



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110569** (13) **U**

(51) МПК (2016.01)

**A61K 31/00**

**A61K 35/00**

**G01N 33/49** (2006.01)

**A61B 8/00**

**A61P 15/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2016 04991</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Шурпак Сергій Олександрович (UA), Пирогова Віра Іванівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>04.05.2016</b>	(73) Власник(и):	<b>ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>10.10.2016</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.10.2016, Бюл.№ 19</b>		

**(54) СПОСІБ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ДОБРОЯКІСНИМИ ПОЄДНАНИМИ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

### (57) Реферат:

Спосіб лікування пацієнток з доброякісними поєднаними дисгормональними проліферативними захворюваннями органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення лінестренолу (Оргаметрил). Крім цього, додатково досліджують рівень тиреотропного гормону гіпофіза в сироватці крові, визначають титр антитіл до тиропероксидази та проводять УЗД-дослідження щитоподібної залози і при виявленні субклінічного гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту доповнюють схему лікування призначенням препаратів Тазалок™, Епігалін Брест та левотироксину.

UA 110569 U



Корисна модель належить до медицини, зокрема акушерства та гінекології, та може бути використана з метою лікування дисгормональних проліферативних захворювань органів репродуктивної системи жінки при дисфункції щитоподібної залози.

Доброякісні проліферативні захворювання жіночої репродуктивної системи традиційно вважаються гормонзалежними патологіями, ключовим фактором виникнення яких є гіперестрогенія. Естрогени, взаємодіючи зі специфічними естрогеновими рецепторами в клітинах-мішенях, ініціюють внутрішньоклітинні регуляторні сигнали, що активують експресію естроген-респонсивних генів, більша частина яких безпосередньо або опосередковано контролює клітинну проліферацію.

На сьогодні доведено, що визначальним фактором, який стимулює клітини естрогензалежних органів і тканин до патологічного росту, є не абсолютний або відносний рівень естрадіолу, а, в першу чергу, порушення балансу його метаболітів, що мають різну здатність до активації клітинної проліферації, а саме гідроксипохідних естрону. Дисфункція тієї чи іншої ланки ендокринної системи визначається не тільки гіпер- або гіпопродукцією гормонів, але й зміною біологічної активності на тлі їх нормального вмісту в сироватці крові. Порушення периферичного метаболізму естрогенів та гіпопрогестеронемія при гіпотиреозі сьогодні розглядається як один з механізмів зростання частоти проліферативних процесів в органах-мішенях.

Значну роль у формуванні відносної гіперестрогенії відіграє пролактин, який сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також в рази підвищує кількість рецепторів як власних, пролактинових, так і естрогенових. Навіть транзиторний надлишок пролактину справляє прямий стимулюючий вплив на проліферативні процеси в периферичних органах-мішенях статеві системи, що реалізовується шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу в тканинах молочної залози і підвищення чутливості клітин до дії останнього. Складні гормональні взаємовідносини, що розвиваються у жінок з дисфункцією щитоподібної залози, створюють передумови до виникнення не тільки монотопічних гіперпластичних процесів, але й одночасного ураження більшості гормонзалежних органів репродуктивної системи, тобто розвитку так званого гіперпластичного гінекологічного синдрому. Тому при лікуванні таких захворювань необхідно впливати не тільки на гормональний шлях стимуляції клітинної проліферації, але й одночасно здійснювати комплексний вплив на декілька ланок патогенезу, модулюючи активність максимально великої кількості молекулярних мішеней.

Незважаючи на довготривалу історію лікування доброякісних дисгормональних захворювань репродуктивних органів, на сьогодні не існує єдиних підходів до їх терапії. Сучасний широкий арсенал лікарських засобів, що використовуються при дисгормональній проліферативній патології репродуктивних органів, включає ряд фармакологічних груп препаратів з різними механізмами дії, що не завжди забезпечує ефективність полікомпонентних схем лікування. Досі не створена єдина модель патогенетичної терапії, яка б дозволила зробити оптимальний вибір раціональних медикаментозних комплексів та часу початку і тривалості терапії.

