



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **132418** (13) **U**  
(51) МПК (2019.01)  
**A61K 31/00**  
**A61P 15/00**

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2018 09586</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>24.09.2018</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>25.02.2019</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.02.2019, Бюл.№ 4</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Горбатюк Ольга Григорівна (UA), Шатковська Анеля Станіславівна (UA), Григоренко Анатолій Петрович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</b></p>
---	---

**(54) СПОСІБ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ НА ФОНІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

**(57) Реферат:**

Спосіб відновлення функції плаценти у вагітних жінок з фетоплацентарною дисфункцією на фоні прееклампсії полягає у застосуванні внутрішньовенно крапельно розчинів: пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % та левокарнітину 2,0 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу (у вказаній послідовності), 10 інфузій на курс лікування під контролем біофізичного профілю плоду та доплерометрії.

**UA 132418 U**



Спосіб відновлення функції плаценти у вагітних жінок з фетоплацентарною дисфункцією на фоні прееклампсії.

Корисна модель належить до медицини, а саме до акушерства, і стосується лікування вагітних жінок з прееклампсією, які мають ультразвукові ознаки фетоплацентарної дисфункції (ФПД).

В основі фетоплацентарної дисфункції лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів фетоплацентарного комплексу на молекулярному, клітинному і тканинному рівнях. При цьому порушується транспортна, трофічна, ендокринна, метаболічна, антитоксична функції плаценти, що лежить в основі патології плода і новонародженого. ФПД супроводжує практично всі ускладнення вагітності. Її частота у пацієток з прееклампсією складає в середньому 66,3 % [Калиновська І.В. Плацентарна недостатність: патогенез, рання діагностика, тактика ведення вагітності та родорозродження: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня доктора мед.наук: спец. 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / І.В.Калиновська. - Чернівці, 2008. - 21 с].

Корекція фетоплацентарної дисфункції у вагітних жінок на фоні прееклампсії включає лікування основного захворювання (прееклампсії), яке, власне, призвело до її виникнення, з подальшим відновленням функції плаценти. Для лікування прееклампсії зазвичай використовують препарат допегіт 250-500мг - 2-3 рази на добу. Однак допегіт знижує мікроциркуляцію крові у плаценті, викликаючи чи поглиблюючи фетоплацентарну дисфункцію [Третьякова О.В. Плацентарная недостаточность при гипертензивных нарушениях: автореф. дис. на соискание науч. степени кандидата мед.наук: спец. 14.00.01 "Акушерство и гинекология" / О.В. Третьякова - Бишкек, 2008. - 104 с]. Тому на фоні прийому допегіту слід обов'язково застосовувати препарати для покращення реології крові, функціонального стану плаценти, антигіпоксанти, вітаміни. Для цього зазвичай призначають рег ос курантил (діпірідабол) 75 мг/добу, пентоксифілін по 200 мг/добу, рибоксин по 600 мг/добу, актовегін, інстенон. Також застосовується реокорегуюча терапія: реополіглюкін 400,0 мг в/в та курантил 2,0 мл на 5 % глюкозі 500,0 мл в/в, чередуючи ці препарати; трентал 5,0 мл на 5 % глюкозі 500,0 мл; Можливе призначення метаболічної терапії, яка включає застосування препаратів-синергістів, субстратів і кофакторів циклу Кребса (тіамініпрофосфату, рибофлавіну мононуклеатиду, ціанокобаламіну, фітину, оротату калію, фолієвої кислоти, хофітолу, метіоніну) [Грищенко О.В. Современные подходы к лечению фетоплацентарной недостаточности/О.В.Грищенко, И.В. Ляхно, С.А. Пак // Репродуктивное здоровье женщины. - 2003. - № 1. - С. 32-34]. Іноді для корекції фетоплацентарної дисфункції використовують 3- $\omega$ -поліненасичені жирні кислоти, вітамін Е по 200 мг на добу, ізольовано або у складі інших препаратів, полівітамінів (ожестан, бебі дженіус, премама, прегнавіт, пренатал, гендевіт, матерна) [Назаренко Л.Г. Омега-3 поліненасичені жирні кислоти у акушерстві та перинатології: актуальні та дискусійні питання (клінічна лекція) / Л. Г. Назаренко, Н.С. Нестерцова // Здоровье женщины. - 2016. - №1. - С. 12-17.].

