



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39696 (13) A

(51) 7 A61K31/33, A61K31/4415,
A61K33/00, A61P15/06МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ПЕРШОРОДІЛЬ ЗРІЛОГО ВІКУ

(21) 2000127478

(22) 25 12 2000

(24) 15 06 2001

(46) 15 06 2001, Бюл. № 5, 2001 р

(72) Биби́к Вале́рій Васи́льови́ч, Лещи́нський Петро Та́дійови́ч

(73) БИБИ́К ВАЛЕ́РІЙ ВАСИ́ЛЬОВИ́Ч, ЛЕЩИ́НСЬКИЙ ПЕТРО ТА́ДІЙОВИ́Ч, ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб комбінованої фармакокорекції загрози переривання вагітності у першороділь віком понад 30 років, який відрізняється тим, що призначають спазмолітичний м'ятрофний лікувально-профілактичний засіб Магне-В6 по 2 таблетки усередину тричі на добу протягом одного місяця в комбінації з препаратом антиоксидантного типу длі з протипоксичними властивостями – тіотриазоліном - по 2 мл 2,5 % розчину внутрішньовенно тричі на добу протягом 5-7 днів, а в наступні 3 тижні по 1 таблетці (0,1 г) усередину тричі на добу

Винахід належить до медицини, а саме до вирішення питань медикаментозної корекції патологічних станів, основу патогенезу яких складають порушення функціонування фето-плацентарного комплексу при загрози переривання вагітності у первородящих зрілого віку (жінки віком понад 30 років)

Проблема невиношування вагітності, яка постає перед сучасною медичною наукою, з кожним роком набуває все більшої актуальності, оскільки, за статистичними даними, спостерігається чітка тенденція до збільшення частоти виникнення спонтанних абортів та передчасних пологів. Однією з причин цього є зростання питомої ваги первородящих зрілого віку до 25-30% у загальній популяції вагітних.

Складний комплекс патологічних порушень, що формуються в організмі вагітних старших вікових груп, зумовлений морфо-функціональними особливостями фето-плацентарної системи, гормональними змінами, обтяжливим екстрагенітальними захворюваннями анамнезом та іншими чинниками, що створює передумови для виникнення критичних станів при нормальному перебізі вагітності.

Існують різні підходи до лікування невиношування вагітності, в тому числі і у первородящих зрілого віку, при яких застосовуються лікарські засоби з різноманітними механізмами фармакотерапевтичної дії: спазмолітичні засоби, антиоксиданти, токолітики, інгібітори синтезу простагландинів, блокатори кальцієвих каналів, вітамінні препарати та інші. Але серед них найбільш розповсюдженим на сьогоднішній день є спосіб лікування

загроз переривання вагітності за допомогою комбінації лікарських засобів, а саме спазмолітика м'ятропного типу длі - но-шпа (по 2 мл 2% розчину внутрішньом'язово двічі на добу протягом тижня а в наступні три тижні перорально по 1 таблетці (0,04 г) двічі на добу) та препарату з групи природних антиоксидантів - ацетату α -токоферолу (по 10 крапель на добу 30% масляного розчину всередину протягом 30 днів). Застосування цієї традиційної комбінації лікарських засобів покращує загальне самопочуття вагітної, зменшує больові відчуття внизу живота та поясниці нижчого та переймopodobного характеру, а також корегує деякі патологічні прояви (кров'янисті виділення із статевих органів, гіпертонус матки), що спостерігаються при загрози переривання вагітності. Все вище приведене дозволило обрати в якості прототипу но-шпу в комбінації з ацетатом α -токоферолу.

До недоліків прототипу належать: 1) недостатньо висока фармакотерапевтична ефективність у вагітних старших вікових груп, 2) наявність протипоказань до застосування но-спи та ацетату α -токоферолу у осіб, анамнез яких ускладнений серцево-судинною патологією, зокрема кардіосклерозом, зниженням скорочувальної спроможності міокарду та погіршенням проведення імпульсів по провідній системі серця, 3) виникнення побічних ефектів: нудоти, сонливості, пітливості, серцебиття (но-шпа), 4) спроможність препаратів викликати алергічні реакції.

