



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95709

(13) U

(51) МПК

A61K 35/14 (2006.01)

A61K 31/03 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 01406	(72) Винахідник(и): Сімрок Василь Васильович (UA), Циганенко Ірина Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 12.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 12.01.2015	(73) Власник(и): Сімрок Василь Васильович, вул. Болотнікова, 57, м. Луганськ, 91006 (UA), Циганенко Ірина Василівна, квартал городок Щорса, 31, кв. 160, м. Луганськ, 91031 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.01.2015, Бюл.№ 1	

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ І ПОКРАЩЕННЯ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПОСТКОМОЦІЙНИМ СИНДРОМОМ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики акушерських і перинатальних ускладнень та покращення нейропсихологічного статусу у вагітних з посткомоційним синдромом включає призначення нейропротектора. Як нейропротектор призначають мікронізований прогестерон в дозі 200 мг на добу перорально з 24 тижнів до пологів.

UA 95709 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до акушерства.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із щорічним підвищенням церебрального травматизму, а відповідно і кількості вагітних із наслідками легкої закритої черепно-мозкової травми (ЛЗЧМТ) у вигляді посткомоційного синдрому (ПКС) та відсутністю ефективної лікарської терапії, яка була б офіційно схвалена для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень і покращення неврологічного статусу у вагітних із ПКС. Основним напрямком лікування ПКС є нейропротекція, яка базується на метаболічному захисті мозку.

Найбільше практичне значення серед великої кількості засобів, що використовують для корекції ПКС, мають нейропротектори, ноотропи і мембраностабілізатори, які позитивно впливають на нейротрофічність, нейропротекцію, нейропластичність, нейрогенез - фундаментальні біологічні процеси, що постійно протікають в нервовій системі (Голик В.А. Ренессанс ноотронной терапии: от истоков к новым областям клинического использования ноотропов при заболеваниях ЦНС // Нейрон-ревю. - 2012. - № 2. - С. 2-22).

Існує спосіб покращення нейропсихологічного статусу у пацієнтів з ПКС у віддаленому періоді ЧМТ нейропротектором Метапрот (Шабанов П.Д. Нейропротекторные и антиастенические свойства Метапрота при лечении последствий черепно-мозговой травмы / П.Д. Шабанов // Русский медицинский журнал. - 2011. - Т. 19, № 30. - С. 1938-1944). Препарат призначають внутрішньо, після їжі, по 0,25 г 2 рази на добу 2-3 курси з 2-денною перервою по 5-6 днів. Недоліком даного способу є те, що він протипоказаний під час вагітності і лактації.

Інший спосіб профілактики і корекції таких ускладнень вагітності, як фето-плацентарна дисфункція (ФПД) і пізній гестоз з одночасним покращенням нейропсихологічного статусу у вагітних - це використання актовегіну як препарату, який стабілізує метаболізм, гемодинаміку і має мембранопротекторні властивості в дозі 200 мг 3 рази на добу перорально протягом 14 діб (Касатова Е.Ю. Опыт применения актовегина для коррекции нарушений адаптации в первом триместре беременности у женщин с синдромом вегетативной дистонии / Е.Ю. Касатова, Е.А. Сандакова // АГ-инфо. - №2. - 2007. - С. 31-35). Недоліками даного способу є відсутність у актовегіну нейропротекторного ефекта.

Відомий також спосіб профілактики та корекції ускладнень вагітності і покращення нейропсихологічного статусу у жінок із ПКС шляхом призначення ноотропу і нейропротектора Тіоцетаму в дозі 5 мл на 200 мл 5 % розчину глюкози в/в крапельно 1 раз на добу протягом 3-х діб, потім по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 7 діб (Черный В.И. Перспективы применения нейропротекторов в терапии прееклампсии / В.И. Черный, А.Н. Колесников, В.В. Колесникова, А.В. Попков, Н.Е. Колесников // Новости медицины и фармации. - № 10 (214). - 2007. - С. 26-28).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, тому вибраний нами як прототип. До недоліків прототипу належить те, що препарат не досить ефективно надає профілактику та корекцію таких ускладнень вагітності, як фетоплацентарна дисфункція і гіпертензійні розлади, що у клінічному плані сприяє погіршенню акушерських та перинатальних показників і ремітуючому або персистуючому плину ПКС.

В основу корисної моделі поставлена задача зниження ризику акушерських і перинатальних ускладнень та покращення нейропсихологічного статусу у вагітних з посткомоційним синдромом, запобігання прогресуванню посткомоційного синдрому під час вагітності.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб профілактики акушерських і перинатальних ускладнень та покращення нейропсихологічного статусу у вагітних з посткомоційним синдромом включає призначення нейропротектора і, згідно з корисною моделлю, як нейропротектор призначають мікронізований прогестерон в дозі 200 мг на добу перорально з 24 тижнів до пологів.

