



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009121368/14, 04.06.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.06.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.06.2009

(45) Опубликовано: 10.01.2011 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WING D.A. et al. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation. Am. J. Obstet. Gynecol., 2005 Feb, 192(2), p.445-451. RU 2179024 C1, 10.02.2002. WO 2004022067 A1, 18.03.2004. ПЕТРУХИН В.Ф. и др. Современные методы подготовки беременной к (см. прод.)

Адрес для переписки:

199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6,
ИФРАН, Н.М. Корнюшиной

(72) Автор(ы):

Айламазян Эдуард Карпович (RU),
Болотских Вячеслав Михайлович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Учреждение Российской академии
медицинских наук Научно-
исследовательский институт акушерства и
гинекологии им. Д.О. Отта Северо-
Западного отделения РАМН (RU),
Общество с ограниченной
ответственностью "Мир-Фарм" (RU)

(54) СПОСОБ ПОДГОТОВКИ К РОДАМ БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ ДОНОШЕННОМ СРОКЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности, к акушерству, и касается подготовки к родам беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке. Для этого беременной сразу после излития околоплодных вод вводят 200 мг мифепристона. Повторное

введение в той же дозе осуществляют через 6 часов. За счет подобранного режима введения препарата изобретение обеспечивает развитие регулярной родовой деятельности без применения утеротонических средств, при сокращении продолжительности безводного промежутка и отсутствии осложнений у родильниц и новорожденных.

(56) (продолжение):

родоразрешению. Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009, №5, с.50-53. VÄYRYNEN W. et al. Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol in induction of labor following intrauterine fetal death. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007; 86(6):701-5, реферат PMID: 17520402.

RU 2 408 375 C1

RU 2 408 375 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 31/567 (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009121368/14, 04.06.2009**

(24) Effective date for property rights:
04.06.2009

Priority:

(22) Date of filing: **04.06.2009**

(45) Date of publication: **10.01.2011 Bull. 1**

Mail address:

**199034, Sankt-Peterburg, nab. Makarova, 6,
IFRAN, N.M. Kornjushinoy**

(72) Inventor(s):

**Ajlamazjan Ehduard Karpovich (RU),
Bolotskikh Vjacheslav Mikhajlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Uchrezhdenie Rossijskoj akademii meditsinskikh
nauk Nauchno-issledovatel'skij institut
akusherstva i ginekologii im. D.O. Otta Severo-
Zapadnogo otdelenija RAMN (RU),
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Mir-Farm" (RU)**

(54) METHOD FOR PRENATAL PREPARATION OF FULL-TERM PREGNANT WOMEN WITH PREMATURE AMENORRHEA

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to obstetrics, and concerns prenatal preparations of full-term pregnant women with premature amenorrhea. That is ensured by the administration of mifepristone 200 mg following amenorrhea immediately in a pregnant woman. The

preparation is introduced once more in the same dosage 6 hours later.

EFFECT: invention provides development of regular labour without administering oxytocics with reduced duration of an amenorrhea period and the absence of complications in puerperants and newborns.

2 ex

Изобретение относится к медицине, к акушерству, в частности к способам активной подготовки к родам беременных с преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) при доношенном сроке беременности на фоне отсутствия биологической готовности к родам.

Известно, что длительный безводный период опасен развитием гнойно-септических осложнений у матери и плода, частота которых увеличивается в зависимости от длительности безводного периода. До настоящего времени это обстоятельство является показанием для проведения родовозбуждения через 2-3 часа после ПИОВ.

Однако данная тактика, применяемая на фоне «незрелой» или «созревающей» шейки матки, часто приводит к развитию аномалий родовой деятельности и гипоксии плода в родах и, как следствие, к увеличению частоты оперативного родоразрешения и перинатальных осложнений.

