



УКРАЇНА

(19) UA (11) 52171 (13) U
(51) МПК
A61K 31/205 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДЕЗАДАПТАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ З СИНДРОМОМ АСПІРАЦІЇ МЕКОНІЯ

1

2

(21) u201004729

(22) 21.04.2010

(24) 10.08.2010

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) ВОЛОСОВЕЦЬ ОЛЕКСАНДР ПЕТРОВИЧ,
КРИВОПУСТОВ СЕРГІЙ ПЕТРОВИЧ, ПИЦЮРА
НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) 1. Спосіб лікування дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених з синдромом

аспірації меконія, що передбачає використання препаратів, що належать до метаболітів з антиоксидантними властивостями, який відрізняється тим, що як такі препарати призначають комбінацію препаратів: Коензим-композитум 0,1 мл/кг внутрішньовенно щодня протягом 5 діб, потім через день тричі та L-карнітин по 6-8 крапель внутрішньо протягом 15 діб.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що комбінацію препаратів використовують у вигляді питних ампул, вміст яких розчинюють у воді.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до педіатрії, і може бути використана для лікування дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених, що перенесли гіпоксію.

В структурі захворюваності новонароджених, як доношених, так і недоношених, провідне місце займає гіпоксія. У новонароджених, що перенесли перинатальну гіпоксію, найбільш частим симптомом комплексом, що вимагає невідкладних заходів в палатах інтенсивної терапії, є серцево-легенева недостатність. Серед наслідків гіпоксії - неврологічні порушення різного ступеню тяжкості, синдром дихальних розладів, що включає синдром аспірації меконію, вегетативні дисфункції, синдром дезадаптації серцево-судинної системи новонароджених.

В останній час багато дослідників приділяє велику увагу змінам з боку серцево-судинної системи у новонароджених, що перенесли перинатальну гіпоксію. Адже діагностика та лікування постгіпоксичних ускладнень з боку серцево-судинної системи у новонароджених зумовлює актуальність даної проблеми через високу частоту, що за даними різних авторів складає 40-70% [7, 8]. Тому однією з основних проблем перинатальної кардіології є гіпоксичне ураження серцево-судинної системи.

Розглядаючи синдром дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених з синдромом аспірації меконію, потрібно підкреслити, що основною причиною появи меконію в навколоплідних водах є транзиторна або хронічна гіпоксія плода з

розвитком "централізації кровообігу", перерозподілом кровоплину. При цьому життєво важливі органи (мозок, серце, наднирники) забезпечуються киснем за рахунок менш важливих систем (скелетна мускулатура, легені, нирки, кишечник). В результаті вазоконстрикції та місцевої гіпоксії, а також підвищення тону симпатичної нервової системи виникає посилення перистальтики кишечника з рефлексорним зниженням тону сфінктера анального отвору плода і виділенням меконію. При зменшенні кровопостачання менш важливих органів знижуються секреція респіраторного тракту та сечовидільна функція плоду, зменшується його ковтальна активність. Це приводить до уповільнення обміну навколоплідних вод і меконієм, котрий виділяється в нормі, не виводиться з амніотичної порожнини. Внаслідок перерахованих змін при тривалій гіпоксії розвивається маловоддя, сприяючи збільшенню в'язкості меконію. Таким чином густий меконій завжди свідчить про гіпоксію плоду [12].

Згадані механізми при даному захворюванні викликають кисневу недостатність, тобто порушення окисних шляхів генерації в клітинах. Іншими словами виникає стан гіпоергоза. Цей термін був запропонований для визначення енергетичної патології клітин [6].

