ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.ф.н., професором Л.В.Яковлєвою

УДК 615.45.001.65:611.66

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВОГО ГРАВІДОПРОТЕКТОРА САЛЬГІМУ

Г.В.Зайченко, І.М.Риженко, С.Я.Скачілова, В.М.Сидельникова

Національний фармацевтичний університет
Російський науковий центр біологічно активних речовин
Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН

Представлені результати експериментального і клінічного вивчення нового гравідопротектора сальгіму. Препарат проявляє високу токолітичну активність і в умовах моделювання передчасних пологів зумовлює пролонгування вагітності і народження у щурів життєвоздатних плодів.

Оцінка клінічної ефективності препарату дозволяє рекомендувати його для лікування загрози передчасних пологів на рівні з іншими β_2-адреноміметиками.

Недивлячись на безумовний прогрес сучасного акушерства, передчасні пологи, збільшуючи рівень перинатальної захворюваності і смертності, продовжують залишатися однією з важливих проблем перинатальної медицини [7, 9].

У сучасних умовах недоношування вагітності набуває не тільки важливого медичного, але й соціального та демографічного значення. На перинатальний період припадає до 50% випадків мертвонароджень, при цьому діти з малою вагою гинуть у 64,7% випадків, а виходжування слабких немовлят тягарем лягає на державний бюджет [3-6].

Токолітичні препарати, які використовуються для лікування даної патології, чинять різний вплив з точки зору ефективності затримки передчасних і небажаних скорочень матки, а також різних побічних ефектів. З препаратів групи β_2-адреноміметиків, які представлені на світовому фармармацевтичному ринку, тільки партусистен і гініпрал зареєстровані в Україні. Поставки цих високоефективних, але дорогих за ціною ліків не задовольняють щорічної зростаючої потреби акушерів.

У зв'язку з цим арсенал засобів фармакологічної корекції підвищеної скорочувальної активності матки при передчасних пологах потребує кардинального поповнення, в першу чергу, за рахунок впровадження нових препаратів, які поєднують високу ефективність та безпечність застосування.

Метою дослідження було експериментальне вивчення токолітичної активності та оцінка клінічної ефективності нового гравідопротектора сальгіму.

Матеріали та методи

Об'єктом дослідження був обраний 0,1% водний розчин сальбутамолу гемісукцинату (сальгім). Поглиблене вивчення утеролітичних властивостей проводили на білих безпородних щурах масою 300-320 г і включало його здатність пролонгувати вагітність в умовах розвиненої патології скорочувальної діяльності матки — передчасних пологів. Для цього була використана експериментальна модель недоношування вагітності з уведенням такого агоніста скорочень матки, як окситоцин [2].

Клінічні дослідження проводили у Науковому центрі акушерства, гінекології та перинатології РАМН м. Москви (відділення терапії і профілактики невиношування вагітності).

Препарат приймали 50 вагітних жінок із загрозою переривання вагітності в строках від 18 до 36 тижнів. Із них 20 пацієнткам у зв'язку з істмікоцервікальною недостатністю (ІЦН) була проведена хірургічна корекція шийки матки на фоні прийняття препарату.

Вік вагітних коливався від 22 до 40 років, більше 88% жінок були старші за 25 років. Серед обстежених першовагітні становили 4%, повторновагітні — 96%. Первинне недоношування відмічено у 93% пацієнток, причому переривання вагітності у 84% жінок проходило в 2 і 3 триместрах.

Терапія загрози переривання вагітності здійснювалась внутрішньовенно-крапельним уведенням 0,1% розчину сальгіму, розведеного на 250-500 мл ізотонічного розчину глюкози, зі швидкістю 6-15 крапель на хвилину для досягнення токолітичного ефекту під контролем переносимості препарату (пульс, АТ, тремор).