Однак, на сьогоднішній день не існує методу лікування фетоплацентарної дисфункції у вагітних жінок з прееклампсією, який би достовірно покращував стан плоду та запобігав би старінню плаценти і, відповідно, порушенню її функцій. [Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 900 "Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги "Дистрес плода при вагітності та під час пологів" [Електронний ресурс]. - Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20061227\\_900.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061227_900.html)].

Тому з метою відновлення функції плаценти у жінок з фетоплацентарною дисфункцією можливе використання амінокислот карнітину, аргініну [Дубоссарская З.М. Тивортин®: на страже здоровья матери и ребенка / З.М. Дубоссарская, Н.С. Луценко, О.В. Грищенко // Материалы XIII съезда акушеров-гинекологов Украины; 20-23 сент. 2011 г.]. Крім цього у I та II триместрах можливе призначення ацетилсаліцилової кислоти у мікродозах (60-80 мг/добу) [Яковлева Е.А. Плацентарная дисфункция / Е.А. Яковлева, О.В. Демина, Е.Н. Бабаджанян, Е.А. Яковенко // Міжнародний медичний журнал. - 2017. - № 2. - С. 47-51.].

На сьогоднішній день не існує єдиної універсальної методики корекції фетоплацентарної дисфункції у вагітних жінок з прееклампсією та жоден з описаних методів не покращує функціональний стан плаценти достовірно. Методи корекції фетоплацентарної дисфункції у вагітних жінок перебувають на стадії дослідження, не дають гарантованого ефекту, потребують подальшого інтенсивного вивчення та удосконалення, оскільки є багато перспективних механізмів впливу на патогенетичні ланки даної патології.

В основу корисної моделі "Спосіб відновлення функції плаценти у вагітних жінок з фетоплацентарною дисфункцією на фоні прееклампсії" поставлено задачу відновити функціональну активність фетоплацентарного комплексу у вагітних з фетоплацентарною дисфункцією на фоні прееклампсії.

Оскільки фетоплацентарна дисфункція має під собою певну патоморфологічну основу, що проявляється звуженням спіральних артеріол у плацентарній ділянці, їх звивистістю та неоднорідністю калібрів, зменшенням щільності артеріальної мережі, звуженням капілярів, в яких з'являються ділянки стазу, агрегації та адгезії формених елементів, а при лікуванні прееклампсії допегітом до цієї ситуації долучається сповільнення кровотоку у судинах плаценти, нашою задачею було дослідити препарати, які б усували ці явища і були безпечними для плода.

Поставлена задача вирішується способом використання препаратів внутрішньовенного розчину пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл; розчину, що містить аргінін гідрохлорид 4,2 % та левокарнітин 2,0 % -100 мл; препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу, у вказаній послідовності, 10 інфузій на курс лікування.

До складу інфузійної терапії входить внутрішньовенний розчин пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, який містить 100 мг пентоксифіліну. Пентоксифілін - периферичний вазодилататор з групи пуринів. За даними виробника [Латрен®, інструкція, застосування препарату], покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові, інгібує фосфодіестеразу, підвищує вміст циклічного 3,5-АМФ у гладком'язових клітинах судин, тромбоцитах і АТФ в еритроцитах з одночасним насиченням енергетичного потенціалу, що, у свою чергу, спричиняє вазодилатацію, зниження загального периферичного судинного опору. Препарат розслабляє гладкі м'язи артерій, збільшує доставку кисню до периферичних органів. Розширюючи судини легенів, препарат покращує оксигенацію крові. Крім цього пентоксифілін спричиняє зростання вмісту АТФ у головному мозку, сприятливо впливає на біоелектричну діяльність центральної нервової системи. Знижує в'язкість крові, спричиняє дезагрегацію тромбоцитів, підвищує еластичність еритроцитів за рахунок дії на властивості оболонки еритроцитів. Покращує мікроциркуляцію крові в зонах порушеного кровопостачання, зокрема у плаценті.

