



УКРАЇНА

(19) UA (11) 3968 (13) U

(51) 7 A61K33/26, A61K38/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ УСКЛАДНЕНЬ У ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНОЮ АНЕМІЄЮ

1

2

(21) 2004042667

(22) 08.04.2004

(24) 15.12.2004

(46) 15.12.2004, Бюл. №12, 2004р.

(72) Чайка Володимир Кирилович, Могілевкіна Ірина Олександрівна, Короткіх Ліна Михайлівна, Перетятко Ганна Андріївна

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.ГОРЬКОГО

(57) 1. Спосіб профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією шляхом

допологового прийому препарату заліза "Фероплект" в дозі 60 мг на добу та одноразового введення препарату рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергех", який **відрізняється** тим, що введення препарату рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергех" здійснюють за 2-7 діб до очікуваного строку пологів.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що препарат заліза "Фероплект" призначають у строку гестації 37-40 тижнів, продовжують прийом до початку пологів.

Корисна модель належить до медицини, а саме до акушерства, і може бути використана для профілактики післяпологових ускладнень (післяпологової анемії, маткової кровотечі, порушення лактації, запальних процесів) у вагітних з гестаційною анемією.

Анемія - одне з найбільш поширених ускладнень вагітності та післяпологового періоду [1]. Анемія вагітних - це клініко-гематологічний синдром, що характеризується порушенням синтезу гемоглобіну (протеїну, який входить до складу еритроцитів) в результаті дефіциту заліза, зменшення кількості еритроцитів, рівня гематокриту та рівня сироваткового заліза. За даними різних авторів анемія зустрічається у 15-90% вагітних [2] та у 55% жінок під час лактації [3]. Близько 90% цих анемій є залізодефіцитними [1]. Анемія ускладнює перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, несприятливо впливає на стан плода та новонародженого. Вона обумовлює гіпоксію плода (63%), загрозу невиношування вагітності (22%), гестози (до 40%). Перебіг пологів ускладнюється несвоєчасним відходженням навколоплідних вод (8-24%), порушенням пологової діяльності (10-20%), передчасними пологами (8-12%) [4]. У 10-12% випадків при наявності анемії виникають

кровотечі у послідовому та ранньому післяпологовому періодах. У 61% жінок з анемією має місце порушення лактації [5]. За даними щорічних статистичних звітів у Донецькому регіоні частота анемій зросла з 4% у 1986 році до 40% у 2000 році та продовжує збільшуватися. Саме тому профілактика післяпологових анемій у вагітних з гестаційною анемією є однією з найактуальніших проблем акушерства.

Відомий спосіб профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією, який включає гемотрансфузійну терапію напередодні пологів, тобто для підвищення рівня гемоглобіну та поліпшення властивостей крові переливають хворому кров іншої людини тієї ж самої групи [6].

Недоліком відомого способу є велика кількість ускладнень, пов'язаних із гемотрансфузіями (алосенсибілізація, посттрансфузійна імуносупресія, зараження гемотрансмісивними інфекціями - ВІЛ, гепатитами, цитомегаловірусом) [6]. Саме тому переливання крові може бути виконане тільки за життєвими показниками, що значно обмежує можливість використання відомого способу.

Відомий спосіб профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією, який включає замісну терапію напередодні пологів з

(13) U

(11) 3968

(19) UA

використанням препаратів заліза парентерально (внутрішньовенно або внутрішньом'язово) [1].

Недоліками відомого способу є такі ускладнення, як алергічні реакції у вигляді лихоманки, анафілактичного шоку; інфільтрати та абсцеси у місцях ін'єкцій; розвиток флебітів при внутрішньовенному введенні препаратів заліза.

Всіх цих недоліків позбавлений відомий спосіб профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією, який включає пероральне застосування напередодні пологів препаратів заліза (ферроплект, сорбифер дурулес, тардиферон та ін.) у вигляді таблеток, капсул або розчину [1]. При застосуванні препаратів заліза усередину в достатньому дозуванні на 7-10 день від початку лікування спостерігається підвищення кількості ретикулоцитів. Нормалізація рівня гемоглобіну відмічається у більшості випадків через 3-4 тижня від початку лікування. Для відновлення запасів заліза в депо потрібно ще 2-3 місяці лікування. Відомий спосіб позбавлений більшості відомих ускладнень, перерахованих вище.

Недоліком відомого способу, як і всіх інших, є те, що в основу лікування покладено принцип замісної терапії, тобто нестачу заліза лікують додаванням його у вигляді препаратів заліза. При цьому немає ніякого впливу на процеси кровотворення організмом вагітної, в той час як зменшення рівня гемоглобіну пов'язане також зі зменшенням кількості еритроцитів в крові.

