



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38936 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

1

2

(21) u200810472

(22) 18.08.2008

(24) 26.01.2009

(46) 26.01.2009, Бюл.№ 2, 2009 р.

(72) ЧЕЧУГА СЕРГІЙ БРОНІСЛАВОВИЧ, UA, ЖУК
СВІТЛАНА ІВАНІВНА, UA(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ.МІ.ПИРОГОВА, UA(57) Спосіб лікування невиношування вагітності
при гіпергомоцистеїнемії, що передбачає комплексну
терапію, який **відрізняється** тим, що додатко-

во вводять протитромботичний препарат Весел Дує Ф (сулодексид) по 600 ЛО/2 мл в/м 1 раз на добу протягом 10-15 діб з наступним пероральним прийомом по 1 капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу протягом 30-45 діб; нейровітан (комплекс вітамінів групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу; фолієву кислоту по 4 мг на добу, а також аспірин по 75 мг на добу з моменту встановлення вагітності та в критичні терміни (попередні терміни синдрому втрати плоду, 18-22 тижні та 28-34 тижні).

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до акушерства, і стосується лікування невиношування вагітності при гіпергомоцистеїнемії.

В теперішній час загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи невиношування вагітності включають нормалізацію нервово-психічного стану, спазмолітичну та гормональну терапію, вітамінотерапію, імунокорекцію за показами [Агаджанова А.А. Сучасні методи терапії хворих зі звичним невиношуванням вагітності // Російський медичний журнал. -2003. - Т. 11, №1; Коханевич Є.В., Дудка С.В., Писарева С.П. Сучасна профілактика та лікування невиношування вагітності // Методичні рекомендації. - К., 2001. - С.22]. Ретроспективні дослідження останніх років довели достатньо значну розповсюдженість серед жінок з невиношуванням вагітності генералізованих мікроангіопатій та тромбофілій, пов'язаних з гіпергомоцистеїнемією. В результаті дисбалансу у співвідношенні прокоагулянтних та антикоагулянтних механізмів, тромбофілії можуть призводити не тільки до розвитку тромбозів під час вагітності та в післяпологовому періоді, але і до різноманітних плацентарних судинних ускладнень, наслідком яких може бути порушення імплантації та розвитку зародка. Також тромбофілії можуть сприяти виникненню таких акушерських ускладнень як плацентарна недостатність, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду з можливою його загибеллю, прееклампсія, передчасне відшарування плаценти, акушерські кровотечі [Рожковська Н.М., Лінніков В.І., Євдокимова В.В.

Профілактика та лікування набутої форми тромбофілії у пацієнок з антенатальною загибеллю плода в анамнезі // Репродуктивне здоров'я жінки. - №2 (31). -2007. - С.98-100].

Прототипом способу є застосування комплексної терапії невиношування вагітності, яка включає гормональну, спазмолітичну та вітамінотерапію [Актуальные проблемы невынашивания беременности (Цикл клинических лекций) / Под ред. проф. Сидельниковой В.М. - Москва. - 2000. -С.11-23].

Недоліком способу є відсутність визначення рівня гомоцистеїну в плазмі вагітної та корекції мікроциркуляторних, тромботичних порушень системи гемостазу при гіпергомоцистеїнемії, які призводять до невиношування вагітності.

В основу корисної моделі «Спосіб лікування невиношування вагітності при гіпергомоцистеїнемії» поставлене завдання зменшити ризик невиношування вагітності, профілакувати виникнення різноманітних видів акушерської патології, пов'язаних з генералізованою мікроангіопатією та тромбофілією при зазначеній патології, тим самим знизити репродуктивні втрати.

Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає комплексну терапію, який, згідно з корисною моделлю, включає додаткове введення протитромботичного препарату Весел Дує Ф (сулодексид) по 600 ЛО/2мл в/м 1 раз на добу протягом 10-15 діб з наступним пероральним прийомом по 1 капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу протягом 30-

(13) U

(11) 38936

(19) UA

45 діб; нейровітану (комплекс вітамінів групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу; фолієвої кислоти по 4мг на добу, а також ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) по 75мг на добу з моменту встановлення вагітності та в критичні терміни (попередні терміни синдрому втрати плоду, 18-22 тижні та 28-34 тижні).

