



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **74475** (13) **U**
(51) МПК (2012.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2012 05409	(72) Винахідник(и): Гайструк Наталя Анатоліївна (UA), Шевчук Михайло Васильович (UA), Надеждін Михайло Віньямінович (UA)
(22) Дата подання заявки: 03.05.2012	(73) Власник(и): ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2012	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2012, Бюл.№ 20	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ НА ФОНІ ГЕСТАЦІЙНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного піелонефриту передбачає комплексну терапію загальноприйнятими препаратами. Додатково вводять внутрішньом'язово 2,2 мл (1 ампула) Солідаго композитум С 1 раз на добу через день (на курс 10 ін'єкцій при загостренні) та незамінного донатору оксиду азоту Тівортін 4,2 % розчин для інфузії Аргініну гідро хлориду 100 мл в/в 1 раз на добу протягом 10 діб.

UA 74475 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до акушерства, і стосується лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту.

В теперішній час загальноприйнятним в лікуванні дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту є комплексне індивідуальне лікування, що засновано на принципах покращення матково-плацентарного кровообігу та метаболізму в плаценті, інтенсифікації газообміну, корекції реологічних та коагуляційних властивостей крові, ліквідації гіповолемії та гіпопротеїнемії, нормалізації судинного тону та скоротливої активності матки, посилення оксидантного захисту, оптимізацію метаболічних та обмінних процесів. Взагалі передбачається створення оптимального режиму активності та відпочинку з повноцінним та раціональним харчуванням, підтримується функція жовтого тіла природними чи синтетичними прогестеронами (Прогестерон, Утрожестан); корегується тонус судинної стінки та реологічно-коагуляційні властивості крові препаратами, що володіють антиагрегантними властивостями з впливом на судинну стінку (Курантил, Пентоксифілін); для покращення метаболізму в плаценті та підвищення стійкості плода до гіпоксії використовують високоочищені гемодіалізати, отримані методом ультрафільтрації з крові телят (Актовегін); також показані препарати, що володіють токолітичною дією для покращення кровотоку в матці в цілому (Магне-В₆, Гініпрал); вітамінотерапія з вираженими антиоксидантними властивостями (Аскорбінова кислота, Токоферолу ацетат); враховуючи важливу дезінтоксикаційну функцію печінки, а також її роль в продукції білків та прокоагулянтів, у комплексній терапії дистресу плода доцільно використовувати гепатопротектори (Ессенціале, Хофітол). [Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г., Громько Г.Л., Тышкевич О.В. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение: Учебное пособие. - СПб.: Нордмед-Издат, 2000.-32 с.; Грищенко О.В., Лахно І.В., Ткачов А.Є. Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі. - Харків: Торнадо, 2002.-42 с.]

Переважно використовують схеми з підтримкою функції жовтого тіла природними чи синтетичними прогестеронами (Прогестерон по 2,5 % - 1 мл через день, або Утрожестан по 200-400 мг на добу); корегується тонус судинної стінки та реологічно-коагуляційні властивості крові препаратами, що володіють антиагрегантними властивостями з впливом на судинну стінку (Курантил по 25 мг за 1 годину до їжі 2-3 рази на добу); для покращення метаболізму в плаценті та підвищення стійкості плода до гіпоксії використовують високоочищені гемодіалізати, отримані методом ультрафільтрації з крові телят (Актовегін в/в крапельно по 160-200 мг (4-5 мл) на 0,9 % - 400 мл розчину натрію хлориду); також показані препарати, що володіють токолітичною дією для покращення кровотоку в матці в цілому (Магне-В₆ по 2 таб. 3 рази на добу); вітамінотерапія з вираженими антиоксидантними властивостями (Аскорбінова кислота по 2 мл. - 5 % в/м 1 раз на добу, Токоферолу ацетат по 100 мг 2 рази на добу); враховуючи важливу дезінтоксикаційну функцію печінки, а також її роль в продукції білків та прокоагулянтів, у комплексній терапії дистреса плода доцільно використовувати гепатопротектори (Ессенціале форте по 2 капсули 3 рази на добу).

Проте дані схеми лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту не враховують деякі сучасні ланки патогенезу пієлонефриту і вплив його на розвиток плацентарної недостатності та дистресу плода, а саме при пієлонефриті зростає схильність до тромбоемболії, що в свою чергу погіршує перебіг плацентарної недостатності та подовжується необхідність тривалого амбулаторного лікування в умовах жіночої консультації та відділеннях екстрагенітальної патології [Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром // Медицинские аспекты здоровья женщины. - № 1(10) - январь, 2008. - С. 26-29].