Відомий спосіб лікування пацієнток з доброякісними поєднаними дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів на фоні тиреоїдної патології включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення лінестрену (Оргаметрил) [Крюкова А.А. Консервативное лечение гиперпластических процессов матки на фоне тиреоидной патологии / Крюкова А.А. // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 2(26). - С. 93-96]. Недоліком цього способу є відсутність комплексного впливу на патогенетичні ланки дисгормональних проліферативних процесів репродуктивних органів при дисфункції щитоподібної залози, оскільки дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зміни процесів синтезу, транспортування, обміну та периферичних ефектів стероїдних статевих гормонів.

В основу корисної моделі поставлено задачу створити спосіб лікування доброякісних поєднаних дисгормональних проліферативних захворювань органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози, у якому шляхом комплексного призначення фармакологічних препаратів буде досягнуто покращення гормонального балансу, обміну та ефектів стероїдних статевих гормонів у гормонозалежних тканинах репродуктивних органів.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування доброякісних поєднаних дисгормональних проліферативних захворювань органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози, що включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення лінестрену (Оргаметрил), згідно з корисною моделлю, додатково досліджують рівень тиреотропного гормону гіпофіза в сироватці крові, визначають титр антитіл до тиропероксидази (АТ-ТПО) та проводять УЗД дослідження щитоподібної залози і при виявленні субклінічного гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту доповнюють схему лікування призначенням препаратів Тазалок™, Епігалін Брест та левотироксину.

Поставлена задача вирішується також тим, що лікування проводять протягом 6 місяців та призначають лінестренол (Оргаметрил) 10 мг/добу з 14 по 26 дні менструального циклу (МЦ), препарати Тазалок™ в режимі 60 крапель 2 рази/добу і Епігалін Брест 2 капсули 1 раз/добу, а також призначають впродовж 3-х місяців 50 мкг/добу левотироксин.

У пропонуваному способі додатково визначають функцію щитоподібної залози з діагностикою аутоімунного її ураження та використовують в терапії поєднаних дисгормональних доброякісних захворювань органів репродуктивної системи жінки при патології щитоподібної залози препарати природного походження, що регулюють кровопостачання, трофіку, метаболізм та функціональний стан репродуктивної системи та інших органів. Перевагою фітопрепаратів при різних варіантах клінічного перебігу поєднаних нозологій є низька токсичність і можливість тривалого застосування без ризику розвитку серйозних побічних ефектів.

Особливо цікаві препарати, склад яких представлений унікальною комбінацією селективних фітомолекул. На відміну від звичайних рослинних продуктів селективні фітомолекули ® містять унікальні запатентовані молекулярні композиції, ефективність і безпека яких доведені численними дослідженнями [Экспериментальное обоснование клинического применения препарата Tazalok при стресс-индуцированных расстройствах женского репродуктивного здоровья / Н. А. Карпенко, Е. М. Коренева, О. В. Бречка [и др.] // Теор. эксперим. мед. - 2010.- № 1.- С. 57-63]. Селективні фітомолекули ® - сучасна генерація високотехнологічних сполук рослинного походження, результат екологічно сприятливих умов культивації, науково обґрунтованої якісної і кількісної селекції певних молекул, їх стандартизації та клінічно доведеної ефективності. У заявленому способі призначають багатокomпонентний рослинний негормональний препарат Тазалок™ (виробник Густав Кляйн, Німеччина). Хіміко-фармацевтичний аналіз основних діючих речовин у препараті Тазалок™ довів наявність в його складі терпеноїдів, тритерпеноїдів, флавоноїдів, алкалоїдів, які виявляють гормонкоригуючий вплив. Препарат Тазалок відносять до phyto-SERM з низькою естрогенпозитивною активністю, тобто до "рослинних антиестрогенів", оскільки його селективні фітомолекули мають здатність блокувати рецептори естрогенів в яєчниках, молочних залозах, матці, пригнічують активність ароматаз в периферичних органах і тканинах, тобто зменшувати вираженість синдрому відносної естрогенної домінантності і перешкоджати його прогресії. Особливої уваги заслуговують такі компоненти препарату, як лабазник і підмаренник, що в народній медицині використовуються в рослинних зборах при недостатності функції щитоподібної залози.