В основу винаходу поставлено задачу - розробити і запропонувати високоєфективний і без-

(19) UA (11) 39696 (13) A

печиний патогенетичний засіб фармакотерапії загрози переривання вагітності у первородящих зрілого віку, який досягається шляхом одночасного призначення комбінованого магнійвітамінного лікувально-профілактичного засобу із спазмолітичною дією і вітамінними властивостями - Магне-В₆, діючи на основу якого складають іони магнію з гідрохлоридом піридоксину (вітамін В₆) який застосовують по 2 таблетки тричі на добу протягом одного місяця а також препарату антиоксидантного типу дії з протигіпоксичними властивостями - тіотриазоліну по 2 мл 2,5 % розчину внутрішньовенно тричі на добу протягом 5-7 днів, а в наступні 3 тижні по 1 таблетці (0,1 г) перорально тричі на добу

Теоретичним обґрунтуванням доцільності і ефективності застосування тіотриазоліну в комбінації з Магне-В₆ є їх спроможність одночасно впливати на різні ланки галогенезу фето-плацентарної недостатності, що формується в організмі вагітних жінок віком понад 30 років

Щодо переваг лікарських засобів, які заявляються в порівнянні з прототипом то на відміну від ацетату α -токоферолу, який лише поповнює запас неферментативної ланки антиоксидантної системи і забезпечує антирадикальний ефект в умовах некомпенсованої активації вільно-радикальних процесів в організмі спектр фармакологічної дії тіотриазоліну багатогранний і складається з поєднання антиоксидантного, антирадикального, антигіпоксичного дезагрегатного, депрессивного і імунорегулюючого ефектів, спрямованих на комплексну корекцію саме тих патологічних порушень, які мають місце при вагітності у жінок віком понад 30 років

Суттєвою перевагою препарату Магне-В₆, що пропонується для фармакокорекції загрози переривання вагітності, перед спазмолітичним міотропним засобом ізохінолінового ряду - но-шпа - є потенціювання магнієвої терапії за допомогою піридоксину, водночас компенсуючи можливий дефіцит цього вітаміну в організмі майбутньої матері. Формуючи з амінокислотами сполуки, які проникають у клітину і відіграють роль магнійфікатора вітамін В₆ є фізіологічним синергістом іонів магнію що особливо цінно в випадках акушерської патології, яка супроводжується загрозою переривання вагітності. Магній що входить до складу комплексу Mg^{2+} -Вітамін В₆-АТФ в якості субстрату для більш ефективної дії натрієвого насоса прискорює вихід натрію з клітини. Іони магнію зменшують збудливість нейронів і гальмують нервово-м'язову передачу імпульсів, що призводить до зниження тонуусу і скоротливої спроможності гладенько-м'язових волокон і релаксуючої дії на міометрій.

Клінічним обґрунтуванням переваг запропонованого способу комбінованої фармакотерапії загрози переривання вагітності у первородящих віком понад 30 років над традиційним способом є результати об'єктивного акушерського обстеження вагітної в порівняльному аспекті та кольоцитологічних досліджень дані про які наведені у табл 1-2

Жінки що знаходилися під наглядом були поділені на 2 групи. Першу (контрольну) - складали первородящі зрілого віку без загрози переривання вагітності (52 жінки), другу (основну) - первородящі зрілого віку з загрозою переривання вагітності (50 жінок). Другу групу розділили методом рандомізації на дві підгрупи (II А і II В). Підгрупу II А (27 жінок) склали первородящі зрілого віку з загрозою переривання вагітності, лікування яких проводилося за традиційною схемою (но-шпа та ацетат α -токоферолу) - прототип. Друга підгрупа II В (23 жінки) - первородящі зрілого віку з загрозою переривання вагітності, для лікування яких застосовували засоби, що заявляються Магне-В₆ та тіотриазолін.

Як видно з табл. 1, застосування тіотриазоліну в комбінації з Магне-В₆ у первородящих зрілого віку з загрозою передчасного переривання вагітності сприяє значному збільшенню відсотку вагітних з низьким (від 0 до 3) індексом токолізу який є характеристикою ступеню ризику невиношування вагітності і обчислюється за трьохбальною системою по проявам основних ознак загрози переривання вагітності (маткових скорочень, розриву плідного міхура, кровотечі, положень шийки матки, розкриття цервікального каналу).