Через вагомому енергозалежність при патології клітинної біоенергетики найбільш часто уражуються нервова та м'язова тканини. Чутливість міокарду до кисневої недостатності дозволяє віднести його до енергозалежних тканин, адже у серцевому м'язі при дефіциті кисню відбувається перебу-

UA (11) 52171 (13) U

дова біохімічних процесів, аж до переходу на анаеробний шлях енергоутворення [4]. Порушення енергетичного обміну, вегетативної регуляції серця та судин призводить до швидкого зниження скоротливості міокарду [3, 8]. Цьому сприяють такі анатомо-фізіологічні особливості, як розсипний тип коронарних артерій та фізіологічна карнітинова недостатність. Наслідком останнього є різке зменшення утворення макроергов в мітохондріях кардіоміоцитів, переважання вуглеводного компоненту обміну [1].

Поряд з цим в даний час причиною тривалого зниження контрактильності міокарду прийнято рахувати реперфузійні пошкодження [11]. Міокард в стадії реперфузії навіть при короткотривалій, зворотній, ішемії тривалий час пригнічує контрактильну функцію - так званий *myocardial stunning*, що є наслідком ряду ультраструктурних, метаболічних, судинних, електрофізіологічних та інших порушень [13]. Адже основною проблемою в стані реперфузії є пошкодження внутрішньоклітинних структур, що тривають, внаслідок утворення у великій кількості вільних радикалів кисню, що виникають при реперфузії пошкодженої ділянки, що повертає кисень в ішемізовані клітини [2].

Один з можливих механізмів загибелі міокардіальних клітин в зоні ішемії полягає у наступному: необхідність у високому рівні ефективного аеробного метаболізму для скорочення м'язів серця примушує пошкоджений міокард функціонувати понад свої енергетичні можливості, що сприяє швидкому виснаженню внутрішньоклітинних структур та наступній загибелі ішемізованих клітин. Тривала ішемія клітин може призвести до вогнищевої дистрофії, яка має два варіанта розвитку: повне відновлення функцій або формування вогнищового кардіосклерозу [9, 10].

Відомий спосіб лікування транзиторної постгіпоксичної ішемії міокарду новонароджених обраний нами в якості прототипу (5) передбачає призначення біофлавоноїду кварцетину, що призначається перорально за схемою: 1 доба - із розрахунку 10-15мг/кг маси тіла одноразово, потім кожні 3 години у дозі 4-6мг/кг, 2-3 доба - 4-5мг/кг кожні 4 години, 4-7 доби - 2-3мг/кг 6 разів на добу, з наступним переходом шприцом у дозі 2-3мг/кг протягом 7-10 днів, який відрізняється тим, що препарат вводять через еногастральний зонд.

Однак недоліками даної терапії є незручне дозування та велика кратність введення препарату.

Запропонований нами спосіб лікування дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених з синдромом аспірації меконію не має протипоказань та побічної дії. L-карнітин (лат. *levocarnitine*, англ. *levocarnitine*) - амінокислота, що міститься в усіх органах, використовується для корекції метаболічних процесів, володіє антигіпоксичною дією. Метаболічна функція карнітину пов'язана з транспортом жирних кислот в мітохондрії, де вони окислюються з вивільненням енергії АТФ, модуляцією внутрішньоклітинного гомеостазу кофермента А у матриксі мітохондрій, дезінтоксикацією надлишку оцтової та інших органічних кислот, а також участю у процесі гліколізу, обміну кетонів та холіну [5].

Коензим-композитум (26-компонентний препарат, до складу якого входять вітаміни групи В, вітаміни С та РР, проміжні каталізатори циклу Кребса, коферменти (*Coenzym A*, *Acidum a-liponicum*), компоненти рослинного та мінерального походження, АТФ та компонент тваринного походження), який активує тканинне дихання й окислювально-відновні процеси на рівні циклу Кребса і неспецифічних каталізаторів, призводить до збільшення кількості енергії, що виробляється кардіоміоцитом. Препарат впливає на цикл Кребса в якості індуктора заблокованих або не активованих внутрішньоклітинних ферментних систем.

Задача корисної моделі, що досягається, є стимуляція метаболічних процесів у міокарді при лікуванні дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених з синдромом аспірації меконію.