В основу корисної моделі поставлена задача знизити частоту розвитку дистресу плода, що покращить стан плода та вагітної в цілому, знизити прояви пієлонефриту та скорегувати структурні зміни в плаценті, знизити частоту виникнення пієлонефриту під час та після пологів, гіпертонічних розладів під час вагітності, підвищити адаптаційні можливості плода до умов існування поза організмом матері.

Поставлена задача вирішується тим, що здійснюють спосіб, передбачаючи створення оптимального режиму активності та відпочинку з повноцінним та раціональним харчуванням, підтримується функція жовтого тіла природними чи синтетичними прогестеронами; корегується тонус судинної стінки та реологічно-коагуляційні властивості крові препаратами, що володіють антиагрегантними властивостями з впливом на судинну стінку; для покращення метаболізму в плаценті та підвищення стійкості плода до гіпоксії використовують високоочищені гемодіалізати, отримані методом ультрафільтрації з крові телят; також показані препарати, що володіють токолітичною дією для покращення кровотоку в матці в цілому; вітамінотерапія з вираженими антиоксидантними властивостями; враховуючи важливу дезінтоксикаційну функцію печінки, а

також її роль в продукції білків та про коагулянтів, у комплексній терапії дистресу плода доцільно використовувати гепатопротектори, в якому, згідно з корисною моделлю, включається додаткове введення внутрішньом'язово 2,2 мл (1 ампула) Солідаго композитум С 1 раз на добу через день (на курс 10 ін'єкцій при загостренні) та незамінного донатору оксиду азоту Тівортін

5 4,2 % розчин для інфузії Аргініну гідрохлориду 100 мл в/в 1 раз на добу протягом 10 діб.
Враховуючи патогенетичну направленість дії Солідаго кмпозитум С та Тівортіну на системному, клітинному, субклітинному і молекулярному рівнях, пропонується новий підхід до застосування комбінацій препаратів в акушерстві з більш широким механізмом органонаправленої дії на систему мати-плацента-плід та органи сечовидільної системи, і

10 непрямою корекцією морфологічних змін в плаценті.
Обґрунтуванням для включення в терапію дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту комбінації препаратів Солідаго кмпозитум С та Тівортіну слугували дані про патологічний процес, який розвивається в плаценті та інтерстиціальній тканині нирки і завершується склерозуванням та дегенеративними змінами в обох органах. Стискання ниркових каналців, що тягне за собою порушення концентраційної здатності нирок. На цьому тлі може розгорнутися ниркова гіпертензія, яка спостерігається у 20 % вагітних з гестаційним пієлонефритом. При злоякісному плинні артеріальної гіпертензії розвивається зморщена нирка й плацентарна недостатність, яка в свою чергу поглиблюється власними дегенеративними змінами (кальцинування, крововиливи та ділянки некрозу, тощо).

20 Нормально функціонуючий ендотелій постійно синтезує NO, що сприяє підтриманню тонуусу кровоносних судин і забезпечує неадгезивність ендотелію у відношенні до формених елементів крові. Під дією різноманітних пошкоджуючих факторів (механічних, інфекційних, обмінних і т.д.) здатність ендотеліальних клітин синтезувати NO знижується, тоді як утворення судинозвужуючих факторів зберігається чи збільшується, тобто формується ендотеліальна дисфункція.

25 На фоні артеріальної гіпертензії, яка може розвинути на фоні гестаційного пієлонефриту та запальному процесі в нирковій тканині запускається порочне коло, що активує інгібітор активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1), який в свою чергу синтезується ендотеліальними клітинами, моноцитами, макрофагами, гладком'язовими клітинами, α -гранулами тромбоцитів та міститься в вільному стані у плазмі крові. Підвищенню рівня PAI-1 сприяють запальні цитокіни TNF- α , TGB- β . Високий рівень PAI-1 сприяє зростанню рівня інгібітору активатора плазміногену 2-го типу (PAI-2) - наявний в епітелії трофобласту та бере участь в реакції запалення. Відомо, що PAI-2 синтезується лейкоцитами, макрофагами, моноцитами. Рівень PAI-2 зростає при вагітності, коли він відіграє головну роль в регуляції фібринолізу у плаценті. Високі рівні PAI-1 та