Прогестерон належить до групи нейропептидів - найбільш ефективних на сучасному етапі нейропротекторів, враховуючи останні наукові дані про залучення пептид-опосередкованих механізмів в процеси репарації та поліпшення інтеграційних процесів головного мозку при ПКС (Евтушенко И.С. Ноотропы и нейропротекторы в современной клинической нейрофармакологии / И.С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. - 2013. - №3 (57) - С. 20-27). Прогестерон викликає особливий інтерес, тому що сучасна нейрохімія довела, що нейропептиди несуть основне нейротрофічне фармакологічне навантаження. Наявність низькомолекулярної пептидної фракції дозволяє відносно легко долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і доходити безпосередньо до нервових клітин в умовах периферичного введення (Клиническая фармакология с элементами клинической биохимии. Руководство для врачей и клинических провизоров / Под ред. С.В. Нагиева, Т.Д. Бахтеевой, И.А. Зупанца. - Донецк: "Ноумедги", 2011. - С. 765-767).

Мікронізований прогестерон має нейропротекторний, анксиолітичний, вегетостабілізуючий, м'який седативний і спазмолітичний вплив, що дуже важливо і для здорових вагітних (якщо

нервова система вагітної не знаходиться в стані охоронного гальмування, вона не може забезпечити плоду повний фізіологічний спокій), а тим паче для вагітних з ПКС. Треба зазначити, що достатній рівень прогестерону як прекурсора алопрегнанолону не тільки необхідний для вагітної з ПКС, а і вельми важливий для плода. Алопрегнанолон приймає участь у захисті і розвитку мозку плода, особливо в III триместрі (дозріваючі структури мозку стають більш чутливими до зазначеного нейростероїду). При наявності ФПД і гіпертензійних розладів під час вагітності алопрегнанолон підвищує стійкість мозку плода до гіпоксії, що розвивається у плода, за рахунок патологічних процесів (генералізований вазоспазм, порушення проникності ендотелію, порушення функціонування фетоплацентарного комплексу (ФПК), присутніх при вищезазначених ускладненнях вагітності.

Наша пропозиція щодо включення мікронізованого прогестерону як нейропротектора для профілактики акушерських та перинатальних ускладнень і корекції нейропсихологічного статусу у вагітних із ПКС базується на встановленому в експериментальних умовах і підтвердженому в нашій клініці мультимодальному впливі (нейропротекторному, анксиолітичному, вегетостабілізуючому, м'якому седативному, спазмолітичному), що в клінічному плані покращує акушерські та перинатальні показники і загальний стан вагітної з ПКС.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином.

Вагітним із ПКС і імунотічною сенсibiliзацією мікронізований прогестерон призначався по 200 мг на добу перорально (саме при пероральному застосуванні спостерігається гарний нейропротекторний ефект) з 24 тижнів вагітності до пологів. Призначення препарату з 24 тижнів обумовлено підвищенням ризику акушерських та перинатальних ускладнень, що обумовлено максимальним підвищенням об'єму циркулюючої крові (ОЦК) і відповідно підвищенням проникності ГЕБ та погіршенням неврологічного статусу.

Для підтвердження ефективності заявленого способу профілактики акушерських і перинатальних показників і корекції нейропсихологічного стану у вагітних з ПКС було обстежено 3 групи жінок. Основна група - вагітні з ПКС (n = 42), які отримували мікронізований прогестерон 200 мг на добу перорально з 24 тижнів до пологів. Група порівняння - вагітні з ПКС (n = 38), котрі отримували як нейропротектор Тіоцетам в дозі 5 мл на 200 мл 5 % розчину глюкози в/в крапельно 1 раз на добу протягом 3-х діб, потім по 1 таб. 2 рази на добу протягом 7 діб, 2 курси з перервою в 2 тижні. В залежності від ускладнень вагітності, жінки основної і групи порівняння отримували лікування згідно з існуючими протоколами. Контрольну групу склали соматично здорові вагітні (n = 31). Усі жінки були рандомізовані за віком, акушерсько-гінекологічним анамнезом; вагітні з ПКС - також за тяжкістю патологічного процесу.

Критеріями ефективності заявленого нами способу були:

1) Порівняльний аналіз показників акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із груп, які ми обстежували.

2) Сумарна клінічна оцінка ефективності мікронізованого прогестерону у вагітних з ПКС за результатами нейропсихологічного тестування - шкала загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale-CGI).