Відомий обраний за прототип спосіб профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією, що є найближчим до способу, що заявляється, по суті та досягнутому технічному результату, який включає до-пологовий прийом препарату заліза "Ферроплект" в дозі 60мг на добу та однократне введення препарату рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" [7]. Рекомбінантний людський еритропоетин є біосинтетичною формою натурального людського гормону, що відповідає за стимуляцію продукції еритроцитів. Використання еритропоетину у вигляді препарату "Eprex" в комплексі з препаратом заліза прискорює проліферацію та дозрівання еритроцитів [8, 9, 10]. У відомому способі-прототипі поєднані принципи замісної терапії та стимуляції кровотворення.

Недоліком відомого способу-прототипу є недостатня ефективність профілактики післяпологових ускладнень, причина якої полягає в тому, що прийом препарату рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" здійснюється за 21-10 днів до очікуваного строку пологів, при цьому достатньо великий проміжок часу до пологів нівелює дію препарату рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex".

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі профілактики післяпологових ускладнень у жінок з гестаційною анемією шляхом корегування режиму прийому препарату підвищити продукцію організмом людини гемоглобіну за рахунок потенціювання дії еритропоетину гіпоксією, викликану фізіологічною крововтратою під час пологів. Це дозволяє забезпечити підвищення ефективності профілактики післяпологових ускладнень, зменшити строки лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі профілактики післяпологових ускладнень у жінок з гестаційною анемією шляхом допологового прийому препарату заліза "Ферроплект" в дозі 60мг на добу та одноразового введення препарату рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" новим є те, що введення препарату рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" здійснюють за 2-7 днів до очікуваного строку пологів.

Ще однією відмінністю способу, що заявляється, є те, що препарат заліза "Ферроплект" призначають в строку гестації 37-40 тижнів, продовжують прийом до початку пологів.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі і технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

При впровадженні в медичну практику методики профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією дослідним шляхом було виявлено неочікуваний ефект: скорочення періоду від моменту введення препарату рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" з 21-10 до 2-7 днів до очікуваного строку пологів підвищувало ефективність профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з анемією, тобто більш високими були показники гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту, сироваткового заліза. Механізм цього явища на клітинному рівні не вивчався, але можна припустити, що при введенні рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" за 2-7 днів до очікуваного строку пологів дія його потенціюється гіпоксією, викликану фізіологічною крововтратою під час пологів. Саме гіпоксичний стан клітин є пусковим механізмом для продукції ендogenous (власного) еритропоетину. Тому в способі, що заявляється, має місце сумарний ефект від дії екзогенного рекомбінантного людського еритропоетину "Eprex" та ендogenous еритропоетину, які стимулюють кровотворення, сумісно з замісною терапією препаратом заліза "Ферроплект". Дослідним клінічним шляхом доведено, що термін прийому препарату "Eprex" за 2-7 днів до очікуваного строку пологів є оптимальним. При недотриманні цього строку ефективність профілактики не досягається.

Ефективність способу профілактики післяпологових ускладнень у вагітних з гестаційною анемією, який заявляється, було доведено шляхом клінічних досліджень при профілактичному лікуванні 48 вагітних жінок з анемією.

Дослідження проведене на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Донецького державного медичного університету. Отримані результати свідчать про вірогідно вищі показники червоної крові в післяпологовому періоді у жінок, які лікувалися запропонованим способом (24 вагітних основної групи) в порівнянні з групою пацієнток, які отримували терапію за прототипом (24 вагітних групи порівняння). Післяпологова анемія спостерігалась у 31% жінок, що отримували профілактичну терапію за способом, що заявляється, та у 69% пацієнток, які лікувались за прототипом.

Отже застосування способу, що пропонується, дозволяє отримати більш ніж вдвічі кращі результати профілактики, потребує менше часу (2-7 діб замість 10-21 за прототипом) для підвищення рівня гемоглобіну до нормальних показників. Профілактичне лікування за способом, що заявляється, дозволяє уникнути післяпологових ускладнень: післяпологової анемії, маткової кровотечі, порушення лактації, запальних процесів.

Спосіб, що заявляється реалізують наступним чином

Вагітним жінкам, у яких виявлено анемію 1 ступеня напередодні пологів, тобто у строках вагітності від 37 до 40 тижнів, призначають перорально препарат заліза "Ферроплект" в дозі по 2 таблетки тричі на добу (добова доза двовалентного заліза 60мг) та за 2-7 діб до очікуваного строку пологів одноразово підшкірно вводять препарат рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергеx" в дозі 50ОД/кг ваги (в середньому 3000ОД) на початку лікування. Прийом препарату "Ферроплект" продовжують до початку пологів, а при необхідності і в післяпологовому періоді. Контрольні дослідження крові проводять перед початком лікування та на 5 добу після пологів.

Для використання способу, що заявляється, використовується препарат заліза "Ферроплект" виробництва ЗАОНПЦ "Борщаговський фармацевтичний завод", м.Київ, реєстраційний номер П.06.01/03281; препарат рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергеx" виробництва фірми Янссен-Сілаг (Швейцарія) корпорації Джонсон і Джонсон, реєстраційний номер П.12.99/01292.

Конкретні приклади реалізації способу, що заявляється.