Технічним результатом є зменшення ризику виникнення тяжких ускладнень, таких як метаболічні порушення, серцево-судинної недостатності та покращення якості життя у новонароджених з синдромом аспірації меконію.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування дезадаптації серцево-судинної системи у новонароджених, який передбачає використання препаратів, що відносяться до метаболітів з антиоксидантними властивостями, згідно корисної моделі - у якості таких препаратів призначають комбінацію препаратів: Коензим-композитум 0,1мл/кг внутрішньовенно щодня протягом 5 діб, потім через день тричі та L-карнітин по 6-8 крапель внутрішньо протягом 15 діб. Можливо використання препарату у вигляді питних ампул, вміст яких розчинюють у воді.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після транспортування новонародженого з синдромом аспірації меконію до відділення реанімації та інтенсивної терапії, детального аналізу захворювання, об'єктивного, лабораторного (загальноклінічні аналізи, біохімічне дослідження крові, кислотно-лужний стан крові), та інструментального (рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, ЕКГ, холтеровське моніторування серцевого ритму, УЗД ОЧП, ЕхоКГ, доплерЕхоКГ) досліджень йому призначають комплексне лікування, яке передбачає проведення штучної вентиляції легень та призначення медикаментозних способів лікування (антибактеріальні препарати, враховуючи анамнез та інвазивність діагностично-лікувальних процедур, муколітичну терапію), інфузійну терапію з метою повного парентерального живлення, корекції об'єму циркулюючої крові та електролітних порушень, а також Коензим-композитум 0,1мл/кг внутрішньовенно щодня протягом 5 діб, потім через день тричі та L-карнітин по 6-8 крапель внутрішньо протягом 15 діб. Можливо використання препарату у вигляді питних ампул, вміст яких розчинюють у воді. Після лікування у всіх дітей проводять оцінку динаміки клінічних симптомів.

Приклади конкретного виконання способу.

Дослідження виконано на базі КМДКЛ № 2 м. Києва у відділення інтенсивної терапії та реанімації новонароджених.

Дитина К., 4 доби, з діагнозом: Синдром аспі-

рації меконію. Аспіраційна пневмонія. Дихальна недостатність II ступеню. Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС. набряк головного мозку. Ішемічна нефропатія II ступеню. Некротичний ентероколіт II ступеню. Гіпоксична ішемія міокарду. Загроза перинатального інфікування. Дитина переведена до відділення реанімації новонароджених КМДКЛ №2 з пологового будинку на 4 добу в край важкому стані за рахунок дихальної недостатності, оксигенозалежності на фоні респіраторної терапії методом традиційної ШВЛ. Дитина від I вагітності, I пологів на 40 тижні. Оцінка за шкалою Апгар 4-6 балів. Дитина відразу після народження переведена на ШВЛ, оксигенозалежна. В пологовому будинку стабілізована та переведена до КМДКЛ №2. Об'єктивно - стан вкрай важкий за рахунок дихальної недостатності. Дихання апаратне, проводиться в усі відділи. Шкірні покриви блідого кольору, наявний периферичний ціаноз, периферична гіперперфузія не виражена. Наявна пастозність м'яких тканин. Гемодинаміка відносно стабільна. Частота серцевих скорочень 105 ударів за хвилину, сатурація 91%. Межі серця не зміщені, тони серця приглушені. На ЕКГ: ритм синусовий, суправентрикулярна екстрасистоля, незначна деформація шлуночкового комплексу QRS, відхилення сегменту ST від ізолінії більш ніж на 2мм у грудних відведеннях, електрична вісь серця відхилена вправо. Рентгенологічно - аспіраційна пневмонія. Лабораторні дані кардіоспецифічних ферментів при поступленні: креатинкіназа - 1036,54Од/л, лактатдегідрогеназа - 3175,98Од/л. За даними ЕхоКГ відмічалось гіпертрофія міокарду правого шлуночку, відкрите овальне вікно. Дитина отримувала комплексне лікування, яке передбачало проведення штучної вентиляції легень та призначення медикаментозних методів лікування (антибактеріальні препарати, враховуючи анамнез та інвазивність діагностично-лікувальних процедур, муколітичну терапію), інфузійну терапію з метою повного парентерального живлення, корекції об'єму циркулюючої крові та електролітних порушень, а також Коензим-композитум 0,1мл/кг внутрішньовенно щодня протягом 5 діб, потім через день тричі та L-карнітин по 6-8 крапель внутрішньо протягом 15 діб. Через 4 доби від початку комплексної терапії змінилися показники кардіоспецифічних ферментів: креатинкіназа - 278,97Од/л, лактатдегідрогеназа - 1868,66Од/л. На 6 добу та екстубована на фоні позитивної рентгенологічної динаміки. Наприкінці другого тижня лікування відмічалась позитивна динаміка клінічних симптомів: зменшення блідості шкіри, зникнення периферичного ціанозу, відновлення звучності серцевих тонів, зникнення порушень серцевого ритму, зникнення пастозності. За даними ЕКГ в динаміці відмічались помірні позитивні зміни сегменту-ST відносно ізолінії, зменшення деформації комплексу QRS, що свідчить про відсутність прогресування дистрофічних змін міокарду на фоні терапії. В динамічному спостереженні на ЕхоКГ відмічалось покращення