3) Рівень нейроспецифічного білка GFAP в сироватці крові вагітних як маркера позитивного, стабілізуючого впливу мікронізованого прогестерона на стан гемато-енцефалічного бар'єру вагітних.

Аналізуючи перебіг поточної вагітності і пологів отримані наступні дані: у вагітних групи зіставлення ФПД розвивалася в 2,6 разу частіше, затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода в 3,2 разу частіше, прееклампсія в 2,1 разу частіше, ніж в основній групі. Передчасні пологи були в 2,5 рази частіше в групі зіставлення в порівнянні з вагітними основної групи, пологи операцією кесарів розтин в 2 рази частіше, що було пов'язано з передчасним розродженням у зв'язку з тяжкістю пізнього гестозу, прогресуванням гіпертензійних розладів, погіршенням неврологічного статусу. Отримані дані свідчать про гарний вплив заявленого способу як профілактики таких ускладнень вагітності і пологів, як ФПД, ЗВУР плода, гіпертензійні розлади під час вагітності, передчасні пологи з одночасною стабілізацією нейропсихологічного статусу у вагітних із ПКС.

Динаміка загального клінічного стану вагітних досліджених груп за даними Шкали загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale-CGI) відображена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка стану вагітних досліджених груп за даними Шкали загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale-CGI)

Результат лікування	Основна група (n = 42)	Група зіставлення (n = 38)
Погіршення	0 (0 %)	3 (7,32 %)
Відсутність динаміки	13 (28,26 %)	22 (53,66 %)
Помірне поліпшення	16 (34,78 %)*	10 (24,39 %)
Виразене поліпшення	17 (36,96 %)*	6 (14,63 %)
Повний регрес симптомів	0 (0 %)	0 (%)

Примітка: * - вірогідна різниця з групою зіставлення ($P < 0,05$).

5 Як видно з таблиці 1, поліпшення на фоні призначеного комплексу відзначено у 71,74 % вагітних основної групи, у групі порівняння на фоні лікування згідно з існуючими протоколами поліпшення загального стану відзначено лише у 39,02 % вагітних.

Концентрація нейроспецифічного білка GFAP в сироватці крові у обстежених вагітних в різні терміни гестації представлені в таблиці 2. В нормі рівень зазначеного НСБ повинен бути не більше 4,0 нг/мл.

Таблиця 2

Концентрація GFAP у обстежених вагітних в різні терміни гестації

Групи вагітних	Концентрація GFAP в сироватці крові, нг/мл					
	12 тиж.	16 тиж.	24 тиж.	28 тиж.	32 тиж.	37 тиж.
Основна (n = 42)	4,62±0,07	4,63±0,06	4,82±0,08"	4,79±0,06"	4,83±0,07"	4,85±0,06"
Порівняльна (n = 38)	4,59±0,09	4,62±0,06	4,84±0,07	4,97±0,08	5,07±0,08	5,03±0,07
Контрольна (n = 31)	3,37±0,08*	3,31±0,09*	3,38±0,11*	3,41±0,09*	3,39±0,11*	3,34±0,12*

Примітка:

* - вірогідна різниця між основною групою та групою порівняння у порівнянні з контрольною групою ($P < 0,05$);

" - вірогідна різниця основної групи з групою зіставлення ($P < 0,05$).

10

З таблиці 2 видно статистично достовірне підвищення концентрації нейроспецифічного білка GFAP у жінок з ПКС порівняно з такими у здорових вагітних ($P < 0,05$), також відзначена достовірна різниця рівня білка, який вивчали, в основній групі та групі порівняння ($P < 0,05$) після 24 тижнів, тобто з моменту призначення нами заявленого способу корекції нейропсихологічного статусу. У групі порівняння з рівень GFAP після 24 тижнів був вище, ніж в основній групі, що свідчить про позитивний, стабілізуючий вплив заявленого способу на стан ГЕБ у вагітних основної групи.

15

Таким чином, отримані нами дані підтверджують ефективність заявленого способу профілактики акушерських та перинатальних ускладнень і покращення нейропсихологічного статусу у вагітних із посткоміційним синдромом.

