



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **100790** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/00
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 01630	(72) Винахідник(и): Татарчук Тетяна Феофанівна (UA), Косей Наталія Василівна (UA), Васильченко Лілія Анатоліївна (UA), Редько Наталія Олександрівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.02.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.08.2015	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.08.2015, Бюл.№ 15	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ", вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМНОЇ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування симптомної лейоміоми матки включає пероральний прийом препарату Есмія в дозі 5 мг на добу протягом 3 місяців. Додатково після відміни Есмії вводиться внутрішньоматкова система "Мірена", яка вивільнює 20 мкг левоноргестрелу на добу на протягом 5 років.

UA 100790 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до гінекології, і може бути використана для комбінованого медикаментозного лікування лейоміоми матки.

Лейоміома матки - найбільш поширена доброякісна гормонозалежна пухлина порожнини тазу у жінок моноклонального походження, яка розвивається з єдиної клітини-попередника і займає в структурі гінекологічної захворюваності друге місце після запальних захворювань органів малого тазу. Міома матки зустрічається у 20-40 % жінок репродуктивного віку. За даними додаткових методів дослідження її частота досягає як у нас в країні, так і за кордоном 77 %. ЛМ залишається головним показанням до гістеректомії. В останні роки спостерігається зріст числа хворих на дану патологію серед жінок репродуктивного віку. Середній вік виявлення даної патології складає 32-33 роки. [1, 2, 9, 3]

Лейоміома матки асоційована приблизно з 2-3 % всіх випадків безпліддя та присутня у 1,4-2 % всіх вагітностей. [2, 3, 4]

У більшості жінок лейоміома матки має безсимптомний перебіг, однак 20-50 % пацієнток виявляють скарги. Особливості клінічного перебігу ЛМ залежать від локалізації вузлів, їх кількості, розмірів. Основними скаргами при міомі матки є маткові кровотечі, тазовий біль, безпліддя, симптоми стискання суміжних органів, хронічна втомлюваність, яка пов'язана з хронічною анемією. Все вищеперелічене негативно впливає на якість життя та психологічний стан жінки. [1, 2, 3, 6]

До другої половини XX століття основним методом лікування лейоміоми матки залишався хірургічний, при цьому радикальні операції виконувалися у 80,7 % хворих [2]. При такому виді оперативного втручання існують ризики розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень, які складають 27,3 %. Саме тому стала актуальною розробка медикаментозних методів лікування міоми матки, які можуть застосовуватися тривалий час, мають мінімальну кількість побічних дій, а також їх дія на репродуктивні органи є мінімальною, безпечною та зворотною.

Відомим стабілізуючим ефектом на міоматозні вузли розміром від 2 см до 4 см в діаметрі інтрамуральної та інтрамурально-субсерозної локалізації володіє внутрішньоматкова система "Мірена". Недоліками цього методу є неможливість його застосування при субмукозному розташуванні міоматозних вузлів, неефективність при деформації вузлом або вузлами порожнини матки, недоцільність застосування у жінок, які мають репродуктивні плани. [1, 3, 4]

Найбільш близьким за технічною суттю та досягнутим результатом до способу, що заявляється, є спосіб, який включає пероральний прийом препарату групи селективних модуляторів прогестеронових рецепторів (СМПР) - Есмії в дозі 5 мг на добу протягом 3 місяців, починаючи з першого дня менструального циклу, а також прийом препарату заліза, (патент (91303) UA). Відомий спосіб терапії лейоміоми матки є високоефективним у відношенні клінічних проявів лейоміоми матки та розмірів вузлів: зменшення менструальної крововтрати на 13-й тиждень лікування було у 90,3-91,5 % пацієнток, середнє зменшення об'єму міоми склало 45,5 %. Це дозволяє розглядати їх як повноцінної альтернативи хірургічному лікуванню міоми матки у великому відсотку випадків. [7, 8, 12]

Недоліком монотерапії Есмії є рецидивуюче збільшення міоматозних вузлів протягом року після її відміни та повернення симптомів лейоміоми матки.

