



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66729 (13) U  
(51) МПК (2011.01)  
A61K 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

### (54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

1

2

(21) u201109199

(22) 22.07.2011

(24) 10.01.2012

(46) 10.01.2012, Бюл.№ 1, 2012 р.

(72) ВИГІВСЬКА ЛЮДМИЛА АНАТОЛІЇВНА, ТАНЬКО ОЛЬГА ПЕТРІВНА, ТУЧКІНА ІРИНА ОЛЕКСІЇВНА

(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) 1. Спосіб профілактики та лікування прееклампсії у вагітних, який включає призначення комплексу лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що вагітним з 28-го тижня вагітності додатково призначають Глутаргін, причому вагітні з прееклампсією легкого ступеня отримують таблетовані форми препарату; вагітні з прееклампсією серед-

нього та тяжкого ступеня отримують ін'єкційні форми препарату.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вагітні з легким ступенем прееклампсії отримують препарат по 750 мг 3 рази на добу, курсом 10 днів, з проведенням 1-3 курсів протягом вагітності.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що вагітним з середнім ступенем тяжкості прееклампсії призначають по 50 мл 4 % розчину внутрішньовенно крапельно на 150 мл фізіологічного розчину один раз на добу, 5-7 ін'єкцій на курс, з проведенням 1-3 курсів протягом вагітності.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що вагітним з тяжким ступенем прееклампсії продовжують лікування в післяпологовому періоді шляхом перорального прийому препарату по 750 мг 3 рази на добу протягом 10-14 діб.

Корисна модель належить до медицини, а саме до акушерства, і може бути використаною для профілактики та лікування прееклампсії у вагітних.

Лікування вагітних з прееклампсією виконують згідно з Клінічними протоколами з акушерської та гінекологічної допомоги, II частина, Наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 р. Протоколи рекомендують при прееклампсії легкого ступеня медикаментозну терапію не призначати; при прееклампсії середнього ступеня призначають гіпотензивні препарати, комплекс вітамінів та мікроелементів; при прееклампсії тяжкого ступеня рекомендують антигіпертензивну терапію, магnezіальну терапію, інфузійну терапію, комплекс вітамінів та мікроелементів.

Даний спосіб профілактики та лікування прееклампсії у вагітних є найбільш близьким до того, що заявляється, за технічною суттю та результатом, який може бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

В основу корисної моделі поставлено задачу підвищення ефективності профілактики та лікування прееклампсії у вагітних.

Задачу, яку поставлено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі профілактики та лікування прееклампсії у вагітних, який включає призначення комплексу лікарських засобів, згідно з корисною моделлю, вагітним з 28-го тижня вагітності додатково призначають Глутаргін, причому вагітні з прееклампсією легкого ступеня отримують таблетовані форми препарату; вагітні з прееклампсією середнього та тяжкого ступеня отримують ін'єкційні форми препарату. При цьому вагітні з легким ступенем прееклампсії отримують препарат по 750 мг 3 рази на добу, курсом 10 днів, з проведенням 1-3 курсів протягом вагітності. Вагітним з середнім ступенем тяжкості прееклампсії призначають по 50 мл 4 % розчину внутрішньовенно крапельно на 150 мл фізіологічного розчину один раз на добу, 5-7 ін'єкцій на курс, з проведен-

(13) U

(11) 66729

(19) UA

ням 1-3 курсів протягом вагітності. Вагітним з тяжким ступенем прееклампсії препарат призначають за схемою для середньої тяжкості та продовжують лікування в післяпологовому періоді шляхом перорального прийому препарату по 750 мг 3 рази на добу протягом 10-14 діб.