30 PAI-2 призводять до коагуляційних змін крові, що призводить до виникнення чи погіршення плацентарної недостатності та змін у нирці в цілому. При ендотеліальній дисфункції відбувається генералізований спазм судин із підвищенням периферичного опору і внутрішньосудинними коагуляційними порушеннями. Гіперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії і порушень реологічних властивостей крові незмінно

40 призводить до ішемічних пошкоджень в тканинах різних органів, в тому числі матці і плаценті.
Все перераховане приводить до: зниження матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, порушення процесів дозрівання плаценти, обмеження газообміну і метаболізму в фетоплацентарному комплексі, дистресу плода [Дубоссарская З.М, Дука Ю.М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром // Медицинские аспекты здоровья женщины. - №1(10) - январь, 2008 - С. 26-29, Луценко Н.С, Евтерева И.А., Гераскина Л.Р., Потебня В.Ю., Мельник О.Д. Тивортин в терапии плацентарной дисфункции // Здоровье женщины.-2011. - №10. - С. 51-52].

45 Гестаційний пієлонефрит несприятливо впливає на перебіг вагітності та стан плода, відзначається значна частота гестозів, загрози переривання вагітності, передчасних пологів, плацентарної недостатності, дистрес плода, внутрішньоутробного інфікування плода та ускладненого перебігу періоду адаптації у новонародженого.

50 Солідаго композитум С - гомеопатичний антигомтоксичний препарат комплексного складу. У антигомтоксичній терапії Солідаго композитум С належить до препаратів органонаправленої дії (на нирки) з дренажними властивостями, тобто діє на матрикс слизових сечостатевого тракту. Тому, при будь-яких хронічних захворюваннях, що поєднуються з захворюваннями нирок, необхідне використання Солідаго композитум С у складі комплексної терапії.

60 Включення Солідаго композитум С до складу комплексної терапії захворювань сечовивідних шляхів дозволяє зменшити дозу спазмолітичних засобів, скоротити курс прийому антибіотиків, без зниження загальної ефективності проведеної терапії.

Солідаго композитум С володіє діуретичною, спазмолітичною, протизапальною, імуномодельюючою, репаративною (регенеруючи слизові сечостатевого тракту), загальнодезінтоксикаційною й антисептичною дію, а також виявляє гіпотензивний ефект. Механізм дії ґрунтується на стабілізації порушених функцій організму та активування

5 проєктивних властивостей імунної системи у відповідь на введення комбінації речовин мінерального, рослинного і тваринного походження, які входять до складу препарату.

Такі фармакологічні властивості обґрунтовують доцільність використання Солідаго композитум С у комплексі лікування дистреса плода у вагітних на фоні гестаційного піелонефриту.

10 Тівортін - незамінний донатор оксиду азоту. Розчин для інфузії Аргініну гідрохлориду. Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиноволеріанова кислота) - амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот та являється активним та різнобічним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму, виявляє важливі в критичному стані організму проєктивні ефекти.

15 Аргінін володіє антигіпоксичною, мембраностабілізуючою, цитопротекторною, антиоксидантною дією, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, грає визначну роль в підтримці гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін підвищує вміст у крові інсуліну, глюкагону, СТГ та пролактину, бере участь в синтезі проліну, поліамінів, включається в процеси фібріногенолізу, володіє

20 мембранополярізуючою дією. Аргінін є субстратом для NO-синтетази - ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, знижує активацію та адгезію лейкоцитів та тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 та MCP-1, пригнічує синтез ендотеліну-1, який являється потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладком'язових клітин судинної

25 стінки. Аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну - потужного ендогенного стимулятора оксидантного стресу. Виявляє кислотоутворюючу дію та сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги. Аргінін являється одним з основних субстратів в циклі синтезу сечовини в печінці.

30 Гіпоамоніємітичний ефект виконується шляхом активації перетворення аміаку в сечовину. Здійснюється гепатопротекторна дія за рахунок антиоксидантної, антигіпоксичної, мембраностабілізуючої активності, що позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах. Спосіб здійснюється таким чином. Крім комплексної терапії загальноприйнятими

35 препаратами, додатково вводять внутрішньом'язово 2,2 мл (1 ампула) Солідаго композитум С 1 раз на добу через день (на курс 10 ін'єкцій при загостренні) та незамінного донатору оксиду азоту Тівортін 4,2 % розчин для інфузії Аргініну гідрохлориду 100 мл в/в 1 раз на добу протягом 10 діб. Клінічний приклад. Вагітна Р. Клінічний діагноз: I вагітність 30-31 тиждень в 22 роки. Дистрес

