



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **80461** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61P 43/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 15022	(72) Винахідник(и): Корява Тетяна Федорівна (UA), Сімрок Василь Васильович (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.12.2012	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.05.2013	(73) Власник(и): Корява Тетяна Федорівна, вул. Оборонна, 118, кв. 137, м. Луганськ, 91047 (UA), Сімрок Василь Васильович, вул. Болотнікова, 57, м. Луганськ, 91006 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2013, Бюл.№ 10	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ГЕПАТОБІЛІАРНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

(57) Реферат:

Спосіб лікування дисфункції плаценти з порушенням кровоплину в матковій пуповинній та середній мозковій артеріях у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією включає седативну, гіпотензивну, магнезіальну й інфузійну терапію. Пацієнткам додатково вводять препарат Тівортін спочатку внутрішньовенно крапельно у вигляді 4,2 % розчину по 100 мл 1 раз на день протягом 5 діб поспіль і потім внутрішньо по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 8-10 діб і Курантил по 25 мг 3 рази на день 10-15 діб у залежності від досягнутого ефекту.

UA 80461 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до акушерства і гінекології, та присвячена лікуванню дисфункції плаценти у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією.

Актуальність об'єкту корисної моделі пов'язана з тим що, у різних країнах світу, незалежно від рівня життя населення відсоток поєднання прееклампсії з гепатобіліарною патологією не має суттєвого зниження. Таке поєднання є тлом розвитку несприятливого перебігу вагітності, призводить до морфо-функціональних порушень фето-плацентарного комплексу та до виникнення фето-плацентарної дисфункції (ФГД). Ріст і розвиток плода визначається трьома основними факторами: станом матері, функціональною здатністю плаценти і здоров'ям самого плода. Тому профілактика та лікування ФГД в комплексі з терапією екстрагенітальної та акушерської патології, які є причиною розвитку ФГД, являє собою одним із головних моментів зниження перинатальної захворюваності та смертності.

Існує спосіб лікування дисфункції фето-плацентарного комплексу з урахуванням метаболічного статусу вагітної [Аржанова О.А., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. -Санкт-Петербург, 2001].

Недоліком даного способу терапії ФПН є одночасне призначення великої кількості препаратів без контролю за впливом на їх дію, швидкість обмінних процесів та метаболічний статус жінки.

Іншим відомим способом лікування порушень плодово-плацентарного кровообігу у вагітних є застосування актовегіну [Громыко Г.Л. Актовегин. Опыт применения в акушерской практике. - Санкт-Петербург, 1997].

Недоліком даного методу лікування ФПН є можливість алергічної реакції й однонаправлена дія актовегіна в складі комплексної терапії та відсутність впливу на реологічні властивості крові й периферичний кровообіг.

Основний метод ведення вагітних з прееклампсією в Україні передбачений Протоколом МОЗ України № 676 від 31.12. 2004 року, який поєднує седативну, гіпотензивну, магнєзальну й інфузійну терапію.

Цей спосіб є найбільш ефективним з існуючих, тому що є стандартом лікування прееклампсії, застосовується у вагітних з екстрагенітальною патологією, тому прийнятий як прототип. Рациональна терапія повинна передбачати вибір потрібних медикаментів з урахуванням їх можливого як позитивного, так і негативного впливу на організм вагітної та плода, а також поєднання акушерської та екстрагенітальної патології і перш за все застосовуватися у вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП, які б покращували фето-плацентарний кровообіг. Окрім того, потрібні препарати з мінімальною кратністю прийому та максимальним ефектом дії.

Задача корисної моделі підвищення ефективності відомого способу лікування дисфункції плаценти у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією, а саме збільшення бальної оцінки біофізичного профілю плода (БПП), нормалізація доплерографічних показників кровообігу в матковій артерії (МА), артерії пуповини (ПА), середній мозковій артерії (СМА).

Задача вирішується шляхом додаткового застосування в комплексній терапії дисфункції плаценти з порушенням кровообігу в МА, ПА, СМА у вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП сучасних препаратів Тівортину ТОВ "Юрія-Фарм", м. Київ, Україна; та Курантилу MENARINI GROUP "Berlin-Chemie", Німеччина.

