



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008124510/14, 16.06.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.06.2008

(45) Опубликовано: 27.01.2010 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Окситоцин. Препараты от Гедеон Рихтер. Медицинская информация. Текстовый документ от 18.12.2002. [Найдено 2009-06-26] Найдено из Интернет: <URL: <http://hghltd.yandex.com>, сайт www.medicalexpress.uz/index.php?id=oxytocin&lang=ru. RU 2007166 C1, 15.02.1994. UA 78058 C2, 15.02.2007. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению (см. прод.)

Адрес для переписки:

426067, г.Ижевск, ул. Т. Барамзиной, 34,
Институт Прикладной Механики УрО РАН

(72) Автор(ы):

Михайлова Надежда Александровна (RU),
Уракова Наталья Александровна (RU),
Ураков Александр Ливиевич (RU),
Тетелютина Фаина Константиновна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Институт Прикладной Механики
Уральского отделения Российской Академии
Наук (RU)

(54) СПОСОБ СТИМУЛЯЦИИ РОДОВ ПО Н.А. МИХАЙЛОВОЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству и клинической фармакологии, и может быть использовано для стимуляции родовой деятельности матки раствором окситоцина при доношенной беременности. Предварительно рассчитывают дозу окситоцина из соотношения $D_{\text{лек.}} = 1ME \cdot M / 80$, где $D_{\text{лек.}}$ - необходимая доза окситоцина в ME, M - цифровое выражение массы роженицы в килограммах. Окситоцин разводят в 300-500 мл раствора 0,9% натрия хлорида. При отсутствии родовой деятельности препарат вводят непрерывно,

начиная введение с 1 капли в минуту и ежеминутно повышая скорость введения от 1 до нескольких капель вплоть до первого сокращения матки. Рассчитывают эффективную скорость введения препарата и вводят ее в периоды расслабления матки. При недостаточности родовой деятельности увеличивают разовую дозу в 1,5 раза. В случае передозировки введение раствора окситоцина прекращают и немедленно вводят в вену инфузионно раствор 0,9% натрия хлорида. Способ обеспечивает точность дозирования раствора окситоцина и снижение побочных эффектов стимуляции.

(56) (продолжение):

новых фармакологических веществ. - М., 2000, с.111. DAWOOD M.Y. Evolving concepts of oxytocin for induction of labor. Am J Perinatol. 1989 Apr; 6 (2): 167-72.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 38/11 (2006.01)
A61P 15/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2008124510/14, 16.06.2008**

(24) Effective date for property rights:
16.06.2008

(45) Date of publication: **27.01.2010 Bull. 3**

Mail address:

**426067, g.Izhevsk, ul. T. Baramzinoj, 34,
Institut Prikladnoj Mekhaniki UrO RAN**

(72) Inventor(s):

**Mikhajlova Nadezhda Aleksandrovna (RU),
Urakova Natal'ja Aleksandrovna (RU),
Urakov Aleksandr Livievich (RU),
Teteljutina Faina Konstantinovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Institut Prikladnoj Mekhaniki Ural'skogo
otdelenija Rossijskoj Akademii Nauk (RU)**

(54) NA MIKHAILOVA'S METHOD FOR AUGMENTATION OF LABOUR

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to obstetrics and clinical pharmacology, and can be used for augmentation of uterine contractions with oxytocin solution in full-term pregnancy. An oxytocin dose is pre-calculated from the relation $D_{DR} = 1IU \cdot M/80$, where D_{DR} is a required dose of oxytocin in IU, M is a digital expression of weight of a parturient woman, kg. Oxytocin is dissolved in 300-500 ml of 0.9% sodium chloride. In the absence of labour activity, the preparation is introduced continuously, starting with

1 drop a minute and once-a-minute increasing introduction rate 1 to more drops to the first uterine contractions. The effective introduction rate is calculated, and the preparation is introduced during periods of uterine relaxation. The insufficient labour activity requires a single dose increased in 1.5 times. In overdosing, introduction of oxytocin solution is stopped with immediately venous infusion of 0.9% sodium chloride.

EFFECT: method provides accurate dosage of oxytocin solution and reduced by-effects of augmentation.

1 ex

Изобретение относится к медицине, в частности к акушерству, гинекологии и клинической фармакологии, и может быть использовано для стимуляции родовой деятельности при доношенной беременности.

Известен способ стимуляции родовой деятельности, включающий внутривенное 5 капельное введение 1-3 МЕ окситоцина в 300-500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 10-30 капель в минуту (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд.-М.: РИА «Новая волна: Издатель Умеренков, 2007. - С.533-534).

