослідження вмісту ендотеліну-1 у жінок виявлено, що вміст його в крові в контрольній групі складає $2,39 \pm 0,19$ пг/мол, тоді як у групах 1 і 2 його рівень склав $11,948 \pm 2,181$ і $11,251 \pm 1,924$ пг/мол відповідно, що вірогідно вище концентрації ендотеліну-1 у контрольній групі (Таблиця 1).

Вміст оксиду азоту (NO), ендотеліну в крові і тіоціанату в сечі в обстежених жінок.

Таблиця 1

	Група-1	Група-2	Група-3
Вік	$29,4 \pm 2,4^1$	$29,81 \pm 1,340^1$	$26,3 \pm 1,0$
Тіоціанат (1), мг/л	$7,110 \pm 0,458^2$	$8,223 \pm 0,627^2$	$1,659 \pm 0,165$
Тіоціанат (2), мг/л	$6,771 \pm 0,481^5$	$6,519 \pm 0,298^6$	
NO (1), ммоль/л	$0,151 \pm 0,018^2$	$0,152 \pm 0,017^2$	$0,427 \pm 0,014$
NO (2), ммоль/л	$0,179 \pm 0,022^3$	$0,276 \pm 0,027^{4,10}$	
Ендотелій (1), пг/мл	$11,948 \pm 2,181^7$	$11,081 \pm 1,289^7$	$2,39 \pm 0,19$
Ендотелій (2), пг/мл	$11,251 \pm 1,924^8$	$10,227 \pm 1,009^{9,11}$	

Примітка.

1 - достовірних розходжень у порівнянні з контролем не виявлено, $p > 0,05$;

2 - розходження достовірні в порівнянні з контролем, $p < 0,001$;

3 - достовірних розходжень у порівнянні з NO (1) групи 1 не виявлено, $p > 0,05$;

4 - розходження достовірні в порівнянні з NO (1) групи 2, $p < 0,01$;

5 - розходження достовірні в порівнянні з тіоціанатом (1) групи 1, $p < 0,001$;

6 - розходження достовірні в порівнянні з тіоціанатом (1) групи 2, $p < 0,05$;

7 - розходження достовірні в порівнянні з контролем, $p < 0,01$;

8 - достовірних розходжень у порівнянні з ендотеліном (1) групи 1 не виявлено, $p > 0,05$;

9 - достовірних розходжень у порівнянні з ендотеліном (1) групи 2 не виявлено, $p > 0,05$;

10 - розходження достовірні в порівнянні з NO (2) групи 1, $p < 0,05$;

11 - достовірних розходжень у порівнянні з ендотеліном (2) групи 1 не виявлено, $p > 0,05$.

За нашими даними, вміст оксиду азоту (NO) у

крові здорових людей, що не палять, (група 3) складає $0,427 \pm 0,014$ ммоль/л., що приблизно збігається з даними літератури (Зміст NO у крові в жінок-курців значно нижче рівня цієї речовини в жінок, що не палять, з високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$). При дослідженні кореляційного зв'язку між рівнем тіоціанатурії (тобто інтенсивністю тютюнопаління) і рівнем оксиду азоту в крові виявлений сильний, майже функціональний, зворотний кореляційний зв'язок (Таблиця 2). Це свідчить, на нашу думку, про безумовну ушкоджуючу дію токсичних продуктів тютюнопаління, що потрапляють у кровоносне русло і, як наслідок, поразці кліток ендотелію, відповідальних за синтез NO.

Кореляційні зв'язки в парах «тіоціанат - NO», «тіоціанат-ендотелін» і «NO-ендотелін».

Таблиця 2

Коефіцієнт кореляції	
Тіоціанат-NO (1)	-0,86
Тіоціанат-ендотелін (1)	0,77
NO (1) - ендотелій (1)	-0,62

При цьому виявлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між інтенсивністю тютюнопаління і рівнем ендотеліну-1 у крові (Таблиця 2).

За даними різних авторів, нормальні цифри ендотеліну в крові здорових людей, які не палять, мають значний розмах: від $0,62 \pm 0,15$ пг/мол до $7,9 \pm 1,6$ пг/мол [Borissova A.M, Tankova T, Kirilov G et al. The effect of smoking on peripheral insulin sensitivity and plasma endothelin level // *Diabetes Metab.* - 2004. - Vol. 30, №2. - P. 147-152]. У курців ці цифри вірогідно підвищуються.

Цікаві результати було отримано при повторному дослідженні змісту NO і ендотеліну-1 в крові жінок-курців через 1 місяць.

У жінок першої групи, що продовжували паління у звичному ритмі і не одержували ніякого лікування, рівень NO у крові істотно не змінився. В обстежених групи 2, що одержували детоксифіт протягом місяця, рівень оксиду азоту в крові виявився вірогідно вище, ніж при попередньому визначенні з високим ступенем вірогідності, хоча і набагато нижче нормальних цифр (Таблиця 1). На наш погляд, це зв'язано з активацією механізмів захисту, зокрема, дезінтоксикаційної функції печінки і нирок, і як наслідок, зменшенням вмісту факторів, що ушкоджують, у судинному руслі.

Крім того, переважна більшість жінок, що приймали «детоксифіт» відзначали поліпшення загального самопочуття, зменшення «дискомфорту в шлунку» і інших симптомів, що часто мають місце при тривалому палінні і супутніх цьому порушенням з боку дихальної і травної систем.

Що стосується рівня ендотеліну-1 у крові обстежених, то ні в пацієнок групи 1, ні групи 2 достовірних змін при повторному обстеженні не виявлено. Хоча в жінок групи 2, що одержували лікування детоксифітом, ми відзначали деяке зменшення середніх цифр концентрації ендотеліну-1 у крові, але ці зміни, як було вже зазначено, виявилися недостовірними в порівнянні з попереднім його визначенням перед лікуванням (див. Таблицю 1).

Таким чином, запропонована нами терапія препаратом «детоксифіт» призводить до достовірного підвищення рівня оксиду азоту в крові, що може розглядатися як зменшення шкідливого впливу компонентів тютюнового диму на ендотелій судин.

З огляду на рослинне походження препарату «детоксифіт», відсутність протипоказань для використання при вагітності, його доступність і невисоку вартість, варто рекомендувати його прийом усім жінкам, вагітність у яких перебігає на тлі тютюнопаління в родині.