



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38935 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ПРИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ**

1

2

(21) u200810471  
(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.М.І.ПИРОГОВА, UA

(57) Спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії, що передбачає введення препарату нейровітан (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 протягом одного місяця до бажаної вагітності.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до акушерства, і стосується прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії.

На теперішній час загальноприйняті способи прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності передбачають корекцію ендокринних порушень, лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, мультівітамінні комплекси, внутрішньоматкову корекцію полуданом [Коханевич Є.В., Дудка С.В., Писарева С.П. Сучасна профілактика та лікування невиношування вагітності //Методичні рекомендації. - К., 2001. -С.22; Актуальные проблемы невынашивания беременности (Цикл клинических лекций) //Под ред. проф. Сидельниковой В.М. - Москва. -2000. -С.11-23; И. Линева, О.Б. Шишкина. Внутриматочная и системная модуляция в сохранении и восстановлении репродуктивной функции при невынашивании беременности //Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Материалы научного форума. М., 1999. С.178; Р.С. Замалеева. Прегравидарная подготовка женщин с отягощенным акушерским анамнезом //АГ-инфо. 2001. №4. С.16-17]. Існуючі способи не мають індивідуального підходу до причин репродуктивної недостатності та розглядають звичне невиношування вагітності та перинатальну смертність незалежно одне від одного без урахування єдиних ланок патогенезу цих станів.

Проблема звичного невиношування вагітності по своїй соціальній важливості займає одне з ведучих місць в сучасному акушерстві. Частота даної патології складає 20-25% від числа усіх вагітностей. В останні роки доведена значна розповсюдженість серед жінок з невиношуванням вагітності

генералізованих мікроангіопатій та тромбофілій, пов'язаних з гіпергомоцистеїнемією. В результат 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, що призводить до невиношування вагітності [В.М. Сидельникова. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002; Рожковська Н.М., Лінніков В.І., Євдокимова В.В. Профілактика та лікування набутої форми тромбофілії у пацієнток з антенатальною загибеллю плода в анамнезі //Репродуктивне здоров'я жінки. - №2 (31). - 2007. -С.98-100].

Існуючі на теперішній час схеми прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності не передбачають корекцію мікроциркуляторних та тромботичних порушень системи гемостазу при гіпергомоцистеїнемії, які призводять до репродуктивних втрат і це є їх недоліком.

Прототип невідомий.

В основу корисної моделі «Спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії» поставлене завдання підвищити якість прегравідарної підготовки жінок з синдромом втрати плоду внаслідок гіпергомоцистеїнемії та покращити перебіг послідуєючої вагітності шляхом індивідуальної корекції існуючої генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії.

Поставлене завдання здійснюється способом, що включає застосування препарату нейровітан (комплекс вітамінів групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу, фолієвої кислоти по 4мг на добу, а також

U  
(13)  
38935  
(11)  
UA  
(19)

ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) по 75мг на добу на протязі одного місяця до бажаної вагітності.

Враховуючи патогенетичну спрямованість дії терапевтичної схеми на різні ланки системи гемостазу, пропонується новий підхід щодо прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношування вагітності, яке пов'язане з тромбофілічними порушеннями. Обґрунтуванням для застосування комплексної схеми прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності сприяли дані про значення гіпергомоцистеїнемії в патогенезі мікроциркуляторних та тромботичних ускладнень, які призводять до репродуктивних втрат [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, яка містить у своєму складі сульфгідрильну групу, що є продуктом метаболізму (деметилляції) харчового метіоніну. В плазмі крові він знаходиться в 4 формах: приблизно 1% циркулює у вигляді вільного тіолу, 70-80% зв'язано дисульфідними містками з білками плазми (альбуміном), 20-30% комбінуються один з одним, утворюючи змішаний дисульфід. Гомоцистеїн метаболізується шляхом реметилляції та транссульфурації. Процес метаболізму відбувається з участю фолієвої кислоти та вітамінів групи В. Гіпергомоцистеїнемію можуть викликати різні фактори, до яких відносяться генетичні anomalies, харчовий дефіцит фолатів та вітамінів групи В, а також різноманітні захворювання та ліки, які викликають зниження концентрації фолатів в плазмі крові, що призводить до набуті форми гіпергомоцистеїнемії.

Згідно останніх даних невиношування вагітності може ініціюватися високим рівнем гомоцистеїну в плазмі крові, який має прямий токсичний вплив на стінку судин, викликає посилення переокисного окислення ліпідів, збільшує кількість вільних радикалів, стимулює проліферацію гладком'язових клітин, активацію тромбоцитів, збільшення синтезу тромбосану А2, пригнічення фібринолізу, що призводить до розвитку гіперкоагуляції з подальшим мікротромбоутворенням та порушенням мікроциркуляції. В результаті, на тлі патології спіральних артерій, виникають зміни матково-плацентарного кровообігу, що призводить до порушення плацентарної та фетоплацентарного кровообігу, що являється причиною репродуктивних втрат: невиношування вагітності в результаті дефектів імплантації зародка.

Використання в комплексній схемі прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням 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 та, в подальшому, генералізованої мікроангіопатії, розвиток якої пов'язаний з недостатністю вказаних речовин. Аспірин в дозі 75мг активізує синтез ендотелієм судин простагліну, який являється активним природним дезагрегантом тромбоцитів. Окрім цього, аспірин є си-

льним індуктором інтерлейкіну 3, активним фактором росту трофобласту. В цілому, фармакологічні ефекти представленої схеми оцінюються як антитромботичні, профібринолітичні, антикоагулянтні, вазопротекторні, в зв'язку з чим представлена схема може бути використана для прегравідарної підготовки жінок з репродуктивною недостатністю при гіпергомоцистеїнемії.