В связи с чем, активно-выжидательная тактика ведения беременности и родов при доношенном сроке на фоне ПИОВ является весьма актуальной, позволяя развиваться родовой деятельности без применения утеротонических средств или достигать оптимальную биологическую готовность к родам перед родовозбуждением. Однако, несмотря на наличие эффективных антибактериальных препаратов, применяемых для профилактики гнойно-септических осложнений при ПИОВ, безводный период более 3 суток по данным ряда авторов приводит к осложнениям. Исходя из этого, возникает необходимость дополнения активно-выжидательной тактики ведения беременности и родов при ПИОВ современными методами подготовки мягких родовых путей к родам.

Ряд авторов предлагает при ПИОВ применять простагландины группы E₂ в виде интравагинальных свечей. Однако данный метод не дал положительных результатов при данной патологии [1]. Применение ламинарий при ПИОВ не рекомендуется многими исследователями, так как ускоряется процесс развития восходящей инфекции. В последние годы активно изучают и внедряются в практику препараты группы антигестагенов. В 1980 г. в лаборатории фирмы Russel Uclaf был разработан и лицензирован первый антигестаген - мифепристон (Ru 486). Мифепристон обладает высоким сродством к рецепторам прогестерона, что определяет рецепторный механизм его действия. Мифепристон связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке, и дальнейшие транскрипционные эффекты становятся невозможными. Таким образом, «Мифепристон» блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора [4]. При пероральном приеме 100-800 мг мифепристона препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и через 0,7-1,5 ч его концентрация в плазме крови составляет в среднем 2,5 мг/л [5]. В плазме 98% мифепристона находится в связанном с белком состоянии. Через 12-72 ч концентрация мифепристона снижается наполовину [6]. При назначении препарата «Мифепристон» при подготовке к родам происходят выраженные признаки коллагенолиза в шейке матки [8]. По данным P.V. Stenlund et al., после применения препарата «Мифепристон» в дозе 200 мг 1 раз в сутки, самопроизвольные роды начинались в течение первых 48 часов от приема препарата у 79,2% пациенток и только у 16,7% беременных контрольной группы, получавших плацебо [7]. Отмечено, что в группе, в которой пациентки получали «Мифепристон», требовались более низкие дозы окситоцина при проведении родов через естественные родовые пути, чем в контрольной группе [10]. Применение антигестагенов не оказывает отрицательного влияния на становление лактационной и менструальной функций женщин после родов, а также отсутствует негативное влияние на состояние новорожденных [3, 10].

D.A. Wing et al. показано, что промежуток времени от начала лечения до начала родов в среднем составляет $36,8 \pm 11,6$ ч при использовании мифепристона и $44,5 \pm 14,7$ ч после приема плацебо [9]. Роды через естественные родовые пути произошли у 87,5% женщин, получавших «Мифепристон», и у 70,8% женщин после приема плацебо [9]. В настоящее время «Мифепристон» используется для подготовки шейки матки к родам и родовозбуждения в дозе 200 или 400 мг [2, 3, 7, 8]. При отсутствии биологической готовности к родам у беременных с ПИОВ возникает необходимость в более интенсивной подготовке мягких родовых путей к родам. Однако назначение 400 мг однократно препарата «Мифепристон» при подготовке к родам, по данным некоторых авторов, приводит к некоторому снижению средней оценки по шкале Апгар на 1 минуте, но разница с контрольной группой недостоверна. На 5 и 10 минутах различий не отмечено [7]. Применение данного препарата в дозировке 200 мг однократно у беременных с ПИОВ по данным Wing D.A. et al. не дало положительных результатов в сравнении с родовозбуждением окситоцином [2]. Таким образом, возникает необходимость разработки и внедрения новых схем применения антигестагенов при ПИОВ.

Задача - подготовка мягких родовых путей к родам у беременных с ПИОВ при доношенном сроке на фоне отсутствия биологической готовности к родам.

Сущность изобретения - способ подготовки к родам беременных с ПИОВ при доношенном сроке, включающий назначение препарата «Мифепристон», заключается в изменении схемы его приема - 200 мг сразу же после излития околоплодных вод и 200 мг повторно через 6 часов.

