



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112557** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00
A61P 9/00
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2016 05546	(72) Винахідник(и): Бабінцева Анастасія Генадіївна (UA), Годованець Олексій Сергійович (UA), Перижняк Алла Іванівна (UA), Курик Олена Василівна (UA), Дроник Тетяна Анатоліївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 23.05.2016	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 26.12.2016	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.12.2016, Бюл.№ 24	(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ" МОЗ УКРАЇНИ, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ПРИ ТЯЖКІЙ ПЕРИНАТАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології шляхом застосування антигіпоксичної та антиоксидантної терапії. Додатково до комплексу лікування призначають препарат цитофлавін, який вводять внутрішньовенно краплинно у перші 2-12 годин життя після попереднього розведення розчином глюкози та впродовж 5 діб під контролем показників кислотно-лужного стану капілярної крові, рівнів глюкози та сечової кислоти у крові, а також маркерів ниркових функцій.

UA 112557 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме неонатології та педіатрії, і може бути використана для лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених при тяжкій перинатальній патології, що надає змогу стабілізувати енергетичні процеси у клітинах, усунути несприятливі впливи вільнорадикального окиснення за умов патологічного оксидативного стресу та активізувати систему антиоксидантного захисту організму, сприяє покращенню процесів постнатальної адаптації, а також зменшенню рівня захворюваності та смертності даної категорії дітей.

Універсальним патогенетичним механізмом органних пошкоджень у новонароджених є гіпоксія, яка може розвинути внаслідок тяжкої соматичної та гінекологічної патології матері, ускладнень гестаційного періоду, патологічного перебігу інтранатального періоду та впливу різноманітних патологічних чинників після народження, зокрема на фоні морфо-функціональної незрілості організму (Lewis R.M. Review: placenta, evolution and lifelong health / R.M. Lewis, J.K. Cleal, M.A. Hanson // Placenta. -2012. -Vol.33. -P.S28-S32). Киснева недостатність призводить до запуску мультикомпонентного багатоступеневого каскаду функціонально-метаболічних порушень, у тому числі, порушень енергетичного обміну, які пов'язані з розвитком "біоенергетичної гіпоксії". В основі останньої полягають механізми порушення функцій мітохондріального дихального ланцюга - єдиної функціонально-метаболічної системи, яка виконує роль регулятору та модулятора використання кисню та швидкості його постачання з позаклітинного простору до мітохондрій (Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого / Т.К. Знаменська, В.І. Похилько, В.В. Подольський [та ін.]. - К.: ЗАТ "Біолік", 2011. -451 с.). Несприятливі впливи гіпоксії у новонароджених ускладнюються патологічним перебігом пологового оксидативного стресу, який супроводжується надлишковим викидом активних форм кисню на фоні недостатньої активності системи антиоксидантного захисту організму, що призводить до значної інтенсифікації процесів окисної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та вуглеводів, порушення структури та функції клітинних мембран, недостатності енергоутворюючих процесів (Oxidative Stress-Mediated Aging during the Fetal and Perinatal Periods / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity-2014.- Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/358375>).

З урахуванням представлених універсальних патогенетичних механізмів гіпоксичного ураження організму, доцільним є використання у комплексі лікування новонароджених дітей з тяжкою перинатальною патологією препаратів-антигіпоксиків - речовин, які полегшують реакцію організму на гіпоксію або попереджують її розвиток, прискорюють нормалізацію функцій у постгіпоксичному періоді (Lipid and Protein Oxidation in Newborn Infants after Lutein Administration / S. Perrone, M. Tei, M. Longini [et al.] // Hindawi Publishing Corporation. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. -2014. -Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/781454>). Незважаючи на велику кількість існуючих препаратів антигіпоксичної, у тому числі антиоксидантної дії, використання їх у новонароджених є обмеженим.

Відомим є спосіб корекції енергодефіциту у новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи (Патент України 62895U, МПК А61Н 31/02, А61Н 31/33. Спосіб корекції енергодефіциту у новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням нервової системи опубл. 26.09.2011, бюл. №18), в якому застосовують антигіпоксичні засоби, зокрема препарат реамберин, для раннього лікування гіпоксичних уражень органів і систем у новонароджених внаслідок перенесеної асфіксії.

Недоліком аналогу-способу є те, що покази до призначення даного терапевтичного втручання у новонароджених обмежені періодом постасфіктичного синдрому. Проте, за даними сучасної літератури та результатами власних досліджень, значна частина дітей, у яких розвивається синдром поліорганної невідповідності на фоні гіпоксичного ураження, мають при народженні відносно задовільний стан та високу оцінку за шкалою Апгар, але їх стан погіршується впродовж перших годин життя. Новонароджені даної категорії складають групу високого ризику щодо розвитку наслідків гіпоксичного ураження систем органів та вимагають своєчасного проведення відповідних профілактичних та лікувальних заходів. Крім того, аналог не визначає характер впливу даного антигіпоксичного засобу на взаємовідносини між прооксидантною та антиоксидантною системами організму, порушення яких призводить до запуску патологічних механізмів оксидативного стресу, метаболических розладів та некрозу/апоптозу клітин.