контракtilьної функції міокарду. Побічних ефектів не було виявлено.

За способом, що пропонується, було проліковано 30 хворих дітей на базі відділення інтенсивної терапії на реанімації новонароджених КМДКЛ №2. Даний вид терапії показав позитивний ефект у 92% хворих, задовільний - у 8%, незадовільного ефекту не спостерігалось. Побічні ефекти не відмічались.

Даний спосіб дозволяє ефективно та безпечно лікувати дезадаптацію серцево-судинної системи у новонароджених з синдромом аспірації меконію.

Джерела інформації:

1. Белозеров Ю.М. Ишемия и инфаркт миокарда у детей. М., 1998, 398 с.

2. Гулько И.Н. Роль процессов свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции и гемореологических нарушений у больных с острым коронарным синдромом // Укр. мед. часопис. 2002. 5931): 138-141.

3. Котлукова Н.П. Дифференциальная диагностика поражений миокарда у детей первого года жизни // Физиология и патология сердечнососудистой системы у детей первого года жизни. М, 2002. СТЗ-125.

4. Ленинджер А. АТФ-цикл и биоэнергетика клетки. В кн.: Основы биохимии. 1985. Т. 2. Мир, Москва, с. 403-545.

5. Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца (научный обзор). - Москва, 2002. - 32 с.

6. Новиков В.С., Шанин В.Ю. Гипоксия: адаптация, патогенез, клиника. ЭЛБИ, СПб, 2000. - 384с.

7. Прахов А.В. коррекция транзиторной постгипоксической ишемии миокарда у новорожденных // Педиатрия. 1998. № 5. С. 38-42.

8. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Гайдукова Н.В. и др. Постгипоксическая дезадаптация сердечнососудистой системы у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 2. С. 8-12.

9. Сидоров А.Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. - 2000. - № 19. - С. 57-60.

10. Тоболин В.А., Котлукова Н.П., Симонова Л.В. и др. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии // Педиатрия. - 2000. - № 5. - С. 13-18.

11. Genade S., Moolman J.A., Marais E., Lochner A. Ischaemic preconditioning (PC) : are the opioids involved ? // J.Mol. Cell. Cardiol., 1999, 6(31); A95.

12. Michael G. Ross, M.D. Meconium aspiration syndrome - more than intrapartum meconium. Pediatrics. Sep 2005; 353:946-948.

13. Yaakodi T., Ben-haim S., Oron O. Long-term effect of low irradiation in infarction and reperfusion injury in the rat heart // Eur. Heart J., 2000, 21:40.