Враховуючи патогенетичну спрямованість дії терапевтичної схеми на різні ланки системи гемостазу, пропонується новий підхід щодо лікування невиношування вагітності, яке пов'язане з тромбофілічними порушеннями. Обґрунтуванням для застосування комплексної схеми лікування невиношування вагітності сприяли дані про значення гіпергомоцистеїнемії в патогенезі мікроциркуляторних та тромботичних ускладнень, які призводять до репродуктивної недостатності [Макацарія А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у беременных с потерями плода в анамнезе // Акушерство и гинекология. - №1. - 1999. - С.12-16]. Гомоцистеїн - це амінокислота, що містить в своєму складі сірку та утворюється в процесі обміну метіоніну та цистеїну. В метаболізмі гомоцистеїну важливу роль відіграють вітаміни групи В та фолієва кислота, з недостатністю яких пов'язана набута форма гіпергомоцистеїнемії. Гомоцистеїн також володіє токсичною дією на ендотеліальні клітини, що значно збільшує ризик тромбозів.

Згідно останніх даних невиношування вагітності може ініціюватися високим рівнем гомоцистеїну в плазмі крові, який має прямий токсичний вплив на стінку судин, викликає посилення перекисного окислення ліпідів, збільшує кількість вільних радикалів, стимулює проліферацію гладком'язових клітин, активацію тромбоцитів, збільшення синтезу тромбоксану А₂, пригнічення фібринолізу, що призводить до розвитку гіперкоагуляції з подальшим мікротромбоутворенням та порушенням мікроциркуляції. В результаті виникає порушення плацентації та фетоплацентарного кровообігу, що являється причиною репродуктивних втрат: невиношування вагітності в результаті дефектів імплантації зародка. В більш пізніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія може викликати розвиток прееклампсії, внутрішньоутробної загибелі плоду, передчасного відшарування плаценти.

Використання в комплексній схемі лікування невиношування вагітності фолієвої кислоти та препарату нейровітан, як комплексу вітамінів групи В (В1 - 25мг, В2 - 2,5мг, В6 - 40мг, В12 - 0,25мг в одній таблетці), сприяє профілактиці виникнення набуті форми гіпергомоцистеїнемії, розвиток якої пов'язаний з недостатністю вказаних речовин. Аспірин в дозі 75мг активізує синтез ендотелієм судин простагліцину, який являється активним природним дезагрегантом тромбоцитів. Окрім цього, аспірин є сильним індуктором інтерлейкіну 3, активним фактором росту трофобласту. Препарат Весел Дує Ф (сулодексід) представляє собою природну суміш двох глікозаміногліканів: швидкодіюча середньо низькомолекулярна гепаріноподібна фракція (80%) та дерматин сульфат (20%). Ком-

плексний механізм дії даного препарату обумовлений його двокомпонентним складом. Швидкодіюча гепаріноподібна фракція має спорідненість до антитромбіну ІІІ, який являється фізіологічним антикоагулянтом, що приймає участь в гальмуванні процесу зсідання крові. Дерматинова фракція має спорідненість до кофактору гепарину ІІ - другому інгібітору тромбіну. В цілому, фармакологічні ефекти препарату Весел Дує Ф (сулодексід) можна оцінити як:

- антитромботичні;
- профібрінолітичні;
- антикоагулянтні;
- вазопротекторні на рівні макро- та мікросудин.

В зв'язку з цим, для терапії невиношування вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії використовується препарат Весел Дує Ф.