В останніх роботах є повідомлення про використання фолієвої кислоти для прегравідарної підготовки у жінок з метою профілактики вроджених вад розвитку нервової системи у плода [Фетисова И.Н., Добролюбов А.С. и соавт. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека //Вестник новых медицинских технологий. - 2007. -Т.Х. -№1; Григорян О.Р., Гродницкая Е.Э. Роль фолиевой кислоты в профилактике врожденных пороков развития у потомства //Акушерство и гинекология. -2005. -№5. -С.45-48], у жінок з залізодефіцитною анемією [Лаптева А.Д. Планирование беременности и совершенствование прегравидарной подготовки у женщин с железодефицитной анемией //Автореф. канд. мед. наук. -Вологод. -2008]. Також існують публікації про використання фолієвої кислоти та вітамінів групи В у складі полівітаміномінеральних комплексів для прегравідарної підготовки жінок з інфекціями, що передаються статевим шляхом з метою профілактики невиношування вагітності [В.М.Сидельникова и соавторы. Актуальные проблемы невынашивания беременности: цикл клинических лекций. М., 2001; Вовк И.Б. Борисюк О.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с заболеваниями, обусловленными инфекциями, передающимися половым путем //Репродуктивное здоровье женщины. -№2 (31). -2007. -С.123-125; Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Бутова О.М. Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложненной беременности //Лечащий врач. - №5. -2008. -С.23-25]. В окремих статтях зустрічаються вказівки на використання фолієвої кислоти та вітамінів групи В для прегравідарної підготовки жінок для профілактики замерлої вагітності та початкового викидня з метою нормалізації імунологічних та гормональних процесів [Джобова Э.М., Доброхотова Ю.Э., Очан Т.Б. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша. //РМЖ. -Т.13. -№13. -2005. -С.1110-1113; Плужникові Т.А. Опыт применения фолацина у женщин с репродуктивными потерями и гипергомоцистеинемии. //Проблемы репродукции. -№4. -2007. -С.12-14]. В роботах останніх років не знайдено повідомлень про застосування препаратів фолієвої кислоти, вітамінів групи В та аспірину у складі комплексної схеми прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням при гіпергомоцистеїнемії. Використання тільки фолієвої кислоти та вітамінів групи В лише попереджують розвиток набуті форми гіпергомоцистеїнемії, в метаболізмі якого вони приймають безпосередню участь, але ці препарати не покращують існуючі мікроциркуляторні та тромботичні порушення системи гемостазу у цієї групи жінок. Саме аспірин в представленій схемі прегравідарної підготовки, за рахунок своїх дезагрегант-

них властивостей, дозволяє нормалізувати мікроциркуляцію та попередити мікротромбоутворення при гіпергомоцистеїнемії, що значно покращує процеси імплантації та подальший розвиток зародка та профілакує репродуктивні втрати.

Спосіб здійснюється таким чином. На протязі одного місяця до бажаної вагітності у жінок зі звичним невиношуванням при гіпергомоцистеїнемії призначається нейровітан (комплекс вітамінів групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу, фолієва кислота по 4мг на добу, а також аспірин по 75мг на добу.

Клінічний приклад. Пацієнтка Ф. В анамнезі 2 самовільних викидня в терміні 8-9 тижнів та 10-11 тижнів вагітності в 2002 та 2003 роках, завмерла вагітність в терміні 7-8 тижнів в 2005 році. Повністю клініко-лабораторно обстежена з визначенням маркерів тромбофілії - ПДФ, РКМФ, вовчаків антикоагулянт, антифосфоліпідні антитіла, гомоцистеїн, мутація гену MTHFR. Гемостазіологічні дослідження включали рівень агрегації тромбоцитів, показники коагулограми. Проведено гормональне обстеження та обстеження на носійство інфекції. Діагностовано високий рівень гомоцистеїна в плазмі жінки - 28,1мкмоль/л, підвищення рівня маркерів тромбофілії. Пацієнтці призначена схема прегравідарної підготовки на протязі одного місяця до бажаної вагітності: нейровітан (комплекс вітамінів

групи В) по 1 таблетці 3 рази на добу, фолієва кислота по 4мг на добу, а також аспірин по 75мг на добу. На протязі всієї послідууючої вагітності проводилося вивчення маркерів тромбофілії та показників гемостазіограми в динаміці. З метою оцінки розвитку плоду проводилося УЗД з визначенням біофізичного профілю, КТГ, доплерометричне обстеження матково-плацентарного та плодового кровотоку в динаміці. Вагітність завершилася терміновими пологами шляхом кесарського розтину з народженням здорової дитини.

Спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії апробовано на 113 пацієнтках. Запропонований спосіб виявився ефективним в 93% випадків. Застосування вказаних препаратів комплексно є безпечним, побічних дій не спостерігалося.

Таким чином, даний спосіб прегравідарної підготовки жінок зі звичним невиношуванням вагітності при гіпергомоцистеїнемії сприяє зменшенню репродуктивних втрат шляхом профілактики генералізованої мікроангіопатії та тромбофілії, що призводять до переривання вагітності. Методика проста, загальнодоступна, безпечна, ефективна і може знайти широке застосування в практичному акушерстві.