Пример 1

Первобеременная А., 24 года, № истории родов 1787 от 2008 года, с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом поступила в родильное отделение через 1 час после преждевременного излития околоплодных вод с диагнозом: беременность 38 нед. Гестоз легкой степени, преждевременное излитие околоплодных вод. Анемия беременных. При осмотре: регулярной родовой деятельности нет. Предполагаемая масса плода 3200. Шейка матки «не зрелая». Состояние плода по данным кардиотокографии и доплерометрии - удовлетворительное. Был назначен «Мифепристон» дважды по 200 мг, сразу после излития околоплодных вод и затем через 6 часов. Через 12 часов после излития околоплодных вод развилась регулярная родовая деятельность, которая развивалась в умеренном темпе. Схватки были малоболезненные. В родах применялись спазмолитики, антибактериальная терапия. Через 8 часов 30 минут после начала регулярной родовой деятельности родилась живая доношенная девочка с массой 3400 граммов с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Безводный период составил 20 часов 30 минут. Послеродовый период протекал без осложнений.

Пример 2

Повторнобеременная, первородящая 33 лет с отягощенным гинекологическим анамнезом (бесплодие - 4 года), № истории 1925 от 2008 года, поступила в родильное отделение через 2,5 часа после излития околоплодных вод с диагнозом: беременность 39 недель, преждевременное излитие околоплодных вод, хр. пиелонефрит беременных вне обострения, первородящая старшего возраста. При осмотре: регулярной родовой деятельности нет. Шейка матки - «созревающая». Предполагаемая масса плода 3000 гр. Состояние плода по данным кардиотокографии и доплерометрии - удовлетворительное. Был назначен «Мифепристон» дважды по 200 мг, сразу после излития околоплодных вод и затем через 6 часов. Через 8 часов

после излития околоплодных вод развилась регулярная родовая деятельность, которая развивалась в умеренном темпе. В родах применялось обезболивание методом длительной эпидуральной анестезии, спазмолитики, антибактериальная терапия. Через 9 часов после начала регулярной родовой деятельности родился живой

5 доношенный мальчик с массой 3230 гр, с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Безводный период составил 17 часов. Послеродовый период протекал без осложнений. Положительный эффект - в сокращении времени до развития регулярной родовой деятельности без применения утеротонических средств у беременных с ПИОВ и

10 отсутствии осложнений у родильниц и новорожденных.

Литература

1. Granstrom I. et al. Cervical priming and labor induction with vaginal application of 3 mg Pge₂ in suppositories in term pregnant women with premature rupture of amniotic membranes and unfavorable cervix. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, V 66, Issue 5 1987, p. 429-431.

2. Wing D.A., Guberman C. A randomized comparison of oral mifepristone to intravenous oxytocin for labor induction in women with prelabor rupture of membranes beyond 36 weeks gestation. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005 Feb, 192(2), p. 445-451.

3. Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифегином и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов. Российский вестник акушера-гинеколога. - 2001. - №4. - С34-37.

4. Карева Е.Н. Молекулярные механизмы действия антипрогестинов. Экспер. клин. фарм. 1999. - №4. - С. 72-76.

5. Brogden R.N. Mifepriston: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and therapeutic potencial. Drugs. - 1993. - Vol.45. - P.384-409.

6. Hart R.M. De. Mifepriston. Ann. Pharmacother. - 2001. - Vol.35. - P.707-719.

7. Stenlund P.M. et al. Induction of labor with mifepristone - a randomized, double-blind study placebo. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 1999. - 78: P.793-798.

8. Weng L. Histological study of uterine cervix during termination of early pregnancy by mifepristone and prostaglandins. Zhonghua Fu Chan Za Zhi. - 1995. - Vol.30, №9. - P.522-525.

9. Wing D.A. et al. Mifepriston for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks gestation; a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol.96, №4. - P.543-548.

10. Edwards M.S. Mifepristone: cervical ripening and induction of labor. Clin. Obstet. Gynecol. - 1996/ - Vol.39, №2. - P.469-473.

Формула изобретения

40 Способ подготовки к родам беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке, включающий назначение препарата Мифепристон, отличающийся тем, что назначают Мифепристон дважды:

200 мг сразу после преждевременного излития околоплодных вод

200 мг повторно через 6 ч.