Глутаргін являє собою сіль L-аргініну та глутамінової кислоти. Він має виражену антиоксидантну дію, протигіпоксичний та мембраностабілізуючий ефекти. Глутаргін є донатором NO, пригнічує перекисне окислення ліпідів, що обумовлює його антиоксидантну дію. Препарат належить до засобів, які впливають на енергетичний обмін клітин через первинне накопичення креатинфосфату, корегує кислотно-лужний баланс організму за рахунок нормалізації лужного запасу крові, сприяє збільшенню швидкості дифузії кисню з крові в тканини, отже, нормалізує процеси тканинного дихання [Кулаков В.И. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнева Ю.И. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 320 с.]. NO відіграє велику роль в патогенезі плацентарної недостатності. Зниження біосинтезу NO в матковому та плодово-плацентарному кровотоках супроводжується спазмом судин у цьому регіоні та зниженням материнського кровотоку. Інтенсивність матково-плацентарної гемодинаміки служить основним фактором, який визначає надходження кисню до плода, що є актуальним при прееклампсії, особливо середнього та тяжкого ступенів тяжкості. При недостатньому його надходженні в трофобласті порушується перебіг метаболічних процесів. Використання Глутаргіну в профілактиці та лікуванні фетоплацентарної недостатності дозволяє впливати на патогенетичні механізми цього патологічного процесу, а також відновлювати енергетичний обмін в ішемізованих та тих, що перенесли гіпоксію, клітинах плацентарної тканини. Під впливом Глутаргіну відновлюється функціональна активність ендотеліальних клітин, покращується мікроциркуляція та реологічні властивості крові. Препарат підтримує активність антиоксидантних систем організму, виконує функцію неспецифічного детоксиканту, тим самим підвищує неспецифічну резистентність організму [Фролов В.М. Глутаргин: клиническая эффективность и перспективы применения / В.М. Фролов // Здоровье Украины. - 2003. - №17 (78). - С. 42.]. Препарат не порушує функціональний стан органів та систем організму, не є токсичним, у нього відсутні побічні ефекти (крім індивідуальної чутливості) та кумулятивні властивості.

Оцінка клінічної ефективності розробленої терапії довела, що включення препарату Глутаргін у терапію прееклампсії не супроводжувалося побічними реакціями, у тому числі алергічними ускладненнями, в жодній із хворих. Суб'єктивних скарг та об'єктивного погіршення стану не було зареєстровано.

Спосіб виконують наступним чином.

Вагітним з 28-го тижня вагітності додатково призначають Глутаргін. Вагітні з прееклампсією легкого ступеня отримують з профілактичною метою таблетовані форми препарату. Вагітні з прее-

клампсією середнього та тяжкого ступеня отримують ін'єкційні форми препарату. При цьому вагітні з легким ступенем прееклампсії отримують препарат по 750 мг 3 рази на добу, курсом 10 днів, з проведенням 1-3 курсів протягом вагітності. Вагітним з середнім ступенем тяжкості прееклампсії призначають по 50 мл 4 % розчину внутрішньовенно крапельно на 150 мл фізіологічного розчину один раз на добу, 5-7 ін'єкцій на курс з проведенням 1-3 курсів протягом вагітності. Вагітним з тяжким ступенем прееклампсії препарат призначають за схемою для середньої тяжкості та продовжують лікування в післяпологовому періоді шляхом перорального прийому препарату по 750 мг 3 рази на добу протягом 10-14 діб.

Ефективність способу доведена експериментально.

Обстежено 160 жінок з терміном гестації 28-41 тиждень, в яких під час вагітності було діагностовано прееклампсію, та 40 жінок з фізіологічним перебігом гестації та пологів.

В залежності від ступеня тяжкості прееклампсії, усі вагітні були розподілені на чотири порівняльні клінічні групи: першу (контрольну) групу (I) склали 40 жінок з фізіологічним перебігом вагітності; другу групу (II) - 60 жінок з легким ступенем прееклампсії (Л); третю групу (III) - 60 жінок із середнім ступенем тяжкості прееклампсії (С); четверту групу (IV) - 40 жінок з тяжким ступенем прееклампсії (Т). Кожна група в свою чергу була розділена на підгрупи А та В залежно від способу лікування. Вагітні II, III та IV клінічної групи склали основну групу (П).