20

Наводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Вагітна Л., 32 роки, 24 тижні вагітності. Скарги на періодичні головні болі, що посилюються при фізичних і психоемоційних навантаженнях, зниження працездатності, загальну слабкість. З анамнезу відомо: у серпні 2005 року в результаті автоаварії перенесла закриту легку черепно-мозкову травму, струс головного мозку, лікувалася стаціонарно, виписана з поліпшенням. Під час поточної вагітності з 22 тижнів головний біль турбує частіше, більшої інтенсивності. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Статура правильна. Шкіра і видимі слизові звичайного забарвлення, чисті. У легенях аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає. Іони серця звучні, ритмічні. Пульс 68 у 1 хвилину. АТ = 130/70, 125/70 мм. рт. ст. Живіт м'який, безболісний

25

30

при пальпації. Печінка не збільшена. Фізіологічні відправлення не порушені. Неврологічний статус: свідомість ясна, емоційно лабільна, інертна. Зіниці округлі, рівні. Фотореакції живі. Акомодація і конвергенція не порушені. Лице симетричне, язик посередині. Сухожильні і періостальні рефлекс жваві, без видимої різниці сторін. Черевні рефлекс в нормі. Патологічних менингеальних симптомів не виявлено. У позі Ромберга стійка, координаторні проби виконує задовільно. Показники гемограми в межах норми. Додаткові дослідження до вагітності: МРТ в 2011 р.: серединні структури мозку не зміщені, щільність тканин звичайна. Ознак наявності об'ємного процесу головного мозку не виявлено.

Додаткові дослідження в 24 тижні:

- ЕКГ: синусовий ритм, 68 в 1 хвилину, вертикальна електрична позиція серця.
- РЕГ ознаки нестійкості судинного тону з схильністю його до підвищення, непостійне утруднення венозного відтоку.

- УЗДГ 24 тиж. поточної вагітності: кровотік носить риси магістрального, ознак АВМ не виявлено. Тонус екстракраніальних судин дифузно підвищений. Реакція обох СМА на гіперкапнію знижена.

- Офтальмолог: диски зорових нервів задовільного живлення, з чіткими контурами.
- Результати нейропсихологічного тестування: вегето-судинна дисфункція і астенічний синдром легкого ступеня, цефалічний синдром помірного вираження.

- УЗД ФПК, плода: Ознаки фето-плацентарної дисфункції з порушенням кровоплину в СМА. БПП - 8 балів.

Діагноз: Вагітність I, 24 тиж. Фето-плацентарна дисфункція з порушенням кровоплину в СМА. ПКС внаслідок ЛЗЧМТ в 2005 р. Цефалгічний синдром. Астенічний синдром. Вегето-судинна дисфункція. ОПВ (ранній гестоз - блювота вагітних легкого ступеня в 7 тиж.). ОГА (хронічний аднексит).

Ведучим в даному випадку ми вважали цефалгічний синдром (пацієнтка відзначає підсилення інтенсивності і частоти головного болю під час вагітності, за шкалою ВАШ 5 балів - помірний головний біль). За даними шкали вегетативних порушень, нейропсихологічного тестування, інструментальних методів у вагітної легкі вегетативні порушення, астенічний синдром легкого ступеня.

Проведено лікування згідно із заявленим способом, а саме з 24 тижнів до пологів призначали мікронізований прогестерон 200 мг на добу перорально.

На фоні лікування з 24 до 37 тижнів відзначено зниження частоти, інтенсивності головного болю, в 32 тижні 3 бали за шкалою ВАШ - легкий головний біль, тобто відзначена трансформація помірного ступеня головного болю в легкий. Також зменшились прояви астенічного синдрому (жінка зазначала зниження дратівливості, менше стомлювалась). Рівень GFAP не підвищувався. Показники УЗД ГМ на фоні лікування свідчили про позитивний вплив заявленого способу (відзначалось незначне зниження тону судин, що наближалось до показників у здорових вагітних). Гемологічні показники під час спостереження були стабільними.

В динаміці УЗД моніторингу біофізичний профіль плода складав 8-9 балів, показники доплерометричного спостереження були в межах норми до пологів. Жінка народила здорову дівчинку, за шкалою Ангар 8-8 балів. Період ранньої адаптації протікав нормально.

Таким чином, використання заявленого способу профілактики акушерських і перинатальних ускладнень і корекції нейро-психологічного стану у вагітних із ПКС клінічно ефективно та патогенетично обґрунтоване.

Приклад 2.