Тівортін - це 4,2 % розчин L-аргініну аспартату (0,75 г) та аспарагінової кислоти (0,43 г). Різномпланова участь аргініну в метаболізмі визначає широкий спектр його терапевтичної дії і ефективність використання при патології гепатобіліарної системи та прееклампсії, у пацієнток з дисфункцією плаценти. Амінокислота L-аргінін належить до класу умовно незамінних амінокислот і є активним і різностороннім клітинним регулятором багаточисленних життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму протекторні ефекти. Тівортін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Аргінін є одним з основних субстратів для NO-синтази-ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень оксиду азоту в ендотелії судин сприяє вазодилатації на тлі покращення реологічних властивостей крові у бік зменшення в'язкості крові. Тівортін дозволений до застосування в Україні згідно з наказом МОЗ України № 528 від 18.09.2008. Номер реєстраційного посвідчення UA/8954/01/01. Термін дії посвідчення з 18.09.2008 по 18.09.2013.

Курантил гальмує фермент аденозиндеаміназу, в результаті чого зменшується зворотне проникнення аденозину у внутрішньоклітинний простір, тим самим сприяє розширенню артерій, стимулює утворення коллатералей та поліпшує периферичний кровообіг. Курантил підвищує антиагрегантну активність простагландину E1 та у власних дозах інгібує фосфодіестеразу у тромбоцитах, у результаті чого в них накопичується цАМФ і гальмується вивільнення з них тромбоксану A2, що призводить до гальмування агрегації тромбоцитів. Курантил дозволений до застосування в Україні згідно з наказом МОЗ України № 248 від 17.04.2004. Номер реєстраційного посвідчення II. 04.99/00448. Термін дії посвідчення з 17.05.2004 по 18.09.2013.

Наша пропозиція щодо використання Тівортину та Курантилу як препаратів поліпшуючих реологічні властивості крові та фето-плацентарний кровоплин у вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП базується на вперше встановленій авторами корисної моделі в експериментальних умовах і потім підтверджений в клініці закономірності, що додаткове введення таким пацієнткам Тівортину та Курантилу, сприяє підвищенню бальної оцінки БПП, нормалізує кровоплин в МА, ПА, СМА; таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення Тівортину та Курантилу у вагітних не має протипоказань, не спричиняє будь-яких небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, і тому може призначатися повторними курсами, залежно від досягнутого ефекту. Раніше з метою лікування фето-плацентарної недостатності з порушенням кровоплину за запропонованою схемою у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією Тівортін в комплексі з Курантилом не використовувалися. Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Вагітним з прееклампсією в поєднанні з ГБП, у яких реєструвалась ФПД з порушенням кровоплину, додатково вводять 4,2 % розчин Тівортину внутрішньовенно крапельно, 100,0 мл 1 раз на день протягом 5 діб поспіль та одночасно внутрішньо по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 8-10 діб, Курантил по 25 мг 3 рази на день 10-15 у залежності від досягнутого ефекту.

Критеріями ефективності запропонованого лікування були показники функціональної активності фето-плацентарного комплексу за даними УЗД: показники БПП, доплерографічні критерії швидкості кровоплину в МА, ПА, СМА.

Вищевказані дози й курс введення Тівортину та Курантилу були підібрані нами дослідним шляхом. Саме при такій схемі введення Тівортину в комплексі з Курантилом у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією реєструється покращення показників БПП, нормалізація кровоплину в МА, ПА, СМА. Отже новими є як пропозиція щодо введення Тівортину в комплексі з Курантилом, який авторами корисної моделі вперше використовується для лікування фето-плацентарної дисфункції з повільним кровоплином у вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП, так і схема застосування даних препаратів.

При розробці заявленого способу була обстежена 41 вагітна з прееклампсією в поєднанні з ГБП: основна група (21 вагітна), яка отримувала лікування відповідно до заявленого способу, і група порівняння (20 пацієнток), що отримували лікування відповідно до способу-прототипу. Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, тривалістю та клінічними проявами захворювання. Лікування вагітних проводилося в умовах пологового стаціонару.