#### Приклад 1

Вагітна П., 25 років. Поступила до відділення патології вагітності з діагнозом: вагітність третя, 37 тижнів, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (1 штучний аборт), обтяжений перебіг вагітності загрозою пізнього аборту у 18 та 23 тижні та гестаційною анемією, тазове передлежання плода. Вагітній провели обстеження в повному обсязі. В аналізах крові: гемоглобін 103г/л, еритроцити 3,25Т/л, гематокрит 32% (в нормі для вагітних значення цих показників повинні відповідати або перевищувати: гемоглобін 110г/л, еритроцити 3,50Т/л, гематокрит 33% [11]). Отримала лікування за прототипом: перорально препарат заліза "Ферроплект" в дозі по 2 таблетки тричі на добу (60мг), препарат рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергеx" підшкірно в дозі 50ОД/кг ваги введено за 20 діб до очікуваного строку пологів. Крововтрата під час пологів склала 200мл. На 5 добу після пологів зареєстровані результати аналізів: гемоглобін 107г/л, еритроцити 3,25Т/л, гематокрит 32%. Мають місце клінічні прояви анемії: швидка стомлюваність, гіпогалактія, блідий колір шкіри та слизових оболонок.

#### Приклад 2

Вагітна С., 24 роки. Поступила до відділення патології вагітності з діагнозом: вагітність друга, 40 тижнів, обтяжений перебіг вагітності (загроза переривання вагітності), обтяжений гінекологічний анамнез (ерозія шийки матки, порушення менструального циклу), обтяжений соматичний анамнез

(хронічний холецистит), гестаційна анемія. При обстеженні в аналізах крові: гемоглобін 104г/л, еритроцити 3,28Т/л, гематокрит 31%. Отримала лікування запропонованим способом: у строку вагітності від 40 тижнів призначили перорально препарат заліза "Ферроплект" в дозі по 2 таблетки тричі на добу та за 2 доби до очікуваного строку пологів одноразово підшкірно ввели препарат рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергеx" в дозі 50ОД/кг ваги. Прийом препарату "Ферроплект" продовжили до початку пологів. Крововтрата під час пологів склала 200мл. На 5 добу після пологів зареєстровані результати аналізів: гемоглобін 121г/л, еритроцити 3,62Т/л, гематокрит 35%. Загальний стан пацієнтки задовільний.

#### Приклад 3

Вагітна Х., 24 роки. Поступила до відділення патології вагітності з діагнозом: вагітність перша, 37 тижнів, юна першородільця, загально рівномірно звужений таз 1 ступеня, гестаційна анемія. При обстеженні в аналізах крові: гемоглобін 94г/л, еритроцити 3,00Т/л, гематокрит 29%. Отримала лікування за способом, що заявляється: препарат заліза "Ферроплект" призначили в строку гестації 37 тижнів перорально в дозі по 2 таблетки тричі на добу, продовжували прийом до пологів. За 7 діб до очікуваного строку пологів одноразово підшкірно ввели препарат рекомбінантного людського еритропоєтину "Ергеx" в дозі 50ОД/кг. Крововтрата під час пологів склала 200мл. На 5 добу після пологів зареєстровані результати аналізів: гемоглобін 115г/л, еритроцити 3,52Т/л, гематокрит 35%. Загальний стан пацієнтки задовільний.

#### Джерела інформації, прийняті до уваги

1. Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии // РМЖ. -1998. -Т.6, №20.-С.1312-16.
2. Могиленкина И.А., Чайка В.К., Золотухин Н.С., Журавка Г.В. Некоторые вопросы послеродовых анемий и пути их решения // Философские и естественнонаучные аспекты антропологии. -СПб.-Донецк, 1992. - Ч.3. - С.61-65.
3. Гянджонц В.Л. Лактация у женщин с анемией и ее влияние на состояние здоровья и физическое развитие младенцев: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -М., 1993.-23с.
4. Харленок В.И. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние иммунной системы у больных анемией беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Минск, 1990. - 22с.
5. Шпатусько М.І. Комплексна терапія післяпологових анемій: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Київ, 1999.- 18с.
6. Безкровна хірургія. Сучасна концепція гемотрансфузійної терапії: Матеріали всеукраїнського симпозиуму з міжнародною участю. - Львів: НВП "Мета", 2000.-150с.
7. Чайка В.К., Могиленкина И.О., Перетятко Г.А. Наш досвід застосування еритропоєтину в акушерстві // ПАГ. - 2001. - №5. - С.109-112.
8. Breymann C., Major A., Richter C., et al. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in treatment of pregnant anemia: a pilot study// J. Perinat. Med.-1995.2.-P.89-98.
9. Harris S., Payne G., Putman J. Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without

renal disease during pregnancy// Obstet. Gynecol.-1996.-№87.-P.812-814.

10. Vora M., Gruslin A. Erythropoietin in obstetrics// Obstet. Gynecol. Survey.-1998.-№53(8).-P.500-508.

11. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. - М.: «Триада-X, 1997. - С.202-203.