Недостатком данного способа является то, что он не учитывает широкий диапазон 10 клинической вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики одной и той же дозы окситоцина, обусловленной разницей величин массы тела женщин и величин объемов циркулирующей крови. Кроме этого, способ не учитывает низкие показатели рН вводимых растворов. Недооценка этих обстоятельств снижает эффективность и 15 безопасность способа, поскольку способствует сдвигу рН крови в кислую сторону, созданию неопределенных концентраций препарата в крови и возникновению неопределенных фармакологических эффектов и различной их выраженности.

В связи с этим применение известного способа ведет к низкой эффективности и безопасности стимуляции родовой деятельности особенно у тех женщин, величина 20 массы тела которых и/или величина объема циркулирующей крови имеет существенное отличие от средних статистических показателей, а именно - величина массы тела отличается от 80 кг, а величина объема циркулирующей крови отличается от 5,35 л, поскольку рекомендуемые дозы представляют собой расчетную среднюю 25 терапевтическую дозу для женщин с доношенной беременностью со средними статистическими анатомо-физиологическими характеристиками организма. Однако следует учитывать то, что расчетная (по расчетам ученых и производителей лекарственных средств) средняя статистическая масса женщин до беременности составляет около 70 кг, а к концу беременности - около 80 кг, поскольку за 9 месяцев 30 беременности масса тела беременных женщин увеличивается в среднем на 10 кг. Причем увеличение массы тела женщин за период беременности происходит на соизмеримую величину независимо от исходной их массы до беременности. При этом объем циркулирующей крови в организме женщин до беременности составляет около 5 л, а к концу беременности увеличивается ориентировочно на 250 мл для 35 компенсации вероятной кровопотери в родах, поскольку родильницы теряют в родах в среднем около 250 мл крови. Кроме этого, следует учитывать то, что к концу доношенной беременности может появиться существенный дополнительный объем крови, циркулирующей в организме плода или нескольких плодов (при наличии 40 многоплодной беременности). Максимальное значение дополнительной порции крови в утробе матери может достигать 100 мл.

Поэтому введение всем родильницам препарата в одинаковой дозе, а именно - 45 внутривенно капельно 1-3 МЕ в 300-500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 10-30 капель в минуту или внутримышечно соответственно по 1 и 0,5 МЕ с интервалом в 30-60 минут без учета их массы тела и объема циркулирующей крови ведет к созданию различной концентрации окситоцина в крови, циркулирующей по общему кровеносному руслу.

В связи с этим при введении одной и той же дозы окситоцина в вену у женщин с 50 недостаточной массой тела (например, при кахексии или при низкой массе тела в связи карликовостью) либо с недостаточным объемом циркулирующей крови (например, при кровотечении или сгущении крови вследствие неукротимой рвоты, чрезмерной потливости, диареи, диурезе и т.п. и т.д.) создаются условия для возникновения

чрезмерно высокой концентрации окситоцина в кровеносном русле. Это ведет к передозировке препарата и острому отравлению, что снижает безопасность стимуляции родовой деятельности. При этом у роженицы в случае передозировки возможно появление тошноты, рвоты, брадикардии, диареи, артериальной гипертензии, бронхоспазма, почечной, печеночной, кишечной колики, головной боли, головокружения, дискоординированной родовой деятельности, чрезмерного повышения тонуса матки вплоть до развития в ней тетанического сокращения, а у плода возможно появление нарушений сердечного ритма, коллапса и гипоксии.

С другой стороны, у женщин с увеличенной массой тела (например, при ожирении, гигантизме и др.) и с повышенным объемом циркулирующей крови (например, при внутривенных введениях существенных объемов плазмозамещающих жидкостей или при многоплодной беременности) способ создает условия для развития относительной недостаточности дозирования из-за создания низкой концентрации окситоцина в крови, что снижает эффективность стимуляции родовой деятельности. При этом сохраняется слабость родовой деятельности матки, недостаточное и позднее раскрытие шейки матки, внутриутробная гипоксия плода.

Указанный способ стимуляции родовой деятельности не учитывает выраженную кислотность вводимых растворов лекарственных средств, имеющих показатель рН около 3,0. Введение в вену кислого раствора окситоцина в сочетании с раствором 5% глюкозы в объеме 300-500 мл создает условия для существенного сдвига рН крови в кислую сторону, особенно при угрозе ацидоза у роженицы, поскольку растворы 5% глюкозы для инъекций являются чрезмерно кислыми и имеют показатель рН также около 3,0 (как показывают наши исследования). При этом кислые свойства окситоцина обусловлены наличием в нем уксусной кислоты, а кислые свойства раствора глюкозы обусловлены наличием в ней соляной кислоты. Таким образом, известный способ обеспечивает введение в кровь беременных женщин раствора уксусной и соляной кислот в сочетании с окситоцином и глюкозой.

