



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146360** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61B 1/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	u 2020 02752	(72) Винахідник(и):	Бойчук Олександра Григорівна (UA), Ебає Нсан Еком Нсед (NG/UA)
(22) Дата подання заявки:	07.05.2020	(73) Володілець (володільці):	Бойчук Олександра Григорівна, вул. Івана Франка, 25а/77, м. Івано- Франківськ, 76018 (UA), Ебає Нсан Еком Нсед, вул. Хотинська, 12/136, м. Івано-Франківськ, 76018 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	18.02.2021		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	17.02.2021, Бюл.№ 7		

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ У ВАГІТНИХ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОГРАМ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

(57) Реферат:

Спосіб лікування внутрішньопечінкового холестазу у вагітних після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій включає використання терапевтичних препаратів, що нормалізують реологічні показники крові та ліпідний обмін, мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію. Застосовують комплекс терапевтичних препаратів, що нормалізують функцію гепатобіліарної системи і попереджає розвиток акушерських та перинатальних ускладнень, який включає Урсофальк, L-аргінін і Омегу 3, з їх призначенням вагітним для вживання всередину курсом лікування протягом 14 днів за схемою: Урсофальк - 250 мг, 1 раз на добу, L-аргінін - 5 мл, 3 рази на добу, Омега 3-1 капс., 1 раз на добу, після чого через 14 днів здійснюють контроль біохімічних показників крові х-ш за показниками загального білірубіну, ммоль/л, АлАТ (Од/л), АсАТ (Од/л), коефіцієнта де Рітіса, ЛФ (Од/л), ГГТП (О/л) та ХС-ЛПНЩ, ммоль/л.

UA 146360 U

UA 146360 U

Корисна модель належить до медицини, її розділу акушерства та гінекології, а саме до способів лікування внутрішньопечінкового холестазу у вагітних після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій, і може використовуватися в програмах допоміжних репродуктивних технологій для попередження ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

У всьому світі відмічається посилений інтерес до розвитку допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), що пов'язано із зростаючою проблемою непліддя, при цьому більше 1 млн. дітей народилося в світі завдяки ДРТ. Актуальним на сьогоднішній день є перинатальні наслідки лікування безпліддя, що обумовлено з іншого боку незмінно високою часткою безплідних пар у популяції, а з іншого все більшим поширенням ДРТ.

Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів займає одне з визначних місць серед екстрагенітальних захворювань у вагітних, які нерідко сприяють розвитку акушерської патології. Внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ) вагітних представляє практичний інтерес, оскільки дана нозологія є пограничною між акушерською, інфекційною і гепатологічною патологіями. ВПХ є другим за частотою, після вірусного гепатиту, причиною жовтяниці у вагітних і складає до 20-25 % випадків.

Відомо чимало способів лікування ВПХ у пацієнток з безпліддям та при індукованій вагітності, але вони не усувають труднощі, зумовлені необхідністю пошуку компромісів між ефективністю і безпечністю препаратів, можливістю лікарських взаємодій з урахуванням функціонального стану печінки. Дана проблема практично не висвітлена у науковій літературі.

Найбільш близьким за технічною суттю до способу, що заявляється, є спосіб диференційованої системи ведення жінок з безпліддям та НАЖХП, яка включає використання терапевтичних препаратів, що нормалізують реологічні показники крові та ліпідний обмін, мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію, з прогнозуванням можливих ускладнень та призначенням додаткових лікувально-профілактичних заходів для зниження їх ризику, спрямованих на покращення функціонування гепатобіліарної системи та усунення порушень судинної регуляції з включенням гепатопротекторів [2. Pathak B. Cholestasis of pregnancy / Pathak B., Sheibani L., Lee R. H. //Obstet Gynecol. Clin. North. Am. Jun. - 2010. - № 37 (2). - P. 269-82].

В основу корисної моделі поставлено задачу віднайти простий і ефективний спосіб лікування внутрішньопечінкового холестазу у вагітних після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій шляхом застосування комплексу терапевтичних препаратів, що нормалізують реологічні показники крові та ліпідний обмін, мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію забезпечити лікувальний ефект, що попереджає і профілактує ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних жінок після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій та проявів внутрішньопечінкового холестазу.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування внутрішньопечінкового холестазу у вагітних після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій, що включає використання терапевтичних препаратів, що нормалізують реологічні показники крові та ліпідний обмін, мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію, згідно з корисною моделлю, застосовують комплекс терапевтичних препаратів, що нормалізують функцію гепатобіліарної системи і попереджає розвиток акушерських та перинатальних ускладнень, який включає Урсофальк, L-аргінін і Омегу 3, з їх призначенням вагітним для вживання всередину курсом лікування протягом 14 днів за схемою: Урсофальк - 250 мг, 1 раз на добу, L- аргінін - 5 мл, 3 рази на добу, Омега 3-1 капс., 1 раз на добу, після чого через 14 днів здійснюють контроль біохімічних показників крові х-ш за показниками загального білірубину, мкмоль/л, АлАТ (Од/л), АсАТ (Од/л), коефіцієнта де Рітиса, ЛФ (Од/л), ГГТП (О/л) та ХС-ЛПНЩ, ммоль / л.

