



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) RU (11) 2179024 (13) C1

(51) 7 A61K31/5575, A61K31/565, A61P15/04

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Статус: по данным на 08.08.2008 - прекратил действие

(21) Заявка: 2001104871/14

(22) Дата подачи заявки: 2001.02.22

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 2001.02.22

(45) Опубликовано: 2002.02.10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: БИСЕРОВА Н.И. Опыт сочетанного использования простагландинов и бета-миметиков для создания биологической готовности организма к родам у первородящих - Вестник Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов, 1999, №2, стр.111-113. HO P.C. et al - Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. - Obst et-Gynecol, 1997, Nov. 90(5), pp. 735-738.

(71) Заявитель(и): ООО "ПАН АМ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ" (RU)

(72) Автор(ы): Краснопольский В.И. (RU); Гаспарян Н.Д. (RU); Лев-Микаел Литвинов (US)

(73) Патентообладатель(и): ООО "ПАН АМ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ" (RU); "ПАН АМ ФАРМА, Лтд." (US)

(54) СПОСОБ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ К РОДАМ БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА ПО РАЗВИТИЮ АНОМАЛЬНОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству. Для развития регулярной родовой деятельности у беременных в группе риска по развитию аномалий этой деятельности вводят мифегин 200 мг, в случае ее отсутствия через 24 ч повторно вводят препарат в той же дозе. Если через 48 ч после последнего приема родовая деятельность отсутствует, вводят мизопропрост. Способ обеспечивает быструю подготовку к родам при сокращении осложнений, связанных с нарушением сократительной деятельности миометрия. 3 табл.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности к акушерству.

Синтез первого антигестагена (RU - 486) был защищен в 1980 г. (1). Этот антигестаген получил международное непатентованное название "мифепристон", под которым был зарегистрирован и в России (2).

В клинической практике используют его таблетированную форму с содержанием действующего вещества 0,2 г под торговым названием "мифегин" (3).

Медицинскими показаниями для использования мифегина является прерывание маточной беременности ранних сроков (до 42 дней аменореи), маточной беременности срок до 9 недель (аменорея до 63 дней) в сочетании с синтетическими аналогами простагландинов, консервативное расширение шейки матки перед хирургическим прерыванием беременности до 12 недель, прерывание беременности по медицинским или социальным показаниям в сроки от 13-20 недель для потенцирования действия простагландинов (3).

Одним из противопоказаний для мифепристона является беременность, длящаяся более 42 дней после прекращения менструации (4).

Известно, что в течение беременности прогестерон регулирует и контролирует состояние миометрия, блокируя возникновение генерализованных сокращений матки. Перед родами не происходит снижения концентрации прогестерона и эстрадиола в плазме периферической крови, а изменяется чувствительность миометрия к ним. Угнетающее действие прогестерона на возбудимость миометрия снижается и происходит генерализация разрозненных сокращений миоутероцитов, т. е. развитие регулярной родовой деятельности. Т. о. развитие и поддержание регулярной родовой деятельности в значительной степени зависит от чувствительности утеромиоцитов к половым стероидам, т. е. от состояния рецепторного аппарата миометрия. Аномалии родовой деятельности сопровождаются нарушением рецепции половых стероидов в миометрии. Нами обнаружено ранее неопианное свойство мифепристона - его способность индуцировать роды при доношенной беременности, в частности, у беременных, относящихся к группе риска развития аномалий родовой деятельности.

Проведенные нами эксперименты *in vitro* при доношенной беременности показали, что мифегин активирует сократительную деятельность миометрия, увеличивая амплитуду и частоту сокращений. Стероидные препараты при введении в инкубационную среду не вызывают значимых немедленных эффектов. В условиях *in vitro* для развития эффекта стероидов требуется от 6 до 24 часов. Поэтому для профилактики нарушений сократительной деятельности миометрия целесообразно назначать антигестагены в конце беременности. Выявленное нами свойство мифегина приводит к нормализации биохимических параметров миометрия, свидетельствующих о функциональной полноценности миометрия, необходимой для благоприятного исхода родов.

Приведенные сведения явились клиническим подтверждением эффективности предложенной схемы подготовки пациенток к родам.

В качестве биохимического маркера функциональной состоятельности миометрия нами был выбран рецепторный профиль миоутероцита, в частности содержание рецепторов эстрадиола, прогестерона и их соотношение RP/RE. Известно, что действие половых стероидов на матку носит разнонаправленный характер. Функциональная состоятельность миометрия, обеспечивающая благоприятный исход родов, в большей степени определяется соотношением концентраций рецепторов эстрадиола и прогестерона, а не каждым показателем в отдельности. Полученные данные представлены в табл. 1.

Полученные нами ранее данные свидетельствуют том, что в конце беременности соотношение RP/RE в норме соответствует 1,5 и 2,5 в латентную фазу родов (6).