В связи с этим внутривенное капельное введение 1-3 МЕ окситоцина и 300-500 мл раствора 5% глюкозы со скоростью 10-30 капель в минуту нарушает кислотно-щелочное равновесие плазмы крови и, как следствие, создает условия для непредсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики окситоцина.

Помимо этого, введение окситоцина без учета индивидуальной реакции организма на него и без использования критериев адекватности вводимой дозы препарата не обеспечивает эффективную и безопасную динамику стимуляции родовой деятельности матки, поскольку из-за индивидуальных особенностей организма беременных женщин (например, в связи с развитием позднего токсикоза беременной, почечной и печеночной недостаточности, наличия многоплодной беременности, сахарного диабета и т.д.) возможна передозировка и разрыв матки либо сохранение слабости родовой деятельности, что ведет к внутриутробной гипоксии плода.

К тому же способ лишен мер инактивации препаратов при передозировке.

Все это снижает эффективность и безопасность стимуляции родовой деятельности матки при внутривенном введении раствора окситоцина.

Известно использование внутривенной инфузии 0,9%-ного физиологического раствора при передозировке различных лекарственных веществ, например диалипона (Диалипон. Текстовый документ ООО «Информационные системы», 2002-2004 гг [Найдено 2007-12-23] Найдено из Интернет: <URL: <http://hshltd.yandex.com/>>).

Недостатком способа является невозможность его применения для стимуляции родовой деятельности роженицам разной массы тела и с разным объемом

циркулирующей крови путем капельного внутривенного введения раствора окситоцина, поскольку способ не обеспечивает определение разовой и курсовой дозы окситоцина.

5 Задачей изобретения является повышение эффективности и безопасности стимуляции родовой деятельности за счет повышения качества и точности дозирования раствора окситоцина.

10 Сущность предлагаемого способа стимуляции родов, включающего внутривенное капельное введение окситоцина в 300-500 мл плазмозамещающей жидкости, заключается в том, что предварительно рассчитывают дозу окситоцина из соотношения $D_{\text{лек.}} = 1 \text{ME} \cdot M / 80$, где $D_{\text{лек.}}$ - необходимая доза окситоцина, M - цифровое выражение массы роженицы в килограммах, в качестве плазмозамещающей жидкости используют раствор 0,9% натрия хлорида, при отсутствии родовой деятельности препарат вводят непрерывно, начиная введение с 1 капли в минуту и ежеминутно
15 повышая дозу в 1,5 раза вплоть до первого сокращения матки, но не более 40 капель в минуту, при появлении родовой деятельности эффективную дозу препарата вводят в периоды расслабления матки, оценивая ее родовую деятельность, при недостаточности родовой деятельности увеличивают количество вводимых капель
20 в 1,5 раза, а при передозировке прекращают введение и немедленно вводят в вену инфузионно раствор 0,9% натрия хлорида.

В предложенном способе за счет предварительного определения необходимой дозы препарата появляется возможность достижения расчетной концентрации
25 лекарственного препарата в крови женщин независимо от существенного отличия величины их массы тела и, как следствие этого, величины объема крови, циркулирующей по ее кровеносным сосудам. Дело в том, что диапазон доз окситоцина, рекомендуемый без указания массы тела и объема циркулирующей крови рожениц, рассчитан на среднюю статистическую пациентку, которая перед родами
30 при доношенной беременности имеет массу тела около 80 кг. В связи с этим для женщин с массой тела около 40 кг требуется половинный диапазон дозы препарата, а для женщин с массой тела 160 кг - удвоенный диапазон доз.

Точный расчет дозы лекарственного препарата необходим для исключения
35 токсической концентрации его в крови роженицы. Необходимая доза окситоцина определяется умножением 1 МЕ на коэффициент, определяемый отношением величины массы тела роженицы в килограммах к цифре 80. Точный расчет дозы препарата для каждой роженицы позволяет исключать передозировку и добиваться соизмеримых фармакологических эффектов, поскольку выраженность резорбтивного действия
40 препарата зависит от величины концентрации его в крови.

Применение для разведения окситоцина раствора 0,9% натрия хлорида
обеспечивает высокое качество препарата, необходимое для безопасной внутривенной инъекции, поскольку физиологический раствор натрия хлорида имеет осмотическую
45 активность в пределах 300 ± 5 мОсмоль/л воды и не содержит в своем составе ни кислот, ни щелочей.