До складу інфузійної терапії входить внутрішньовенний розчин, який містить аргініну гідрохлориду 4,2 % та левокарнітину 2,0 % - 100 мл, який містить 4,2 г аргініну гідрохлориду та 2,0 г левокарнітину. Аргінін (α-аміно-d-гуанідиновалеріанова кислота) - амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних амінокислот, є активним та різностороннім клітинним регулятором багаточисельних життєво важливих функцій організму, виявляє необхідні в критичному стані організму протекторні ефекти. За даними виробника [Тіворель®, інструкція, застосування препарату], аргініну гідрохлорид чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну активність, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну і процесів енергозабезпечення, відіграє значну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Відомо, що аргінін збільшує вміст у крові інсуліну, глюкагону, соматотропного гормону і пролактину, включається в процеси фібриногенолізу та чинить мембранодеполяризуючу дію.

Крім цього аргініну гідрохлорид є субстратом для NO-синтази - ферменту, що каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Препарат активує гуанілатциклазу і підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ) в ендотелії судин, зменшує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез ендотеліну-1, котрий є потужним вазоконстриктором, пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну - потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує Т-клітини, чинить кислотоутворюючу дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

Левокарнітин, який входить до складу розчину, необхідний для транспортування довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії для їх подальшого бета-окислення й утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як енергетичний субстрат всіма тканинами. Левокарнітин прямо або опосередковано бере участь у більшості енергетичних процесів, його наявність обов'язкова для окислення жирних кислот, амінокислот, вуглеводів та кетонів тіл.

До складу інфузійної терапії входить внутрішньовенний розчин реосорбілакт - 200 мл, який містить сорбітолу - 12,0 г, натрію лактату - 3,8 г, натрію хлориду - 1,2 г, кальцію хлориду - 0,02 г, калію хлориду - 0,06 г, магнію хлориду - 0,04 г. За даними виробника [Реосорбілакт®, інструкція, застосування препарату], реосорбілакт має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну, залужнюючу дію. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію і, таким чином, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин, що особливо актуально при ФГД. Натрій лактат сприяє корекції метаболічного ацидозу по мірі включення його в обмін речовин, не викликає різких коливань рН.

Натрію хлорид - плазмозамінний засіб, чинить дезінтоксикаційну, регідратуючу дію. Поповнює дефіцит іонів натрію і хлору при різних патологічних станах.

Кальцію хлорид поповнює дефіцит іонів кальцію. Іони кальцію знижують проникність клітин і судинної стінки, запобігають розвитку запальних реакцій, підвищують стійкість організму до інфекцій і можуть значно посилювати фагоцитоз.

Калію хлорид відновлює водно-електролітний баланс.

5 Таким чином, пентоксифілін у поєднанні з аргініну гідрохлоридом, левокарнітином та реосорбілактом сприяють насиченню крові киснем, відновленню синтезу оксиду азоту в клітинах ендотелію та плаценти, покращенню реології та мікроциркуляції крові через плаценту, знімають вазоконстрикторний вплив з судин фетоплацентарного комплексу, чинять антигіпоксичний вплив на плід, сприяють загальній дезінтоксикації організму жінки.

10 Використання препаратів внутрішньовенного розчину пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, розчину аргініну гідрохлориду 4,2 % та левокарнітину 2,0 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу, у вказаній послідовності, 10 інфузій на курс лікування дозволяє відновити функціональну активність фетоплацентарного комплексу у вагітних жінок з фетоплацентарною дисфункцією на фоні преєклампсії.

15 Обґрунтуванням для застосування препаратів внутрішньовенного розчину пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду, левокарнітину та реосорбілакту сприяли дані про позитивний вплив аргініну гідрохлориду (у вигляді препарату тівортін) на стан ендометрію та його рецептивність у жінок з ендометріальною формою непліддя [Горбатюк О.Г. Метод відновлення рецептивності ендометрія при ендометріальній формі непліддя / О.Г. Горбатюк, А.С. Шатковська, А.П. Григоренко та ін. // Медичні аспекти здоров'я жінки. - 2017. - № 6 (111). - С. 42-44.].

20 Спосіб здійснюється таким чином: внутрішньовенно крапельно проводимо інфузію розчинів: пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % та левокарнітину 2,0 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу у вказаній послідовності. На курс лікування слід провести 10 інфузій під контролем доплерометрії та біофізичного профілю плода.

25 Клінічний приклад. Хвора А., 26 р.

Скарги: на почастішання рухів плода, періодичні болі ниючого характеру внизу живота.

Об'єктивні дані: Нормостенік, правильної будови тіла. Живіт збільшений за рахунок вагітної матки. Окружність живота - 81 см, висота дна матки - 32 см. Ps-82/хв., АТ 140/100 мм.рт. ст. Відмічено пастозність нижніх кінцівок.