В останніх роботах є повідомлення про застосування Весел Дує Ф (сулодексід) при лікуванні периферійних атеросклеротичних обструктивних захворюваннях [Кошкин В.М. Амбулаторное лечение атеросклеротических поражений сосудов нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. -1999. -Т. 5. -№1. -С.106-111], патології судин нижніх кінцівок [Манойлов А.Е., Фокин А.А., Коннов О.Г. Медикаментозная терапия хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Мифы лекарственной терапии // Иероглиф. -2000. -11. -С.18-21.], судинних ускладнень цукрового діабету [Бреговский В.Б. Применение сулодексид (Vessel Due F) у больных сахарным диабетом с окклюзионным поражением артерий нижних конечностей // Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. Москва. - 2000. - С.65-70], атеросклерозі судин головного мозку, транзиторних порушеннях мозкового кровообігу [Расовский Б.А., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю. и др. Клиническая медицина. - 1998. - №7. - С.40-41]. В роботах останніх років не знайдено повідомлень про застосування препарату Весел Дує Ф (сулодексід) в лікуванні невиношування вагітності на фоні гіпергомоцистеїнемії.

Спосіб здійснюється таким чином. Крім терапії загальноприйнятими препаратами, додатково призначається Весел Дує Ф по 600 ЛО/2мл в/м 1 раз на добу протягом 10-15 діб з наступним пероральним прийомом по 1 капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу протягом 30-45 діб; нейровітану(комплекс вітамінів групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу; фолієва кислота по 4мг на добу, а також аспірин по 75мг на добу з моменту встановлення вагітності та в критичні терміни (попередні терміни синдрому втрати плоду, 18-22 тижні та 28-34 тижні). Дози та терміни застосування препаратів корегуються залежно від рівня маркерів тромбофілії, агрегаційної активності тромбоцитів та рівня гомоцистеїну.

Клінічний приклад. Вагітна П. Клінічний діагноз: ІІІ вагітність 8 тижнів. Загроза переривання вагітності. Рубець на матці. ОАА (самовільний викидень в терміні 10 тижнів при І вагітності, передчасні пологи в 30 тижнів шляхом операції кесарського розтину при ІІ вагітності в зв'язку з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти). ОСА (хронічний

пієлонефрит в ст. ремісії). Госпіталізована в гінекологічне відділення в зв'язку з симптомами загрози переривання вагітності. Проведене повне клініко-лабораторне дослідження, визначення маркерів тромбофілії -ПДФ, РКМФ, вовчаковий антикоагулянт, антифосфоліпідні антитіла, гомоцистеїн, мутація гену МТНFR. Гемостазіологічні дослідження включали рівень агрегації тромбоцитів, показники коагулограми. Діагностовано високий рівень гомоцистеїна в плазмі вагітної - 28,1мкмоль/л, підвищення рівня маркерів тромбофілії.

Пацієнтці призначена комплексна терапевтична схема: Весел Дус Ф по 600 ЛО/2мл в/м 1 раз на добу протягом 15 діб з наступним пероральним прийомом по 1 капсулі (250 ЛО) 2 рази на добу протягом 45 діб; нейровітан по 1 таблетці 3 рази на добу; фолієва кислота по 4мг на добу, а також аспірин по 75мг на добу, а також спазмолітична та седативна терапія. Курс лікування також призначався з 18 по 22 тиждень та з 28 по 34 тиждень даної вагітності з вивченням маркерів тромбофілії та показників гемостазіограми. Для оцінки розвитку

плоду проводилося УЗД з визначенням біофізичного профілю, КТГ, доплерометричне обстеження матково-плацентарного та плодового кровотоку в динаміці. Після проведених курсів патогенетичної терапії вагітність завершилася терміновими пологами шляхом кесарського розтину з народженням здорової дитини.

Спосіб лікування невиношування вагітності при гіпергомоцистеїнемії шляхом використання терапевтичної схеми апробовано на 97 вагітних. Запропонований спосіб виявився ефективним в 92% випадків. Застосування вказаних препаратів комплексно є безпечним, побічних дій не спостерігалось.

Таким чином, даний спосіб лікування невиношування вагітності при гіпергомоцистеїнемії сприяє зменшенню репродуктивних втрат шляхом профілактики виникнення акушерських ускладнень, що призводять до переривання вагітності. Методика проста, загальнодоступна, безпечна, ефективна і може знайти широке застосування в практичному акушерстві.