Оцінюючи кольоцитологічну картину перебігу вагітності у жінок досліджуваних груп (див. табл. 2), привертас увагу підвищення каріопікнотичного індексу у первородящих з загрозою переривання вагітності, що є об'єктивним критерієм прогестеронової недостатності. Однак лікування загрози переривання вагітності Магне-В₆ в комбінації з тіотриазоліном призводить до суттєвого зменшення каріопікнотичного індексу особливо у III триместрі практично до значень цього показника у вагітних старших вікових груп без загрози передчасних пологів. В той же час застосування традиційних препаратів (прототип) не забезпечує належного фармакотерапевтичного ефекту.

Отже, запропонований спосіб є значно більш ефективнішим в порівняльному аспекті з прототипом в плані фармакокорекції картини перебігу вагітності у жінок зрілого віку.

Застосування комбінованої терапії невиношування вагітності шляхом призначення Магне-В₆ та тіотриазоліну у 23 вагітних віком понад 30 років із загрозою передчасних пологів дозволило встановити також позитивний клінічний ефект, одним з проявів якого є те, що майже у 87% випадків вагітність пролонгована до фізіологічного терміну пологів (див. табл. 3). В той же час рівень дострокового переривання вагітності у обстежених жінок, лікування яких проводилося за традиційною схемою склав лише 30% (прототип).

Таким чином, одержані результати проведених комплексних клініко-лабораторних досліджень дозволяють дійти висновку про вельми високу ефективність запропонованого способу фармакотерапії загрози переривання вагітності у первородящих віком понад 30 років яка у значній мірі превалює над існуючою схемою лікування цього загрозового для життя вагітної та плоду патологічного стану.

Таблиця 1

Порівняльна оцінка впливу традиційної та запропонованої комбінації лікарських засобів на індекс токолізу у вагітних віком понад 30 років

Група обстежених	Індекс токолізу		
	0-3	4-8	9-15
I (Контрольна) n = 52			
Абс.	52	-	-
%	100	-	-
II (Основна) n = 50 (до лікування)			
Абс.	23	15	12
%	46,0	30,0	24,0
II A (Но-шпа та ацетат α-токоферолу) n = 27 (прототип)			
Абс.	13	6	8
%	48,1	22,2	29,6
II B (Магне-В6 та тіотриазолін) n = 23			
Абс.	16	5	2
%	69,50*/**	21,74*/**	8,70*/**

Примітка: * вірогідно в порівнянні з основною групою ($P < 0,05$);

** вірогідно в порівнянні з прототипом ($P < 0,05$).

В цій та 3 таблиці вірогідність розраховували за допомогою критерію ϕ (кутового перетворення Фішера).

Таблиця 2

Порівняльна оцінка впливу традиційної та запропонованої комбінації лікарських засобів на каріопікнотичний індекс у різні терміни вагітності первородящих зрілого віку

Група обстежених	Каріопікнотичний індекс		
	I тримістр	II тримістр	III тримістр
I (Контрольна) n = 52	14,6%±2,33	9,2%±1,31	7,6%±2,10
II (Основна) (до лікування), n = 50	19,2%±1,64*	13,6%±1,59*	12,1%±1,96*
II A (Но-шпа та ацетат α-токоферолу) (прототип) n = 27	17,8%±2,26	12,3%±1,28*	11,2%±1,48*
II B (Магне-В6 та тіотриазолін) n = 23	15,8%±1,42	10,1%±1,36	8,2%±1,29**

Примітка: * вірогідно в порівнянні з контролем ($P < 0,05$);

** вірогідно в порівнянні з прототипом ($P < 0,05$).

В цій таблиці вірогідність визначали за допомогою критерію t Стьюдента.

Дані про закінчення вагітності у обстежених груп

Група обстежених	Викидень		Пологи		
	До 12 тиж.	13-27 тиж.	28-32 тиж.	33-36 тиж.	37-41 тиж.
I (Контрольна) n = 52 Абс. %	-	-	-	-	52 100
II A n = 27 Абс. (прототип) %	1 3,7	1 3,7	4 14,81	4 14,81	17 62,96
II B n = 23 Абс. %	-	1 4,3	-	2 8,6	20 86,96*

Примітка: * вірогідно в порівнянні з прототипом.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
 (03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03