40 плода. Плацентарна недостатність. Двобічний гестаційний піелонефрит. Обтяжений акушерський анамнез (загроза переривання вагітності в 14 тижнів). Обтяжений соматичний анамнез (нейроциркуляторна дистонія за змішаним типом). При госпіталізації (у відділення патології вагітних) при об'єктивному обстеженні встановлено: загальний стан середньої важкості, свідомість ясна, положення в ліжку активне,

45 шкірні покриви бліді, температура тіла 37,9 °С. Пульс на променевих артеріях 98 уд./хв., ритмічний, гарного наповнення та напруження. При аускультатії: легень - дихання везикулярне ослаблене, серця - діяльність серця ритмічна, тони приглушенні. При пальпації живота: живіт м'який, безболісний. Матка в нормотонусі, відповідає терміну вагітності 30-31 тиждень. Симптом Пастернацького слабо позитивний з обох сторін. Лабораторні дані: еритроцити $3,3 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін 110 г/л, лейкоцити $11,0 \cdot 10^9/л$ (e-1 %, п-6 %, с-66 %, л-28 %, м-9 %), ШОЕ 35 мм/год.; колір - солом.-жовт., реакція - лужна, прозорість - мутна, ПВ - 1,015, епіт. плоск. - 7-8 в п/з, лейкоцити - 12-13 в п/з, еритроцити - 5-6 в п/з, солі - оксалати (+); Аналіз за Нечипоренко лейкоцити $5 \cdot 10^6/л$, еритроцити $1,65 \cdot 10^6/л$. Інструментальні дані: УЗО нирок - обидві нирки збільшенні в розмірах та розширена чашково-мискова системи лівої нирки, в обох нирках наявні

55 гіпер- та гіпоехогенні ділянки. УЗД плода - підвищена рухова активність плода, часті та гикавкоподібні рухи плода. При комп'ютерному кардіомоніторному дослідженні встановлено помірні порушення стану плода. Доплерометрія артерій пуповини плода С/Д відношення 2,91, IP - 0,79, Кінцева швидкість діастолічного кровотоку 60,1 см/с. Була призначена терапія дистресу плода та супутнього гестаційного піелонефриту, яка

60 включала терапію, направлену на покращення матково-плацентарного кровообігу та

5 метаболізму в плаценті - актовегін, з седативною та токолітичною метою використано - магне-
В₆, антибактеріальну терапію - амоксиклав, спазмолітину терапію - но-шпа, дезінтоксикаційна
терапія - фізіологічний розчин натрію хлориду, вітамінотерапія аскорбінова кислота, токоферолу
ацетат. Додатково включено нами препарат Солідаго композитум С за наступною методикою:

10 вводять внутрішньом'язово 2,2 мл (1 ампула) Солідаго композитум С 1 раз на добу через день
(на курс 10 ін'єкцій при загостренні) та незамінного донатору оксиду азоту Тівортін 4,2 % розчин
для інфузії Аргініну гідрохлориду 100 мл в/в 1 раз на добу протягом 10 діб.

Після закінчення курсу лікування нормалізувався загальний стан, покращилися
лабораторно-інструментальні результати, разом з тим покращилися показники біофізичного
15 профілю і кардіомоніторного дослідження плода (відсутність порушень стану плода),
доплерометрія артерій пуповини плода.

Спосіб застосування препарату Солідаго композитум С та Тівортину в комплексному
лікуванні дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту апробовано на 37
вагітних. Запропонований спосіб виявився ефективним в 71 % випадків. Застосування даної
15 комбінації препаратів є безпечним, побічних дій не спостерігалось.

Спосіб лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту сприяє
зменшенню проявів дистресу плода та пієлонефриту, корегуються структурні зміни в плаценті,
покращився стан вагітної та плода в цілому. Методика проста, загальнодоступна, безпечна,
20 ефективна і може знайти широке застосування в практичному акушерстві.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту, що включає
комплексну терапію загальноприйнятими препаратами, який **відрізняється** тим, що додатково
25 вводять внутрішньом'язово 2,2 мл (1 ампула) Солідаго композитум С 1 раз на добу через день
(на курс 10 ін'єкцій при загостренні) та незамінного донатору оксиду азоту Тівортін 4,2 % розчин
для інфузії Аргініну гідро хлориду 100 мл в/в 1 раз на добу протягом 10 діб.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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