Известно, что развитие регулярной родовой деятельности на фоне неготовности родовых путей часто осложняется аномалиями родовой деятельности, такими как слабость родовой деятельности, дискоординация, дистоция. Своевременная и адекватная подготовка беременных к родам позволяет значительно снизить частоту осложнений, связанных с нарушением сократительной деятельности миометрия.

Известен способ подготовки к родам при доношенной беременности спазмолитическими и седативными препаратами (5). Введение этих средств проводится в течение 5-7 дней, после чего повторно оценивается состояние шейки матки, и при недостаточной биологической готовности организма к родам курс подготовки проводится повторно.

Недостатками способа является его ограниченность, т. к. нередко акушерская ситуация требует быстрой подготовки к родоразрешению.

Задачей изобретения является способ, позволяющий проводить своевременную и быструю подготовку к родам.

Эта задача решается способом, заключающимся в том, что при доношенной беременности беременных группы риска по развитию аномалий родовой деятельности назначают мифегин, и через 24 часа в случае отсутствия регулярной деятельности повторно назначают мифегин в той же

дозе, и в случае отсутствия регулярной родовой деятельности в течение 48 часов после последнего приема мифегина назначают сайтотек (мизопростал).

Нижеследующие примеры иллюстрируют предлагаемый способ.

Пример N 1

Беременная Б., 27 лет поступила в КПБ МОНИАГ 14/X 2000 г.
Беременность 37-38 нед., индуцированная клостильбегидом

Головное предлежание

Бесплодие 1 в анамнезе

Водянка беременных

Гирсутизм

ФПН, Сэрл.

В анамнезе у беременной первичное бесплодие в течение 6 лет, т. е. эта беременная относится к группе риска развития аномалии родовой деятельности. Принимая во внимание наличие фетоплацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода и неготовности родовых путей (оценка состояния шейки матки по шкале Бишоп-3 б.) была начата подготовка мифегинном (1 табл. 200 мг). После однократного приема препарата через 15 часов развилась регулярная родовая деятельность. Роды протекали без нарушения сократительной деятельности матки. Общая продолжительность родов составила 8 ч 15 мин I период родов - 8 ч, II - 10 мин, III - 5 мин. Послеродовый период протекал без осложнений.

Уровень рецепторов половых стероидов в миометрии (см. табл. 2).

Пример N 2

Беременная К, 26 лет поступила в КПБ 17/X 2000 г.

Беременность 38-39 нед.

Головное предлежание

Гестоз легкой степени

Анемия

Хроническая гипоксия плода

В анамнезе у беременной 2 неразвивающиеся беременности (в 1996 и 1997 гг.), т. е. больная относится к группе риска развития аномалий родовой деятельности. Учитывая хроническую гипоксию плода и негативность родовых путей (оценка по шкале Бишоп - 3 б.), была начата подготовка мифегинном в течение 2-х дней с интервалом 24 часа по 200 мг. Через 48 часов после последнего приема было повторно оценено состояние шейки матки: оценка по шкале Бишоп составила 5 баллов. Беременная для дальнейшей подготовки и индукции родов получила 200 мкг сайтотека перорально. Через 6 часов после приема препарата излились околоплодные воды и развилась регулярная родовая деятельность. Роды протекали без нарушений сократительной деятельности миометрия. Общая продолжительность родов - 9 часов, I период родов - 8 час 45 мин, II - 10 мин, III - 5 мин. Послеродовый период протекал без осложнений.

Содержание рецепторов половых стероидов в миометрии (см. табл. 3).

Таким образом, предлагаемый способ приводит к индукции родов и сокращает время подготовки до 1-3 суток.

Источники информации

1. Патент СССР N 1447239 МПК 1/00, 1982 г.

2. Фармакологический Комитет МЗ РФ протокол N 2 от 25.03.1999 г., регистрационный номер П - 3 - 242 N 01 1033.

3. Регистр лекарственных средств России. РС - аптекарь 2 изд. 2000 г., стр. 722.

4. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств 8 изд. 2000 г., стр. 672.

5. В. В. Абрамченко "Активное ведение родов" Санкт-Петербург "Специальная литература" 1997 г., стр. 666.

6. В. И. Краснопольский и др. "Содержание рецепторов половых стероидов в миометрии при физиологическом течении родов". Акуш. и гин. 2000 г., N 4, стр. 21.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ медикаментозной подготовки к родам беременных группы риска по развитию аномалий родовой деятельности, отличающийся тем, что назначают мифегин в дозе 200 мг, в случае отсутствия через 24 ч регулярной родовой деятельности повторно назначают мифегин в вышеуказанной дозе и в случае отсутствия регулярной родовой деятельности через 48 ч после последнего приема назначают мизопростал.