Таблиця

Ефективність дії сальгіму при загрозі передчасних пологів, викликаних уведенням щурам окситоцину

Групи тварин (n=5)	Умови досліду		Термін наростання пологів, діб	Вірогідність	Середня маса новонароджених щурят, г	Вірогідність
	окситоцин, 19 доба гестації	сальгім, 19-21 доба гестації				
1	5МО 3 рази на добу	2,5 $ЕД_{50}$ 1 раз на добу	21,44±0,24	$P_{1,3}<0,01$ $P_{1,2}<0,05$	5,60±0,21	$P_{1,4}>0,05$
2	5МО 3 рази на добу	3,0 $ЕД_{50}$ 1 раз на добу	22,30±0,29	$P_{2,3}<0,01$	5,74±0,28	$P_{2,4}>0,05$
3 (контроль, патологія)	5МО 3 рази на добу	—	20,20±0,30	$P_{3,4}<0,01$	4,95±0,15	$P_{1,3}<0,05$ $P_{2,3}<0,05$
4 (контроль, інтактні)	—	0,9% р-н NaCl	21,75±0,19	$P_{1,4}>0,05$ $P_{2,4}>0,05$	5,24±0,18	$P_{3,4}>0,05$

Сальгім ($ЕД_{50}$, 28,8 мкг/кг)

Після зняття симптомів загрози передчасних пологів проводилась підтримуюча терапія пероральним прийомом сальгіму по 1 табл. (4 мг) 4-6 разів на добу.

З метою досягнення безперервного токолітичного ефекту перша таблетка призначалася за 15-30 хв до закінчення його внутрішньовенного введення.

Внутрішньовенне введення сальгіму з наступним переходом на пероральний прийом проводили у 40% пацієнток, останні 60% вагітних приймали таблетований препарат не менше 14 днів.

Ефективність дії препарату оцінювали за припиненням скорочувальної дії матки і пролонгуванням вагітності терміном не менше 14 днів. Переносимість сальгіму з'ясовували за суб'єктивними даними (переноситься добре, переноситься задовільно, не переноситься) та об'єктивними критеріями (тахікардія, зниження АТ, підвищений (високий) рівень глюкози). Контроль проводили через 14 днів від початку прийому препарату.

Результати та їх обговорення

Відомо, що серед передбачуваних пускових механізмів, які викликають початок передчасної пологової діяльності, поряд зі зміщенням естроген-прогестогенного балансу в бік підвищення синтезу естрогенів, знаходяться такі показники, як збільшення числа рецепторів окситоцину та його вивільнення, підвищення продукування простагландинів і зменшення інгібіторів їх біосинтезу. Врешті-решт, це призводить до збільшення вмісту в міометрії простагландинів — найсильніших стимуляторів скорочувальної активності матки [1, 8, 10-18].

Дані експериментальних досліджень при використанні окситоцинової моделі передчасного переривання вагітності наведені в таблиці.

В умовах відтворення передчасних пологів у щурів окситоцином сальгім сприяє пролонгації вагітності без ознак її переношування. Препарат у дозах 2,5 $ЕД_{50}$ і 3,0 $ЕД_{50}$ (70 і 86 мкг/кг) подовжує у тварин строки вагітності на 1,2 і 2,1 доби ($p<0,01$) у порівнянні з контрольною групою. У всіх випадках вагітність закінчувалась народженням живих плодів на відміну від контролю, де спостерігалась загибель щурят.

Віогідно, основною причиною загибелі плодів є гемодинамічні порушення у плаценті, викликані окситоцином, що обумовило розвиток асфіксії і призвело до мертвонародження.

Дані проведених клінічних досліджень показали, що відмінні і добрі клінічні результати лікування були у 94% хворих, у яких відмічався швидкий регрес загрози передчасного переривання вагітності: зникли схваткоподібні болі внизу живота, нормалізувався підвищений тонус матки, зменшилась кількість слизуватих виділень із статевих шляхів, що дозволило пролонгувати вагітність до визначеного терміну пологів. Своєчасні пологи були у 94% жінок, передчасні — у 6%.

Основні побічні ефекти відмічені у вагітних при внутрішньовенному введенні препарату, зокрема надмірна тахікардія (70%), зниження діастолічного артеріального тиску (АТ) (30%), тремор (40%), нудота (10%).

При пероральному прийомі сальгіму спостерігалась тахікардія (у 18% жінок) і нудота (у 4% вагітних).