Хвора К., 29 років, 23 тижні вагітності. Скарги на періодичні головні болі, переважно в лобовій ділянці, що провокуються психо-емоційним напруженням, зниження працездатності, порушення сну, загальну слабкість. З анамнезу відомо: в 2010 році в результаті автоаварії перенесла ЧМТ, струс головного мозку легкого ступеня, лікувалась стаціонарно. Об'єктивно: загальний стан задовільний. Статура правильна, харчування достатнє. Шкіра і видимі слизові звичайного забарвлення. У легенях аускультативно дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця чисті, ясні. Пульс 64 в 1 хвилину. АТ = 120/75, 125/75 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка не збільшена. Фізіологічні відправлення не порушені. Неврологічний статус: свідомість ясна, емоційно лабільна, астенічна. Зіниці округлі, рівні. Фотореакції живі. Рухи очних яблук у повному обсязі. Лице симетричне, язик посередині. Сухожильні і періостальні рефлекс жваві, без видимої різниці сторін. Черевні рефлекс живі, симетричні. Патологічних менингеальних симптомів не виявлено. У позі Ромберга стійка, координаторні проби виконує задовільно. Показники гемодинаміки і гемограми в межах норми. МРТ в 2011 р. серединні структури мозку не зміщені, щільність тканини звичайна. Ознак наявності об'ємного процесу головного мозку не виявлено. Субарахноїдальний простір без особливостей.

Додаткові дослідження в 24 тижні поточної вагітності:

- ЕКГ: синусовий ритм 62 в 1 хвилину, нормальна електрична позиція серця.

- Офтальмолог: диски зорових нервів з чіткими контурами, калібр судин не змінений.

5 - УЗДГ: кровоплин носить риси магістрального, ознак ЛВМ не виявлено. Кровотік по всіх артеріях гіперкінетичного типу, тонус дифузно підвищений. Діапазон ЦБР задовільний, вілізієве коло замкнене.

- РЕГ ознаки нестійкості судинного тонузу з схильністю його до підвищення, непостійне утруднення венозного відтоку.

10 - Результати нейропсихологічне тестування: вегето-судинна дисфункція легкого ступеня, цефалгічний синдром легкого ступеня, інсомнічний синдром помірного ступеня.

- УЗД ФПК, плода: БПП - 8 балів. Показники доплерометрії в межах норми.

Діагноз: Вагітність I, 24 тиж. ПКС внаслідок ЛЗЧМТ в 20 р. Інсомнічний синдром. Цефалгічний синдром. Вегето-судинна дисфункція. ОПВ (ранній гестоз - блювота вагітних легкого ступеня в 6 тиж., анемія вагітних легкого ступеня в 18 тиж.). ОГА (ерозія шийки матки 15 2004 - кріодеструкція).

Ведучим в даному випадку ми вважали інсомнічний синдром (за результатами ОСХС-6). За даними шкали вегетативних порушень, нейропсихологічного тестування, інструментальних методів у вагітної легкі вегетативні порушення, легкий цефалгічний синдром.

20 Проведено лікування згідно із заявленим способом, а саме з 24 тижнів призначали мікронізований прогестерон 200 мг на добу перорально до пологів. На фоні лікування з 24 до 32 тижнів відзначено зниження частоти, інтенсивності головного болю, в 32 тижні 3 бали за шкалою ВАШ легкий головний біль, тобто відзначена трансформація помірного ступеня головного болю в легкий. Також зменшились прояви астеничного синдрому (жінка зазначала зниження дратівливості, менше стомлювалась). Рівень GFAP не підвищувався до пологів. 25 Показники УЗДГМ в динаміці лікування були стабільними.

В динаміці УЗД моніторингу біофізичний профіль плода складав 8 балів, показники доплерометричного спостереження були в межах норми до пологів. В 37-38 тижнів жінка народила живого доношеного хлопчика, m = 3200 г, з оцінкою за шкалою Апгар 8-8 балів. Період ранньої адаптації протікав нормально.

30 Отже, наведені дані свідчать про те, що використання заявленого способу профілактики акушерських та перинатальних ускладнень і корекції нейропсихологічного статусу у вагітних із ПКС корисне, оскільки дозволяє попередити і корегувати ускладнення вагітності і стабілізує плин ПКС. Спосіб патогенетично обґрунтований, тому що він попереджує ускладнення не лише зі сторони вагітної, але і новонародженого.

35 Заявлений спосіб доступний для використання, він оснований на призначенні мікронізованого прогестерону як нейропротектора. Препарат присутній в достатній кількості в аптечній мережі України, добре переноситься вагітними та не має протипоказань для використання під час вагітності. Нами не було відмічено ніяких несприятливих побічних реакцій на введення препарату у тих дозах, які вказані в заявці. Виходячи з вищенаведеного, заявлений 40 спосіб може бути рекомендований для поширеного використання в акушерській практиці.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

45 Спосіб профілактики акушерських і перинатальних ускладнень та покращення нейропсихологічного статусу у вагітних з посткомоційним синдромом, що включає призначення нейропротектора, який відрізняється тим, що як нейропротектор призначають мікронізований прогестерон в дозі 200 мг на добу перорально з 24 тижнів до пологів.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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