Введение препарата в вену непрерывно до появления сокращений обеспечивает
точный и эффективный подбор минимально действующей дозы, исключает
относительную передозировку, повышает безопасность повторных инъекций, так как
50 исключает бесконтрольную окситонизацию (кумуляцию окситоцина) в организме роженицы, поскольку первые сокращения матки длятся 10-20 секунд и возникают через 15-20 минут, а период полувыведения окситоцина при внутривенном введении составляет 1-6 минут. Родовая деятельность матки представляет собой ритмические

(циклические) изменения ее сократительной активности, что проявляется периодами сокращений, сменяющихся периодами расслаблений. При этом только наступление периода расслабления свидетельствует о нормальной (ритмической) родовой деятельности, поскольку при отсутствии периода расслабления возможно
5 тетаническое (спастическое) сокращение матки из-за гипертонуса. Поэтому при появлении маточных сокращений последующее непрерывное внутривенное введение окситоцина повышает опасность передозировки препарата. Введение препарата только после прекращения периода очередного сокращения матки (то есть только в
10 период ее расслабления) обеспечивает очередной циклический и своевременный подъем концентрации окситоцина в крови женщины, исключает передозировку и развитие гипертонуса матки.

Поскольку период полувыведения окситоцина в организме беременной женщины при внутривенном введении находится в интервале 1-6 минут, повторные введения
15 одной и той же или повышенной дозы (порции) окситоцина менее 6 минут в период расслабления матки обеспечивают, с одной стороны, точную оценку фармакологической активности предыдущей дозы препарата, а с другой стороны, постепенное повышение концентрации препарата в организме роженицы. Кроме
20 этого, указанный перерыв между двумя очередными введениями окситоцина обеспечивает точность оценки состояния родовой деятельности матки, поскольку этот промежуток времени достаточен для выявления токомиметического действия
предыдущей дозы окситоцина и определения продолжительности сокращения и/или
25 расслабления матки.

Дробное введение окситоцина с временными интервалами, обусловленными появлением периода расслабления матки, обеспечивают точную оценку родовой
30 деятельности матки, точный подбор эффективной и безопасной дозы препарата, поскольку оценка родовой деятельности представляет собой критерий эффективности и безопасности окситоцина, при недостаточном дозировании которого родо-
вая деятельность может отсутствовать, а при передозировке может возникнуть гипертонус и тетаническое сокращение матки вследствие ее гиперстимуляции, что
может привести к разрыву матки.

Начало введения с 1 капли обеспечивает наибольшую безопасность внутривенных
35 инъекций, поскольку в клинических условиях ввести препарат в вену меньше 1 капли невозможно.

Увеличение количества вводимых в очередной раз капель раствора в 1,5 раза при
40 отсутствии и недостаточности родовой деятельности обеспечивает безопасность и точность выявления зависимости эффекта от дозы препарата, поскольку исключает его передозировку. Дело в том, что эмпирически доказана возможность безопасного
(исключающего передозировку и отравление) повышения дозы любого (даже
ядовитого вещества) лекарственного средства в 2 раза, поэтому увеличение дозы
45 вводимого окситоцина в 1,5 раза позволяет исключить отравление, но при этом такое повышение дозы обеспечивает выявление зависимости родовой деятельности от
повышения дозы препарата, поскольку предполагает повышение активности сократительной активности матки выше показаний, обусловленных случайностями и
погрешностью измерений.

50 Прекращение введения окситоцина при его передозировке исключает дальнейшее повышение концентрации препарата в крови, а немедленное инфузионное введение в вену раствора 0,9% натрия хлорида при появлении первых симптомов передозировки окситоцина обеспечивает быстрое и эффективное предотвращение передозировки за

счет снижения концентрации окситоцина в крови роженицы. Использование для этих целей раствора 0,9% натрия хлорида является наиболее безопасным по сравнению с иными инфузионными растворами.

5 Пример. Пациентка И., 28 лет, поступила в родильный дом для срочных родов при доношенной беременности. С целью стимуляции родовой деятельности 1 МЕ окситоцина развели в 500 мл раствора 5% глюкозы и начали вводить со скоростью 10 капель в минуту на протяжении 3,5 часов. Однако при этом не удалось добиться стимуляции родовой деятельности матки, хотя у пациентки появилось чувство
10 тошноты.