До початку лікування вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП в обох групах, які були під наглядом - основній, що отримувала лікування відповідно до заявленого способу, і порівняння, в якій лікування здійснювалось стосовно до відомого способу-прототипу, були ультразвукові ознаки дисфункції плаценти з повільним кровоплином у вигляді зниження бальної оцінки БПП, швидкості кровоплину в МА, ПА та СМА.

Результати УЗД в динаміці проведеного лікування дозволили встановити, що у вагітних основної групи, мало місце підвищення бальної оцінки БПП у порівнянні з пацієнтками групи порівняння, що відображено у таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, показники БПП у вагітних основної групи достовірно підвищились в середньому на $2,64 \pm 0,24$ бали в порівнянні із показниками групи порівняння, де не було зареєстровано змін бальної оцінки

БПП ($p < 0,05$). Показники БПП у вагітних основної групи були кращими за показники БПП у вагітних групи порівняння і майже дорівнювали показники контрольної групи.

Таблиця 1

Оцінка біофізичного профілю плода у вагітних вивчуваних груп з дисфункцією плаценти ($M \pm m$)

Біофізичний профіль плода (бали) Дихальні рухи плода	Групи вагітних				
	основна (n=21)		порівняння (n=20)		контрольна (n=24)
	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування	
	1,02±0,3	1,45±0,85*	1,08±0,6	1,05±0,12*	1,45±0,96
Рухлива активність плода	0,99±0,43	1,92±0,26*	0,99±0,15	1,02±0,16*	1,92±0,06
Тонус плода	1,42±0,34	1,86±0,28*	1,04±0,26	1,76±0,18*	1,66±0,28
Об'єм навколоплодових вод	1,37±0,57	1,58±0,32*	1,42±0,85	1,52±0,15*	1,48±0,32
Ступінь зрілості плаценти	0,84±0,3 1	0,99±0,20*	1,01±0,34	1,03±0,11*	0,98±0,20
Нестресовий тест	0,9±0,47	1,91±0,18*	1,36±0,46	1,01±0,13*	2,91±0,12
БПП	6,74±0,24	9,61±0,38**	6,92±0,26	7,39±0,16**	9,3±0,31**

Примітка: * $p < 0,05$ -вірогідність різниці між показником основної та групи порівняння ** $p < 0,05$ - в порівнянні з контрольною групою

При аналізі результатів доплерографічного дослідження кровоплину в маткових артеріях, артеріях пуповини та середній мозковій артерії плода у хворих обох груп до початку проведення лікування встановлено збільшення показників судинного опору в МА, НА, СМА. Так С/Д в основній групі до лікування складало відповідно в МА 2,47±0,09, що перевищувало показники контрольної групи у 1,5 разу; в ПА 3,29±0,06 у 1,6 разу та в СМА 3,93±0,06 у 1,1 разу відповідно ($p < 0,05$) (таблиця 2).

Після лікування відмічено покращення показників кровообігу в системі "мати-плацента-плід", а саме С/Д співвідношення в МА знизилося у 1,3 разу у вагітних основної групи, тоді як в групі порівняння було достовірно меншим й практично не змінилося (до лікування 2,47±0,09 після 1,66±0,14); в ПА у 1,1 разу та в СМА у 1,2 разу в порівнянні з показниками групи порівняння ($p < 0,05$) (таблиця 2).

Таблиця 2

Систоло-діастолічне співвідношення у вагітних вивчуваних груп з дисфункцією плаценти ($M \pm m$)

С/Д	Групи вагітних				
	основна (n=21)		порівняння (n=20)		контрольна (n=24)
	До лікування	після лікування	До лікування	після лікування	
ВМА	2,47±0,09	1,66±0,14**	2,37±0,08	1,29±0,17**	1,70±0,09
в НА	3,29±0,07	2,56±0,21**	3,65±0,05	2,36±0,32**	2,23±0,11
в СМА	3,93±0,06	3,62±0,13**	3,81±0,07	3,61±0,25**	3,48±0,29

Примітка: * $p < 0,05$ -вірогідність різниці між показником основної та групи порівняння ** $p < 0,05$ -в порівнянні з контрольною групою