В основу корисної моделі поставлена задача вдосконалення медикаментозного лікування пацієнток з лейоміомою матки шляхом зменшення міоматозних вузлів за допомогою застосування препарату групи селективних модуляторів прогестеронових рецепторів "Есмії" та довготривалої стабілізації досягнутого результату за допомогою внутрішньоматкової системи "Мірена", яка містить в собі левоноргестрел. Така комбінація дасть можливість уникнути хірургічного лікування та підвищити якість життя та морально-психологічний стан пацієнтки.

Поставлена задача способу вирішується тим, що створено спосіб лікування жінок з лейоміомою матки, що включає прийом препарату Есмія в дозі 5 мг по 1 т. на добу перорально протягом 3 місяців, згідно з корисною моделлю, через 3 місяці вводиться внутрішньоматкова система "Мірена", яка вивільнює 20 мкг левоноргестрелу на добу протягом 5 років.

До основних механізмів дії Есмії належать: прямий вплив на тканину міоми матки за рахунок індукції апоптозу та пригнічення клітинної проліферації при відсутності їх впливу на нормальний міометрій, пряма дія на гіпофіз - досягнення аменореї при збереженні достатнього рівня естрадіолу, пряма дія на ендометрій - досягнення аменореї. Ефект Есмії є постійним та довготривалим, який можна зіставити з дією агоністів ГнРГ при відсутності гіпоестрогенії і симптомів, пов'язаних з нею. [4, 7, 10]

Система "Мірена" забезпечує контрольоване визволення 20 мкг левоноргестрелу на добу. ВМС "Мірена" має ряд неконтрацептивних ефектів. Левоноргестрел приводить до зниження кількості рецепторів естрогенів та прогестерону, знижує активність факторів росту, в тому числі інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР - І), пригнічує продукцію простагландинів і естрогенів в

ендо- та міометрії. Це сприяє локальним змінам в аутокринно-паракринних системах регуляції функціональної активності ендо- та міометрію, що в свою чергу мають зворотній характер. Левоноргестрел також має безпосередню супресивну дію на ендометрій. [2, 4, 5, 8]

Спосіб здійснюється наступним чином: згідно із запропонованим способом, проліковано 14 пацієнок віком від 25 до 46 років з лейоміомою матки з розміром домінантного вузла до 5 см в діаметрі (основна група). Результати порівнювали з такими у 16 жінок відповідного віку з лейоміомою матки, у яких застосовувалась монотерапія препаратом "Есмія" (група порівняння).

Проводилася оцінка частоти та вираженості симптомів: мено-метроррагій, розмірів міоматозних вузлів, розмірів матки.

З метою об'єктивної оцінки крововтрати під час менструації з застосуванням візуально аналогової шкали оцінки кровотечі Pictorial Blood Assessment Chart, розміри міоматозних вузлів та матки оцінювали за формулою: $V(\text{cm}^3) = (A \times B \times C) / 2$, де А - поздовжній, В - передньо-задній, С - поперековий розмір матки та вузла (см) за даними ультразвукового дослідження.

Всі групи були співставні за віком: середній вік жінок I групи склав $42,8 \pm 1,4$ років, II групи - $44,7 \pm 1,6$ років; обсягу менструальної крововтрати: середній обсяг крововтрати в I групі склав $240,67 \pm 8,6$ балів за шкалою Pictorial Blood Assessment Chart; в II групі - $243,3 \pm 10,6$ балів; розміру домінантного вузла - середній діаметр домінантного вузла - $3,8 \pm 0,08$ см в I групі, та $3,6 \pm 0,09$ см в II групі; розміру матки - середній обсяг матки в I групі склав $157 \pm 4,8 \text{ cm}^3$, в II групі $161 \pm 3,6 \text{ cm}^3$, відсутності субмукозного розташування вузлів.