В связи с отсутствием эффективности и низкой безопасностью традиционного внутривенного применения раствора окситоцина решено было учесть массу тела роженицы и заменить раствор глюкозы на физиологический раствор натрия хлорида. Масса тела роженицы оказалась равна 135 кг. С учетом массы тела роженицы
15 коэффициент поправки дозы препарата оказался равным 1,61, а требуемая доза окситоцина оказалась равна 1,61 МЕ (то есть требуемый объем раствора окситоцина из ампулы составил 0,32 мл, поскольку в 1 мл раствора содержится 5 МЕ окситоцина). Развели вычисленную дозу окситоцина в 300 мл раствора 0,9% натрия хлорида и
20 начали вводить полученный раствор в вену со скоростью 1 капля в минуту, увеличивая ежеминутно дозу в 1,5 раза вплоть до возникновения первого сокращения матки. В первую минуту скорость введения составляла 1 каплю в минуту. Однако сокращения матки не произошло. Во вторую и последующие минуты скорость введения составляла соответственно 2, 3, 5, 7, 10, 15 и 21 капля раствора в минуту,
25 поскольку сокращения матки вновь не были выявлены. Затем в очередную минуту в вену было введено 32 капли раствора, после чего тут же было выявлено первое сокращение матки, которое длилось около 10 секунд, после чего матка расслабилась. В связи с этим непрерывное введение препарата в вену прекратили и в дальнейшем его
30 стали вводить в вену дробно только в периоды расслабления матки. Произвели расчет эффективной дозы препарата, которая составила 47 капель. Поэтому первая доза в цикле прерывистого введения препарата составила 47 капель. Через 3 минуты после ее введения возникло сокращение матки, длившееся 20 секунд. После этого в период расслабления матки ввели вновь 47 капель препарата, контролируя родовую
35 активность матки. Сокращение матки возникло через 3 минуты, и период сокращения продолжался около 20 секунд. После этого аналогичное введение препарата повторяли на протяжении 30 минут и каждый раз наблюдали аналогичное развитие периода сокращения и расслабления матки. Было сделано заключение о
40 недостаточной родовой активности, и доза препарата была увеличена в 1,5 раза. Ввели 70 капель окситоцина. Через 2 минуты после введения матка начала сокращаться и находилась в состоянии сокращения 25 секунд. После этого посчитали родовую активность достаточной и после каждого сокращения матки в период ее расслабления вводили в вену по 70 капель препарата, оценивая каждый раз родовую
45 активность матки. На протяжении последующих 30 минут было констатировано дальнейшее стимулирование родовой деятельности и последующее нарастание ее сократительной активности, проявлявшееся периодами сократительной активности, достигшей продолжительности 30 секунд с периодами расслабления
50 продолжительностью около 3-х минут. Через час ритмическая родовая деятельность матки дополнилась размягчением, сглаживанием шейки матки. Однако при этом появилось повышение величины системного артериального давления, развились головокружение и тошнота у роженицы, а продолжительность периодов маточных

сокращений достигла 50 секунд. В связи с этим было сделано заключение о развитии передозировки препарата и о появлении угрозы гипертонуса матки. Введение препарата было прекращено и в вену роженицы было немедленно введено 40 мл раствора 0,9% натрия хлорида для инъекции. Через 15 минут состояние роженицы нормализовалось, шейка матки раскрылась полностью, и роды завершились рождением живого плода.

Формула изобретения

Способ стимуляции родов, включающий расчет дозы окситоцина с учетом массы тела роженицы, внутривенное прерывистое введение раствора окситоцина в 300-500 мл плазмозамещающей жидкости с нескольких капель в минуту с последовательным периодическим увеличением скорости на несколько капель в минуту в зависимости от характера родовой деятельности, но не более 40 капель в минуту, отличающийся тем, что предварительно рассчитывают дозу окситоцина из соотношения $D_{\text{лек}} = 1 \text{МЕ} \cdot M / 80$, где $D_{\text{лек}}$ - необходимая доза окситоцина, M - цифровое выражение массы роженицы в килограммах, в качестве плазмозамещающей жидкости используют раствор 0,9%-ный натрия хлорида, при отсутствии родовой деятельности препарат вводят непрерывно, начиная введение с 1 капли в минуту и ежеминутно повышая скорость введения от 1 до нескольких капель вплоть до первого сокращения матки, рассчитывают эффективную скорость введения препарата и вводят ее в периоды расслабления матки, при недостаточности родовой деятельности увеличивают разовую дозу в 1,5 раза, а при передозировке прекращают введение и немедленно вводят в вену инфузионно раствор 0,9% натрия хлорида.