Завдяки використанню препарату Урсофальк (URSOFALK), міжнародна назва: кислота урсодезоксихолева) - 1 капсула містить 250 мг, нормалізують вміст урсодезоксихолевої кислоти в організмі. Ця кислота у невеликій кількості присутня у жовчі кожної людини. При оральному прийомі вона зменшує насичення жовчі холестерином шляхом гальмування абсорбції холестерину у кишечнику та зниження секреції холестерину у жовчі.

Препарат має широкий спектр дії, зокрема холелітолітичну, гепатопротекторну та імуномодуючу дію. Крім того, препарат приводить до істотного зниження рівня холестерину в крові. Холеретична дія полягає в зменшенні кількості гідрофобних жовчних кислот в жовчі і збільшенні їх екскреції в просвіт кишечника, крім того, препарат завдяки зв'язку з рецепторами в клубовій кишці знижує абсорбцію токсичних гідрофобних жовчних кислот.

Захисна дія забезпечується здатністю урсодезоксихолевої кислоти вбудовуватися в ліпідний шар клітинної мембрани, що приводить до стабілізації клітинної оболонки і до поліпшення її захисних властивостей.

Імуномодуюча дія препарату обумовлена здатністю урсодезоксихолевої кислоти знижувати експресію молекул HLA I класу на гепатоцитах і HLA II класу на холангіоцитах. Препарат також сприяє зниженню синтезу прозапальних цитокінів.

Гіперхолестеринемічна дія здійснюється за рахунок зменшення абсорбції холестерину в клубовій кишці, зниження синтезу холестерину в печінці і його виведення з жовчю.

Застосування препарату у визначеній дозі: 1 капсула вранці та ввечері протягом 2 тижнів, відіграє важливу роль в перебігу вагітності та формуванні практично всіх органів і систем новонародженого.

При цьому призначення в комплексі з наведеним препаратом Омега-3 (ПНЖК), який належить до есенціальних (незамінних) жирних кислот, які не синтезуються в організмі людини, але вкрай важливо щодня отримувати їх в достатній кількості і збалансованому складі, оскільки дефіцит споживання ПНЖК наявний у більшості населення України і становить близько 80 %.

Основними функціями ПНЖК є їх участь у формуванні фосфоліпідів клітинних мембран і синтезу ейкозаноїдів (біологічно активних речовин - тканинних гормонів): простагландинів, простациклінів, лейкотрієнів і тромбоксанів, які відіграють активну роль в регуляції функцій всього організму, особливо серцево-судинної системи. При цьому основні механізми дії Омега-3 ПНЖК виражаються в пригніченні синтезу прозапальних ейкозаноїдів, активізації синтезу протизапальних ейкозаноїдів, зменшенні вироблення фактора агрегації тромбоцитів, фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-1, нормалізації ліпідного обміну (зниження рівня тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛОНП) в плазмі крові та в підвищенні рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)).

Так як прийом більшості лікарських засобів у вагітних жінок часто небезпечний для організму плода, лікарський препарат, високоочищений Омега-3 ПНЖК, ефективно застосовується як у здорових вагітних для забезпечення нормального перебігу вагітності, так і для своєчасної профілактики і лікування ускладнень вагітності, оскільки його виготовляють з натуральної сировини, він характеризується фізіологічністю дії, добре переноситься і з високою безпекою (відсутністю тератогенної та ембріотоксичної дії).

Омега-3 (ПНЖК) має широкий спектр клініко-фармакологічних ефектів, зокрема нормалізує ліпідний обмін, попереджає розвиток метаболічних і серцево-судинних порушень, покращує реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, регулює тонус судин, забезпечує вироблення протизапальних простагландинів (попереджає пошкодження ендотелію і розвиток ендотеліальної дисфункції), є структурним компонентом клітин імунної, нервової та серцево-судинної системи, забезпечуючи їх оптимальне функціонування.

Таким чином широкий спектр клініко-фармакологічних ефектів Омега-3 (ПНЖК) активно акумулює в центральній нервовій системі з тридцятого тижня внутрішньоутробного розвитку до третього місяця життя новонародженого. Тому достатнє надходження ПНЖК в організм вагітної і годуючої жінки життєво необхідно для правильного формування та розвитку плода. Для вагітних потреба в мікронутрієнтах, в тому числі і Омега-3 (ПНЖК), на 25 % вище, ніж для невагітних жінок того ж віку. Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1999, 2003) вагітним і годуючим жінкам необхідний щоденний прийом, як мінімум, 300 мг Омега-3 ПНЖК.