При оцінюванні клінічної симптоматики в основній групі через три місяці розміри домінантного міоматозного вузла зменшилися на 44 % від початкового розміру, в другій контрольній групі - на 42 % від початкового розміру відповідно; середній обсяг матки через три місяці лікування в першій групі склав $123,5 \pm 5,6 \text{ cm}^3$ проти $157 \pm 4,8 \text{ cm}^3$ до лікування ($p < 0,05$), у другій групі склав $125 \pm 2,8 \text{ cm}^3$ проти $161 \pm 3,6 \text{ cm}^3$ до лікування. При подальшому спостереженні через 6 місяців у пацієнок першої групи на тлі введеної ВМС "Мірени" розміри вузлів поступово продовжили зменшуватися до 49 % від початкового розміру, а розміри міоматозних вузлів у пацієнок 2 групи продемонстрували стабільність (43 % від початкового розміру); середній обсяг матки через шість місяців лікування в першій групі склав $117,6 \pm 5,4 \text{ cm}^3$ проти $157 \pm 4,8 \text{ cm}^3$ до лікування ($p < 0,05$), у другій групі середній обсяг матки склав $127 \pm 3,2 \text{ cm}^3$ проти $161 \pm 3,6 \text{ cm}^3$ до лікування ($p < 0,05$). Через 12 місяців спостереження розміри міоматозних вузлів у пацієнок першої групи залишалися стабільними (зменшеними на 49 % від початкового розміру), а розмір міоматозних вузлів у пацієнок другої групи збільшилися до початкового розміру, середній обсяг матки через дванадцять місяців спостереження в першій групі склав $123,5 \pm 5,6 \text{ cm}^3$ проти $157 \pm 4,8 \text{ cm}^3$ до лікування ($p < 0,05$), у другій групі середній обсяг матки склав $158 \pm 3,6 \text{ cm}^3$ проти $161 \pm 3,6 \text{ cm}^3$ до лікування ($p < 0,05$).

При оцінюванні менструальної крововтрати під час проведеного лікування получили наступні результати: менометроррагії були куповані у 13 (92,8 %) пацієнок I групи, з них стійка аменорея спостерігалась у 11 (84,6 %) пацієнок протягом 3-х місяців, в другій групі менометроррагії були куповані у 14 (87,5 %) пацієнок, з них стійка аменорея спостерігалась у 12 (85,7 %) пацієнок протягом 3-х місяців.

Через 3 місяці після відміни Есмії на тлі введеної ВМС "Мірени" у пацієнок I групи обсяг менструальної крововтрати знизився з початкового $240,67 \pm 8,6$ до $18,36 \pm 13,82$ балів ($p < 0,05$), у пацієнок II групи на монотерапії Есмією обсяг менструальної крововтрати склав $75 \pm 9,7$ балів проти $243,3 \pm 10,6$ балів до лікування ($p < 0,05$).

Через 6 місяців після відміни Есмії на тлі введеної ВМС "Мірени" обсяг менструальної крововтрати у пацієнок I групи залишився на тому ж рівні і склав $18,65 \pm 13,44$ балів проти $240,67 \pm 8,6$ до лікування ($p < 0,05$), в II групі склав $98 \pm 11,22$ балів проти $243,3 \pm 10,6$ балів до лікування ($p < 0,05$).

Спосіб підтверджується наступним прикладом:

Пацієнтка Ц., 34 років, мешканка міста Дніпропетровська. Звернулася в клініку зі скаргами на ясні менструації зі згустками, мерехтіння «мушок» перед очима протягом останніх трьох місяців. З анамнезу: хронічний аутоімунний тиреоїдит, вузловий зоб. Не народжувала. Гінекологічний статус: зовнішні статеві органи розвинені правильно, слизова піхви чиста, шийка матки без видимої патології. Тіло матки збільшене до 6-7 тижнів вагітності, безболісне. Додатки з обох сторін не збільшені, безболісні. Виділення - білі. Загальний аналіз крові: Гемоглобін 80 г/л.