Також підтвердженням ефективності застосування L-аргініну у вагітних з преєклампсією в поєднанні з ГБП є зниження частоти ускладнень при розродженні: дистресу-плоду у пацієток основної групи 4,6 % та в групі порівняння 20 % відповідно ($p < 0,05$), в порівнянні з контрольною групою, в якій ускладнень не було зареєстровано. Окрім того до позитивних моментів належить зниження абдомінального розродження в основній групі 4,6 % в групі порівняння 25 % на відміну від вагітних контрольної групи, які всі були розроджені через природні пологові шляхи ($p < 0,05$).

Мри аналізі перинатальних виходів відмічена тенденція зниження частоти асфіксії новонароджених середнього ступеня тяжкості у пацієток основної групи не було зареєстровано в порівнянні з жінками групи порівняння, у яких асфіксія новонароджених середнього ступеня

тяжкості була зареєстрована у 10 % та вагітних контрольної групи, у яких не відмічено перинатальної патології відповідно ($p < 0,05$).

Отже, отримані дані свідчать про те, що заявлений спосіб лікування фетр-плацентарної недостатності з порушенням кровоплином у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією, є патогенетично обґрунтованим, оскільки поліпшує доплерографічні показники кровоплину в матковій, пуповинній та середній мозковій артеріях, покращує бальну оцінку БПП.

Таким чином, можна вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги перед відомим способом-прототипом. Тівортін в комплексі з Курантилом, який запропоновано використовувати при проведенні лікування, добре переноситься вагітними, не викликає небажаних побічних ефектів, доступний за ціною, є в достатній кількості в аптечній мережі України й тому використання заявленого способу доцільно та перспективно у клінічній та амбулаторній практиці.

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Вагітна Ш, 21 рік, домогосподарка. Доставлена у пологове відділення каретою швидкої допомоги із скаргами на підвищення АТ до 160/110 мм рт. ст., набряки н/к, нездужання, знижений апетит. Вагітність перша, на обліку в жіночій консультації з 15 тижнів гестації. Перебіг 1-ї половини вагітності задовільний, починаючи з 29 тижнів, відмічається патологічне збільшення ваги, набряки н/к, підвищення артеріального тиску. Збільшення ваги за весь період гестації склав 22 кг. Підвищення АТ відмічає впродовж 2-х діб. На дискенезію жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом страждає впродовж 2 років, під час вагітності відмічає гіркоту у роті натще серце, тяжкість у правому підребер'ї. При огляді виявлені набряки н/к, язик обкладений білим нальотом. Пульс 87 ударів за хвилину. АТ-140/110 мм рт. ст. Тони серця приглушені. У легенях - жорстке дихання, хрипів немає. Живіт збільшений вагітною маткою, безболісний при пальпації. Температура тіла 36,6 °С.

При УЗД до лікування була зареєстрована дисфункція плаценти з сповільненим кровоплином показники С/Д співвідношення складали в МА-2,49; ПА-2,60; СМА-4,02.

Виходячи з даних клініко-функціонального обстеження, встановлений діагноз: I Вагітність 35 тижнів. Прееклампсія середнього ступеня тяжкості. Дисфункція плаценти з порушенням кровоплину. Дискенезія жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом. Ожиріння I-II змішаного генезу.

Виходячи з цього діагнозу, хворій Ш. було призначено лікування згідно з заявленим способом, а саме введення 4,2 % розчину Тівортину внутрішньовенно крапельно, 100,0 мл 1 раз на день протягом 5 діб поспіль одночасно внутрішньо по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 8 діб, Курантил по 25 мг 3 рази на день 10 діб.

При динамічному спостереженні було встановлено, що під впливом застосованих препаратів Тівортін та Курантил, у вагітної Ш. відмічена позитивна динаміка за даними УЗД.

Аналіз показників УЗД вагітної Ш. після завершення курсу лікування було зареєстровано підвищення бальної оцінки БПП до 9 балів, покращення кровоплину в МА, ПА, СМА, показники С/Д співвідношення складали в МА-1,66; ІІА-2,55, СМА-3,62.