Найближчим аналогом є спосіб лікування гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у новонароджених дітей (Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорождённых // А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов - [4-е изд.]. -М.: МЕДпресс-информ, 2013. -288 с.), в якому проводять комплекс загальноприйнятих терапевтичних заходів, а саме застосування антигіпоксичної та антиоксидантної терапії, у тому числі забезпечення ефективної оксигенації,

підтримку адекватної гемодинаміки та перфузії, водного та електролітного балансу, корекцію анемічного синдрому, охоронний режим, адекватне живлення.

Недоліком є те, що спосіб являє собою комплекс терапевтичних заходів, що спрямований на захист клітин головного мозку, не враховуючи особливості реагування на умови енергодефіциту та патологічного оксидативного стресу інших систем та органів, а також не має профілактичного ефекту, щоб запобігти розвитку тяжкої поліорганної недостатності.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити спосіб лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології шляхом додаткового призначення препарату антигіпоксичної та антиоксидантної дії цитофлавін у добовій дозі 2 мл/кг, який вводять внутрішньовенно краплинно після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10 % розчином глюкози впродовж 5 діб.

Спільними ознаками аналога та корисної моделі є застосування комплексу терапевтичних заходів, а саме застосування антигіпоксичної та антиоксидантної терапії.

Відмітними ознаками корисної моделі від аналога є те, що додатково призначають препарат цитофлавін у добовій дозі 2 мл/кг, який вводять внутрішньовенно краплинно у перші 2-12 годин життя після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10 % розчином глюкози та впродовж 5 діб під контролем показників кислотно-лужного стану капілярної крові, рівнів глюкози та сечової кислоти у крові, а також маркерів ниркових функцій.

Визначення термінів, які використовуються при описі корисної моделі: новонароджений, перинатальна патологія, гіпоксичне ураження організму, цитофлавін.

Теоретичні передумови використання корисної моделі

Застосування корисної моделі ґрунтується на сучасному підході до лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей з патогенетично обумовленим впливом на процеси енергоутворення, про- та антиоксидантні взаємовідносини, що спрямовані на нормалізацію метаболічних процесів у клітинах, стабілізацію клітинних мембран та іонних каналів, збереження ультраструктури клітин. Спосіб дозволяє підвищити ефективність лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених за умов перинатальної патології, завдяки чому своєчасно провести корекцію терапевтичних заходів, тим самим зменшити рівень захворюваності і смертності даної категорії пацієнтів.

Склад препарату цитофлавін: 1 мл розчину містить кислоти янтарної 100 мг, нікотинамід 10 мг, рибоксину (інозину) 20 мг, рибофлавіну мононуклеотиду (рибофлавіну) 2 мг. Допоміжні речовини: N-метилглюкамін (меглумін), натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Препарат цитофлавін, відповідно до інструкції для медичного застосування (Наказ МОЗ України № 2 від 03.01.2012 р., реєстраційне посвідчення № UA/5449/01/01) може бути призначеним новонародженим дітям у комплексній терапії при церебральній ішемії.

Препарат цитофлавін має антигіпоксичну дію за рахунок речовин, що входять до складу препарату, та володіє позитивним ефектом на процеси енергоутворення у клітинах, зменшує продукцію вільних радикалів, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту. Янтарна кислота - ендогенний внутрішньоклітинний метаболіт циклу Кребса, який виконує у клітинах організму універсальну енергосинтезуючу функцію. За участю коферменту флавінаденіндинуклеотиду (ФАД) та мітохондріального ферменту сукцинатдегідрогенази янтарна кислота швидко трансформується у фумарову кислоту та інші метаболіти циклу трикарбонових кислот. Це призводить до стимуляції аеробного гліколізу та синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) у клітинах. Крім того, янтарна кислота покращує процеси тканинного дихання за рахунок активації транспорту електронів у мітохондріях. Рибофлавін (вітамін В₂) є флавіновим коферментом (ФАД), який активує сукцинатдегідрогеназу та інші окисно-відновні реакції циклу Кребса. Нікотинамід (вітамін РР) - амід ніотинової кислоти, який шляхом каскаду біохімічних реакцій трансформується у форму нікотинамідаденіннуклеотиду (НАД) та його фосфату (НАДФ), активуючи нікотинамід-залежні ферменти циклу Кребса, які є необхідними для клітинного дихання та стимуляції синтезу АТФ. Рибоксин (інозин) - похідний пурину, який є попередником АТФ та має властивість активувати ферменти циклу Кребса, стимулюючи синтез ключових ферментів-нуклеотидів: ФАД та НАД.

Використання препарату цитофлавін додатково до проведення антигіпоксичної та антиоксидантної терапії надасть змогу стабілізувати процеси енергозабезпечення та покращити адаптацію до умов пологового оксидативного стресу, зменшити рівень захворюваності та смертності пацієнтів даної категорії, а також тривалість і вартість виходжування в стаціонарі.