Критерієм формування другої-четвертої клінічних груп була констатація прееклампсії в жінок під час вагітності. Оцінка ступеня тяжкості прееклампсії проводилась у відповідності з Клінічними протоколами з акушерської та гінекологічної допомоги, II частина, наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2004 р., №676.

З метою оцінки динаміки показників ET-1, S-нітрозотіолів у групах вагітних з прееклампсією легкого, середнього, тяжкого ступенів тяжкості до лікування та після лікування була розрахована додаткова ознака відносної динаміки за формулою:  $(A2-A1) / A1$ , де A1 - значення показників ET-1, S-нітрозотіолів до лікування, A2 - значення показників ET-1, S-нітрозотіолів на 7 добу лікування. Такий підхід дав можливість оцінити динаміку показників ET-1, S-нітрозотіолів до і після лікування у вагітних з прееклампсією в цілому.

Результати обстежень проаналізовані та статистично оброблені. Для статистичної обробки даних використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0.

Терапія в контрольній групі вагітних показала, що використання Глутаргіну з профілактичною метою привело до деякого підвищення вмісту S-нітрозотіолів ( $p < 0,01$ ), але суттєвої різниці до та після лікування не було встановлено. Реєструвалася лише тенденція до збільшення S-нітрозотіолів, інші показники стану ендотелію не змінилися (у порівнянні з показниками до лікуван-

ня). Тобто препарат Глутаргін сприяв підвищенню біодоступності NO у вагітних контрольної групи.

Використання Глутаргіну у групі вагітних з преєклампсією легкого ступеня сприяло достовірному збільшенню вмісту S-нітрозотіолів на 7 добу прийому препарату. Вміст ET-1 у вагітних контрольної групи та в групі вагітних із преєклампсією суттєво не змінився. Збільшення вмісту S-нітрозотіолів імовірно обумовлено використанням аргініну для синтезу NO.

У групах вагітних із середньою та тяжкою преєклампсією спостерігалось достовірне збільшення вмісту S-нітрозотіолів і зниження рівня ET-1 у всіх обстежених вагітних жінок. Очевидно, що глутамінова кислота, яка входить до складу Глутаргіну, активно використовується в синтезі сильного антиоксиданта – глутатіону. Підсилення активності антиоксидантної системи сприяє усуненню оксидативного стресу, який має місце при преєклампсії середнього та тяжкого ступенів, і тим самим нормалізує метаболічні процеси в тканинах (у тому числі і в ендотелії). Усунення (або зменшення ступеня вираженості) дизметаболічних процесів приводить до зниження продукції ET-1, і як наслідок, до зниження ступеня активації тромбоцитів. Аргінін, що входить до складу Глутаргіну, використовується для синтезу NO. Збільшення вмісту NO приводить до розширення судин, покращення кровообігу тканин, зниження гіпоксії. Таким чином, дія використаного препарату, приводить до усунення причин прогресування преєклампсії, що сприяє покращенню загального стану вагітних, попереджає розвиток тромбоембологічних ускладнень.

Статистичний аналіз динаміки показників стану ендотелію ET-1 та S-нітрозотіолів у вагітних з преєклампсією середнього та тяжкого ступеня тяжкості на 7 добу лікування показав зниження вмісту ET-1 та підвищення вмісту S-нітрозотіолів. Більше зниження вмісту ET-1 та більше підвищення вмісту S-нітрозотіолів реєструвалося в підгрупах, які одержували терапію з Глутаргіном (підгрупи А).

Таким чином, внаслідок розробленої терапії при комплексному дослідженні показників стану ендотелію у вагітних з преєклампсією групи ризику було виявлено: зниження рівня ET-1 і підвищення рівня S-нітрозотіолів. Рівень показників стану ендотелію має залежність від ступеня тяжкості преєклампсії.

Найбільш виражені зміни відбуваються при преєклампсії середнього та тяжкого ступенів, що свідчить про зрив механізмів адаптації у вагітних із групи ризику на фоні розвитку преєклампсії. Включення з метою профілактики та комплексної терапії препарату Глутаргін сприяло значному зниженню ушкодження ендотелію.