Вагітна була розроджена через природні пологові шляхи у терміні 38 тижнів гестації, з оцінкою новонародженого за шкалою Ангар 7/8 балів. Перебіг післяпологового періоду без ускладнень. Виписана із стаціонару на 4 добу.

Приклад 2.

Вагітна Т., 35 років, домогосподарка. Надійшла у пологове відділення зі скаргами на підвищення АТ до 150/100 мм рт. ст., набряки н/к, нездужання, знижений апетит. Вагітність перша, на обліку в жіночій консультації з 15 тижнів гестації. Перебіг 1-ї половини вагітності задовільний, починаючи з 29 тижнів, відмічається патологічне збільшення ваги, набряки н/к. Збільшення ваги за весь період гестації склав 16 кг. Підвищення АТ відмічає впродовж тижня. На хронічний некаменевий холецистит страждає впродовж 8 років, під час вагітності відмічає гіркоту у роті натще серце, тяжкість у правому підребер'ї, зниження апетиту. При огляді виявлені набряки н/к, язик густо обкладений білим нальотом. Пульс 87 ударів за хвилину. АТ-140/110 мм рт. ст. Тони серця приглушені. У легенях - жорстке дихання, хрипів немає. Живіт збільшений вагітною маткою, чутливий у правому підребер'ї. Печінка біля края реберної дуги. Селезінка не пальпується. Температура тіла 36,6 °С.

При УЗД до лікування була зареєстрована дисфункція плаценти з сповільненим кровоплином показники С/Д співвідношення склали в МА-2,49, ПА-2,60, СМА-4,02.

Виходячи з даних клініко-функціонального обстеження, встановлений діагноз: 1 Вагітність 35 тижнів. Прееклампсія середнього ступеня тяжкості. Дисфункція плаценти з порушенням кровоплину. Хронічний безкаменевий холецистит в стадії нестійкої ремісії.

5 Виходячи з цього діагнозу, хворій Т. було призначено лікування згідно з заявленим способом, а саме введення 4,2 % розчину Гівортіну внутрішньовенно крапельно, 100,0 мл 1 раз на день протягом 5 діб поспіль одночасно внутрішньо по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 10 діб, Курантил по 25 мг 3 рази на день 15 діб.

При динамічному спостереженні було встановлено, що під впливом застосованих препаратів Тівортіну та Курантилу, у вагітної Т. відмічена позитивна динаміка за даними УЗД.

10 Аналіз показників УЗД вагітної Т. після завершення курсу лікування було зареєстровано підвищення бальної оцінки БПП до 8 балів, покращення кровоплину в МА, ПА, СМА, показники С/Д співвідношення дорівнювали в МА-2,22; ПА-2,45; СМА-3,02.

Вагітна була розроджена через природні пологові шляхи у терміні 38 тижнів гестації, з оцінкою новонародженого за шкалою Апгар 8/9 балів.

15 Перебіг післяпологового періоду без ускладнень. Виписана із стаціонару на 4 добу.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб лікування дисфункції плаценти у вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, які характеризуються збільшенням бальної оцінки БПП, показників фето-плацентарного кровоплину. Заявлений спосіб не потребує дорогих або дефіцитних ліків, добре переноситься вагітними, а тому він може бути рекомендований для поширеного використання в акушерській та амбулаторно-поліклінічній практиці для лікування дисфункції плаценти з повільним кровоплином у вагітних з прееклампсією в поєднанні з ГБП.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

25

1. Спосіб лікування дисфункції плаценти у вагітних з прееклампсією в поєднанні з гепатобіліарною патологією, що включає седативну, гіпотензивну, магnezіальну й інфузійну терапію, який **відрізняється** тим, що пацієнткам додатково вводять препарат Тівортін і Курантил.

30

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що Тівортін вводять спочатку внутрішньовенно крапельно у вигляді 4,2 % розчину по 100 мл 1 раз на день протягом 5 діб поспіль і потім внутрішньо по 1 столовій ложці 3 рази на день протягом 8-10 діб, Курантил по 25 мг 3 рази на день 10-15 діб у залежності від досягнутого ефекту.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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

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