Таким чином, одержані результати свідчать про високу ефективність токолітичної дії нового гравідопротектора сальгіму при невеликому спектрі побічних реакцій, що підтверджено даними експериментальних і клінічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Як експериментальне, так і клінічне дослідження сальгіму показало, що препарат володіє вираженим токолітичним ефектом при внутрішньовенному і пероральному прийомі, є ефективним і безпечним при терапії загрози переривання вагітності в термінах від 18 до 36 тижнів гестації.

2. Висока клінічна ефективність і добра переносимість препарату дозволяють рекомендувати його жінкам із загрозою переривання вагітності, а також з метою профілактики і лікування плацентарної недостатності.

3. Препарат "Сальгім" може бути запропонований як засіб вибору у терапії первинного недоношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В. Перинатальная фармакология. — С.-Пб.: Изд-во Logos, 1994. — 465 с.*
2. *Бойкова В.В., Мартыншин М.Я., Мурзакматов М.А. // Акушер. и гинекол. — 1989. — №6. — С. 42-43.*
3. *Венцковський Б.М., Венцковська І.Б. Організаційні та медичні аспекти проблеми невиношування вагітності: Зб. наук. праць "Невиношування вагітності". — К., 1997. — С. 45-48.*
4. *Дашкевич В.Е., Янута С.Н. // Фармакол. вісник. — 1999. — №6. — С. 32-37.*
5. *Капаліна О.М., Авксентьєв О.О., Авксентьєва Ю.В. // Педіатрія, акушер. та гінекол. — 1999. — №2. — С. 86-88.*
6. *Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада — Х., 2002. — С. 304.*
7. *Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch university of Health Science. — Chicago Medical School, 2000. — Vol. 96. — P. 39.*
8. *Casey L., Mac Donald P. Endocrine changes of pregnancy. — Williams textbook of Endocrinology 9th Ed. — W.B. Sauders Company, 1998.*
9. *Cauci M.N., Coulman C.B. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1995. — №33. — P. 167-170.*
10. *Cooke I.D., Lim K. An interview of uterine receptivity. — XVI FIGO World Congr. of Obstet. Gynec., 2000.*
11. *Cooper R., Goldenberg R. // Amer. J. Obst. Gynec. — 1996. — Vol. 175. — P. 1286-1296.*
12. *Gabbe — Obstetrics. Normal and problem pregnancies. 3rd Ed. — Churchill Livingstone, 1996.*
13. *Klock S.C., Chang G. // Psychosomat. — 1997. — Vol. 38. — P. 503-507.*
14. *Krussel J., Behr B. // Fertil. Steril. — 2000. — Vol. 74, №6. — P. 1220-1226.*
15. *Nelen W.L., Streegers E. // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 861.*
16. *Nikas G. // Sem. Reproductive Med. — 2000. — Vol. 18, №3. — P. 229-235.*
17. *Norwitz Wilson T. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 183, №1. — P. 112.*
18. *Yen S., Jaffe R. Reproductive Endocrinology. 2-nd Ed. — 1998.*

УДК 615.45.001.65:611.66

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ГРАВИДОПРОТЕКТОРА САЛЬГИМА

А.В.Зайченко, И.М.Рыженко, С.Я.Скачилова, В.М.Сидельникова

Представлены результаты экспериментального и клинического изучения нового гравидопротектора сальгима. Препарат проявляет высокую токолитическую активность и в условиях моделирования преждевременных родов способствует пролонгации беременности и рождению у крыс жизнеспособных плодов. Оценка клинической эффективности сальгима позволяет рекомендовать его для лечения угрозы преждевременных родов наравне с другими β_2-адреномиметиками.

UDC 615.45.001.65:611.66

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF NEW GRAVIDOPROTECTOR SALGIM EFFICIENCY

G.V.Zaychenko, I.M.Ryzhenko, S.Ya.Skachilova, V.M.Sidelnikova

The results of experimental and clinical study of new gravidoprotector salgim are submitted. The preparation has high tocolytic activity. It can also cause the prolongation of pregnancy and the viable rats delivery. The estimation of clinical efficiency of salgim allows us to recommend it for treatment of premature labour threat as well as other β_2-adrenomimetics.