У поєднанні з покращенням показників стану ендотелію у вагітних з преєклампсією на 7 добу лікування було відмічено покращення клінічного стану. На фоні покращення загального самовідчуття відбувалася нормалізація перебігу процесу гестації, зменшувалися прояви преєклампсії вагітних. Артеріальний тиск коливався в межах 100/70-140/90 мм.рт.ст. У 5 вагітних з тяжкою преєклампсією та у 3 вагітних з середньою преєклампсією

спостерігалася пастозність гомілок. Відмічалась нормалізація показників коагулограми.

Запропонований спосіб профілактики та терапії преєклампсії у вагітних виявився ефективним у випадку вагітних групи ризику та з преєклампсією легкого ступеня, оскільки відмічалася тенденція до підвищення рівня S-нітрозотіолів, що попереджає ризик ушкодження ендотелію. У вагітних з преєклампсією середнього й тяжкого ступенів вазоконстрикторна дія ET-1 компенсувалася вазодилатуючою дією S-нітрозотіолів, що привело до загального покращення стану організму.

Вивчення ультразвукових параметрів фетоплацентарного комплексу при включенні в профілактичні заходи та терапію вагітних з преєклампсією з групи ризику донатора NO-групи Глутаргіну дало можливість виявити певні відмінності в порівнянні з групами обстежених, до профілактики та терапії яких цей препарат не був включений.

При проведенні ехографічного дослідження дані про стан фетоплацентарного комплексу у вагітності терміном 28-35 та 36-41 тиждень у цілому за групами IA та IB, IIA та IIB, IIIA та IIIB було порівняно. Найбільші відмінності було зафіксовано в термінах дослідження 36-41 тиждень вагітності.

При проведенні ультразвукового дослідження затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР) була виявлена: у групі IB був діагностований 1 випадок ЗВУР I ступеня, у IIB - 3 випадки ЗВУР I ступеня, PIB - 8 випадків ЗВУР I ступеня, 1 випадок ЗВУР II ступеня, на 7 добу запропонованої профілактики та терапії преєклампсії розміри плода в групі IA відповідали гестаційним нормам, у групі IIA - 2 випадки і 5 випадків у групі IIIA відповідали строку гестації, ЗВУР II ступеня відповідав ЗВУР I ступеня, асиметричній формі. Отже, при аналізі ускладнень гестаційного періоду й частоти розвитку ЗВУР був виявлений факт залежності даного синдрому від передчасного переривання вагітності, у зв'язку з наростанням тяжкості преєклампсії. Таким чином, включення препарату Глутаргін в комплекс профілактичних заходів та терапії преєклампсії не лише попереджує виникнення ЗВУР, а відповідно й хронічної фетоплацентарної недостатності, але й сприяє покращенню стану внутрішньоутробного плода, що виявляється в зменшенні ступеня ЗВУР.

Передчасне дозрівання плаценти, кісти, кальцифікати, зміни товщини (гіпоплазія, гіперплазія) плаценти корелювали зі змінами стану ендотелію. Після призначеної профілактики та терапії преєклампсії товщина гіпопластичної плаценти в групах IIA та IIIA у всіх вагітних уже на 7 добу досягла нижньої межі норми. Розміри гіперпластичної плаценти майже не змінилися, що може розглядатися як компенсаторна ознака.

Кількість кальцифікатів у вигляді гіперехогенних включень різних розмірів, кіст плаценти, анехогенних включень округлої форми, передчасне дозрівання плаценти не мали тенденції до прогресування.

Аналіз біофізичного профілю плода (БПП) у клінічних групах після лікування показав відмінності в стані внутрішньоутробного плода в порівнянні з групами, де не проводилася запропонована те-

рапія та профілактика прееклампсії. Так, вагітні, у яких була виявлена патологічна оцінка БПП, були терміново розродженні. За даними БПП у всіх вагі-

тних підгруп А на фоні проведеної профілактики та терапії було відмічено перехід сумнівного тесту БПП до задовільного.