УЗД ОМТ: тіло матки в anteflexio, розмірами 65×58 мм, ехоструктура неоднорідна за рахунок інтрамурального міоматозного вузла по передній стінці 47 мм в діаметрі. Ендометрій 8,7 мм, однорідної ехоструктури. Правий яєчник - 33×20 мм. Лівий яєчник - 31×16 мм, розміщені типово, контури чіткі, рівні. Доплерографія: виражений пери- та інтранодулярний кровоток.

Призначена Есмія 5 мг по 1 таблетці 1 раз на добу в неперервному режимі на 3 місяці. З метою лікування анемії призначений Мальтофер 100 мг по 1 таблетці 3 рази на добу. Пацієнтка пройшла курс протизапальної терапії в умовах гінекологічного стаціонару. Аномальна маткова кровотеча у даної пацієнтки припинилась протягом тижня. За тиждень прийому Есмії та Мальтоферу підвищилися показники гемоглобіну до 102 г/л. Протягом 3 місяців прийому Есмії спостерігалася аменорея. Протягом 1 місяця відновилися показники гемоглобіну до 128 г/л. Міоматозний вузол зменшився у розмірах до 29,9 мм в діаметрі. Через 3 місяці зразу після відміни Есмії в порожнину матки введена внутрішньоматкова система "Мірена".

При огляді через 3 місяці після відміни Есмії на тлі введеної ВМС "Мірени" обсяг менструальної крововтрати знизився з початкового 236,54 до 19,22 балів за шкалою Pictorial Blood Assessment Chart. Розмір міоматозного вузла склав 27,2 мм в діаметрі.

При огляді через 6 місяців після відміни Есмії на тлі введеної ВМС "Мірени" обсяг менструальної крововтрати залишився на тому ж рівні і склав 19,65 балів за шкалою Pictorial Blood Assessment Chart. Розмір міоматозного вузла склав 26,9 мм в діаметрі. Пацієнтка відмічала добру переносимість препарату.

Таким чином, у жінок з лейоміомою матки медикаментозне лікування препаратом "Есмія" з наступним застосуванням ВМС "Мірена" дає стабільний довготривалий результат у відношенні припинення маткових кровотеч, зменшення розмірів міоматозних вузлів, зменшення розмірів матки в порівнянні з монотерапією Есмією.

Джерела інформації:

1. Носенко Е.Н. Прогестерон и лейомиома матки/ Носенко Е.Н., Скиданова Е.А/ Медико-социальные проблемы семьи. - 2013. - Том 18. - № 3. - С.105-110.
2. Рамн А. et al. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы).
3. Zakharenko N.F. et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. 2012. - P. 409-420.
4. Sabry M., Al-Hendy A. Innovative Oral Treatments of Uterine Leiomyoma// Obstet. Gynecol. Int. 2012. Vol. 2012. - № Table 1. - P. 1-10.
5. Horak P. et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo // Int. J. Endocrinol. 2012. - Vol. 2012.
6. Donnez J. et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids.// Fertil. Steril. 2014.
7. Biglia N. et al. Ulipristal acetate: A novel pharmacological approach for the treatment of uterine fibroids// Drug Des. Devel. Ther. 2014. - Vol. 8. - P. 285-292.
8. Ahrendt H. et al. Ulipristal acetate for treatment of symptomatic uterine fibroids and myoma-related hypermenorrhea. 2012. - Vol. 53.
9. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Bar_o F, et al, PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. N Engl J Med 2012;366:421-32.
10. J. Donnez, O. Donnez, M. Dolmans. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice?», Fertility and Sterility 2014; 102:3: 640-648.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування симптомної лейоміоми матки, що включає пероральний прийом препарату Есмія в дозі 5 мг на добу протягом 3 місяців, який **відрізняється** тим, що додатково після відміни Есмії вводиться внутрішньоматкова система "Мірена", яка вивільнює 20 мкг левоноргестрелу на добу протягом 5 років.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601