30 Обстежена клінічно та лабораторно:

УЗД органів плода: БПР - 79, ОГ - 297, ДС - 61, ОЖ - 280. Плацента III ступеня зрілості. Кількість навколоплідних вод у нормі. Доплерометрія: Pi - 1,18, Ri-0,68, S/D /3,4.

Біофізичний профіль плода 6 балів.

35 Імунохімічний аналіз сироваткових гормонів: вільний естріол - 4,4 нг/мл, прогестерон - 49,6 нг/мл, плацентарний лактоген - 3,0 мг/л.

Загальний аналіз крові + тромбоцити, коагулограма - в нормі. Біохімічний аналіз крові: сечовина - 5,1 ммоль/л, креатинін - 79 мкмоль/л., АСТ-29 МО/л, АЛТ - 27 МО/л.

Білок сечі - 0,33 г/л.

40 Клінічний діагноз: Вагітність I, 32 тижні. Преєклампсія середнього ступеня. Фетоплацентарна дисфункція. Дистрес плода.

Пацієнтку госпіталізовано до відділення патології вагітності стаціонару III рівня. Призначено лікування препаратами: допегіт per os по 0,75 мг/добу, курантил per os 75 мг/добу, дексаметазон по 12 мг/добу протягом 2-х днів.

45 З метою відновлення функції плаценти пацієнтці проведено внутрішньовенно крапельно інфузію розчинів: пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % та левокарнітину 2,0 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу (у вказаній послідовності), 10 інфузій на курс лікування.

На 6-й день від початку інфузійної терапії проведено контрольне УЗД з доплерометрією, біофізичний профіль плода та лабораторне обстеження.

50 УЗД органів плода: БПР - 80, ОГ - 303, ДС - 62, ОЖ - 287. Плацента III ступеня зрілості. Кількість навколоплідних вод у нормі. Доплерометрія: Pi - 1,0, Ri-0,66, S/D / 3,0.

Біофізичний профіль плода 9 балів.

Імунохімічний аналіз сироваткових гормонів: вільний естріол - 9,2 нг/мл, прогестерон - 65,9 нг/мл, плацентарний лактоген - 4,8 мг/л.

55 Загальний аналіз крові + тромбоцити, коагулограма - в нормі. Біохімічний аналіз крові: сечовина - 4,0 ммоль/л, креатинін - 59 мкмоль/л, АСТ-27 МО/л, АЛТ - 25 МО/л.

Білок сечі - 0,066 г/л.

Пацієнтці запропоновано продовжити курс лікування препаратами пентоксифіліну, аргініну гідрохлориду та левокарнітину, реосорбілакту до 10 днів.

По закінченню 10-денного курсу лікування пацієнтці проведено контрольне УЗД з доплерометрією та біофізичний профіль плода.

УЗД органів плода: БПР - 82, ОГ - 310, ДС - 64, ОЖ - 295. Плацента III ступеня зрілості. Кількість навколоплідних вод у нормі. Доплерометрія:  $P_i$  - 0,85,  $R_i$ -0,64,  $S/D$  / 2,4.

5 Біофізичний профіль плода 10 балів.

Білок сечі - 0,033 г/л.

Вагітність закінчилась строковими пологами *per vias naturalis*. Народилася дитина чоловічої статі, вагою 3250 г, довжиною 51 см, без ознак гіпотрофії. Оцінка за шкалою Апгар 8 балів.

10 Таким чином, даний спосіб відновлення функції плаценти у вагітних жінок з фетоплацентарною дисфункцією на фоні преєклампсії, сприяє відновленню функції плаценти та зменшенню перинатальних ускладнень.

Методика є простою, ефективною, економічно доступною та може знайти широке застосування в практичному акушерстві.

15 **ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ**

Спосіб відновлення функції плаценти у вагітних жінок з фетоплацентарною дисфункцією на фоні преєклампсії, який полягає у застосуванні внутрішньовенно крапельно розчинів: пентоксифіліну 0,05 % - 200 мл, аргініну гідрохлориду 4,2 % та левокарнітину 2,0 % - 100 мл, препарату реосорбілакт - 200 мл 1 раз на добу (у вказаній послідовності), 10 інфузій на курс лікування під контролем біофізичного профілю плоду та доплерометрії.

20

---

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

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