Спосіб здійснюють наступним чином. Новонародженим дітям, у тому числі недоношеним з гестаційним віком 28-36 тижнів, додатково до загальноприйнятого комплексу лікування, а саме до антигіпоксичної та антиоксидантної терапії, призначають препарат цитофлавін, який вводять у добовій дозі 2 мл/кг внутрішньовенно краплинно після попереднього розведення у

співвідношені 1:5 з 10 % розчином глюкози. Отриманий розчин рекомендують вводити за допомогою інфузійного насоса зі швидкістю 1-4 мл/годину, забезпечуючи рівномірне введення препарату у кровотік протягом доби. Рекомендований час першого введення - перші 2-12 годин життя. Курс лікування - 5 діб. Введення препарату цитофлавін новонародженим дітям здійснюють під контролем показників кислотно-лужного стану капілярної крові, рівнів глюкози та сечової кислоти у крові, а також маркерів ниркових функцій.

Приклад використання запропонованого способу

Було проведено клініко-параклінічне обстеження 25 новонароджених дітей, які мали клінічні прояви порушень процесів постнатальної адаптації тяжкого ступеня на першу добу життя та отримували у комплексній терапії препарат цитофлавін (I група) та 25 новонароджених дітей з клінічними проявами тяжкої перинатальної патології, яким було призначено загальноприйнятий комплекс лікування згідно з діючими рекомендаціями (II група). За антропометричними показниками, гестаційним віком, тендерними ознаками, структурою перинатальної патології, а також складом терапевтичного комплексу групи порівняння статистично значимо не відрізнялися.

Результати проведеного дослідження показали, що у дітей I групи, порівняно з новонародженими II групи, відмічалася більш виражена позитивна динаміка загальноклінічних показників: прискорення термінів відновлення свідомості, покращення м'язового тону та рефлекторної діяльності, зменшення проявів дихальних та серцево-судинних розладів, харчової інтолерантності, частоти судомного синдрому, тривалості вентиляційної та кисневої підтримки, застосування інотропної терапії.

У новонароджених, які отримували у комплексі лікування препарат цитофлавін, порівняно з дітьми, яким було призначено загальноприйнятий комплекс лікування, відмічено статистично значиме зменшення рівнів показників прооксидантної системи (окисної модифікації білків та малонового діальдегіду), а також збільшення рівнів показників антиоксидантної системи захисту організму (церулоплазміну та гамма-глутамілтрансферази). Результати представлені у наступній таблиці:

Таблиця

Показники прооксидантної та антиоксидантної систем
організму в дітей груп порівняння у динаміці спостереження, $M \pm m$

Показники	I група (n=25)		II група (n=25)	
	1 доба	6 доба	1 доба	6 доба
Окисна модифікація білків, о.о.г./мл	1,25±0,06	(0,8±0,04) ²	1,29±0,06	(1,18±0,06) ¹
Малоновий альдегід, мкмоль/мл	28,6±1,43	(15,7±0,81) ²	27,2±1,56	(24,2±1,21) ¹
Церулоплазмін, мг/л	214,1±10,71	(267,8±13,4) ²	241,8±12,1	270,3±13,5
ГГТ плазми крові, Од/л	109,6±5,51	(177,8±8,89) ²	112,6±5,63	(146,1±7,31) ³

Примітки: ¹ - статистично значуща відмінність показників на 6 добу життя між I та II групами, $p < 0,05$; ² - статистично значуща відмінність показників I групи на 1 та 6 доби життя, $p < 0,05$; ³ - статистично значуща відмінність показників II групи на 1 та 6 доби життя, $p < 0,05$.

Під час проведення клінічного спостереження за новонародженими дітьми побічних ефектів та/або ускладнень при використанні препарату цитофлавін не відмічалися.

Технічний результат. Запропонований спосіб дозволяє ефективно лікувати гіпоксичне ураження організму новонароджених при тяжкій перинатальній патології та надає змогу стабілізувати енергетичні процеси у клітинах, усунути несприятливі впливи вільнорадикального окиснення за умов патологічного пологового оксидативного стресу та активізувати систему антиоксидантного захисту організму, що сприяє покращенню процесів постнатальної адаптації дітей, а також зменшенню рівнів захворюваності та смертності даної категорії пацієнтів.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гіпоксичного ураження організму новонароджених дітей при тяжкій перинатальній патології шляхом застосування антигіпоксичної та антиоксидантної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до комплексу лікування призначають препарат цитофлавін у добовій дозі 2 мл/кг, який вводять внутрішньовенно краплинно у перші 2-12 годин життя після попереднього розведення у співвідношенні 1:5 з 10 % розчином глюкози та впродовж 5 діб під

контролем показників кислотно-лужного стану капілярної крові, рівнів глюкози та сечової кислоти у крові, а також маркерів ниркових функцій.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601