Також доцільно включати Омега-3 ПНЖК в комплексну терапію профілактики тромбофілії. Результати перспективних когортних багатоцентрових досліджень дають підставу застосовувати Омега-3 ПНЖК для лікування і профілактики акушерських ускладнень, таких як звичне невиношування, передчасні пологи різного генезу, в тому числі інфекційного, при тромбофілічних порушеннях будь-якого генезу з розвитком плацентарної недостатності, затримкою внутрішньоутробного розвитку, в лікуванні післяпологових депресій. Також і з тактики ведення вагітних з артеріальною гіпертензією (згідно з рекомендаціями ВНОК) в комплексну терапію гестозів рекомендовано включати Омега-3 ПНЖК (для поліпшення реологічних і коагуляційних властивостей крові).

Препарат L-аргінін, являє собою умовно незамінну амінокислоту, для синтезу оксиду азоту, що впливає на ендокринну систему, зокрема здійснює регуляцію синтезу і секреції гормонів: інсуліну, пролактину, тиреоїдного та паратиреоїдного гормонів, гормонів наднирника і репродуктивного циклу. В системі гемостазу впливає на регуляцію взаємодії лейкоцитів зі стінками судин та на регуляцію активності тромбоцитів. Особливо цінний препарат для стимулювання імунної системи, оскільки він активує антипатогенні реакції, неспецифічну цитотоксичність, протипухлинний захист та патогенез токсемії.

Всі три препарати в комплексі за пропонованою схемою призначення нормалізують реологічні показники крові та ліпідний обмін, мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію і забезпечують попередження ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у

вагітних після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій. Таким чином сукупністю відомих і пропонуваніх ознак створено нове технічне рішення, яке забезпечує досягнення якісно нового технічного результату, достатнього для виконання поставленої задачі корисної моделі.

5 Спосіб здійснюють так.

Після попереднього обстеження вагітної, в 80 % після 30 тижнів вагітності й на основі об'єктивних, лабораторних та інструментальних даних пацієнтки, пропонують застосування комплексу терапевтичних препаратів курсом лікування протягом 14 днів за пропонуваною схемою, яка включає прийом препаратів всередину, зокрема Урсофальк - 250 мг, 1 раз на добу, L-аргінін - 5 мл, 3 рази на добу, і Омега 3-1 капсула, 1 раз на добу, всередину. Після проведеного курсу лікування через 14 днів здійснюють контроль біохімічних показників крові х-ш за показниками загального білірубіну, мкмоль/л, АлАТ (Од/л), АсАТ (Од/л), коефіцієнта де Рітіса, ЛФ (Од/л), ГГТП (О/л) та ХС-ЛПНЩ, ммоль / л, регламентованими МОЗ України.

Приклад. Вагітна А. 30 р. Д-з: Вагітність 1,32 тиж. Внутрішньопечінковий холестаз. ОАА. ХПН. Отримала схему терапевтичних препаратів запропонованим способом, курсом лікування протягом 14 днів, зокрема приймання всередину: Урсофальк - 250 мг, 1 раз на добу, L-аргінін - 5 мл, 3 рази на добу, і Омега 3-1 капсула, 1 раз на добу, всередину.

Після проведеного курсу лікування через 14 днів контроль біохімічних показників крові (Загальний білірубін, мкмоль/л, АлАТ (Од/л), АсАТ (Од/л), Коефіцієнт де Рітіса, ЛФ (Од/л), ГГТП (О/л), ХС-ЛПНЩ, ммоль / л. Показники відповідали нормі, регламентованій МОЗ України. Результат: завершилась вагітність фізіологічними пологамі в доношеному терміні.

Таким чином доведена безпечність та висока ефективність запропонованого комплексу лікувальних заходів для жінок з безпліддям після застосування допоміжних репродуктивних технологій та ВХП, що дозволяє рекомендувати пропонуваний спосіб для впровадження в практику роботи родопомічних закладів України, що дозволить, знизити акушерську і перинатальну захворюваність, зберегти здоров'я жінок та їх потомства.

Пропонованим способом проліковано більше 30 вагітних жінок, протоколи лікування яких стверджують лікувальний ефект, що попереджає та профілактує розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій та проявів внутрішньопечінкового холестазу і отримано позитивний результат.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування внутрішньопечінкового холестазу у вагітних після застосування програм допоміжних репродуктивних технологій, що включає використання терапевтичних препаратів, що нормалізують реологічні показники крові та ліпідний обмін, мають антиоксидантну та гепатопротекторну дію, який **відрізняється** тим, що застосовують комплекс терапевтичних препаратів, що нормалізують функцію гепатобіліарної системи і попереджає розвиток акушерських та перинатальних ускладнень, який включає Урсофальк, L-аргінін і Омегу 3, з їх призначенням вагітним для вживання всередину курсом лікування протягом 14 днів за схемою: Урсофальк - 250 мг, 1 раз на добу, L- аргінін - 5 мл, 3 рази на добу, Омега 3-1 капс., 1 раз на добу, після чого через 14 днів здійснюють контроль біохімічних показників крові х-ш за показниками загального білірубіну, мкмоль/л, АлАТ (Од/л), АсАТ (Од/л), коефіцієнта де Рітіса, ЛФ (Од/л), ГГТП (О/л) та ХС-ЛПНЩ, ммоль/л.