Препарат Епігалін Брест, активними компонентами якого є 3,3-дііндолілметан (200 мг), екстракт зеленого чаю (82 мг, що містить 45 мг епігаллокатехін-3-галлату) та екстракт прутняка звичайного (100 мг), блокує гормонзалежну проліферацію шляхом нормалізації метаболізму естрогенів через зменшення продукції "агресивного" проканцерогенного 16 $\alpha$ -гідроксіестрону (виробник BHI-Biohealth Int. GMBH). Компоненти препарату Епігалін Брест доповнюють один одного і виявляють антипроліферативний ефект через регуляцію клітинного циклу поділу, клітинної проліферації, апоптозу, транскрипції, клітинної сигнальної трансдукції та відновлення гормонального балансу в органах та тканинах репродуктивної системи.

Запропонований спосіб лікування здійснюють таким чином. Проводять клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження пацієнтки. Визначають рівні тропних гормонів гіпофіза - тиреотропного гормону (ТИГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину, стероїдних гормонів яєчників - естрадіолу і прогестерону та титр антитіл до тиропероксидази (АТ-ТПО) у сироватці крові. Проводять УЗД-дослідження щитоподібної залози. При виявленні гіпофункції щитоподібної залози доповнюють схему лікування призначенням препаратів Тазалок™ та Епігалін Брест. Лікування проводять протягом 6 місяців. Призначають лінестренол (Оргаметрил) 10 мг/добу з 14 по 26 дні МЦ та препарати Тазалок™ в режимі 60 крапель 2 рази/добу, і Епігаліну Брест 2 капсули 1 раз/добу. Також призначають впродовж 3-х місяців 50 мкг/добу левотироксин.

Для створення та підтвердження ефективності пропонуваного способу лікування були проведені дослідження на базі Комунального закладу Львівської обласної ради Львівського обласного центру репродуктивного здоров'я населення.

Основну групу склали 54 пацієнтки з доброякісними поєднаними проліферативними захворюваннями і субклінічним гіпотиреозом, які дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтки групи порівняння - 30 жінок з доброякісними поєднаними проліферативними захворюваннями і субклінічним гіпотиреозом отримували монотерапію гестагенами (лінестренол (Оргаметрил) 10 мг/добу) з 14 по 26 дні МЦ протягом 6-ти місяців. Контрольну групу склали 25 жінок без гінекологічної патології та еутиреоїдним станом.

Критеріями ефективності терапії були обрані динаміка редукції клінічної симптоматики, нормалізація гормонального гомеостазу та стану ендометрія і молочних залоз.

Рівні тропних гормонів гіпофіза (ТТГ, ФСГ, ЛГ, пролактину) і стероїдних гормонів яєчників (естрадіолу і прогестерону) в сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000.

Діагностика дисфункції щитоподібної залози включала визначення рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) у сироватці крові (норма до 35 од / мл), концентрацію в сироватці крові вільного тироксину (14,3-26,1 пмоль / л) при відхиленнях від норми значень ТТГ (0,27-4,1 мМО/л).

Дослідження рівня гонадотропних гормонів у сироватці крові засвідчило у пацієнок з субклінічним гіпотиреозом та доброякісними поєднаними проліферативними захворюваннями відсутність циклічності гонадотропної активності з підвищенням рівня ЛГ, зниження рівнів ФСГ і ЛГ при маніфестному гіпотиреозі в порівнянні з хворими в стані еутиреозу (Табл. 1).

Таблиця 1

Рівні гонадотропних гормонів і стероїдних гормонів яєчників у жінок з доброякісними поєднаними проліферативними захворюваннями залежно від функціонального стану щитоподібної залози до лікування

Функціональний стан щитоподібної залози	Гонадотропні гормони і стероїдні гормони яєчника						
	ФСГ мМО/мл	ЛГ мМО/мл	ЛГ/ФСГ	Пролактин нг/мл	Естрадіол (Е) пмоль/л	Прогестерон (П) нмоль/л	Е/П
Контрольна група							
Еутиреоз	6,2±1,1	5,6±1,5	0,9±0,4	17,2±2,2	239,7±18,2	27,3±1,2	5,0±0,2
Основна група							
Субклінічний гіпотиреоз	5,1±2,7	12,6±2,3*	2,5±0,2*	25,4±2,6*	173,7±16,7*	6,8±1,4*	25,5±0,4*
Маніфестний гіпотиреоз	3,2±1,1	8,4±0,6*	2,6±0,1*	35,6±4,6*	154,9±14,6*	6,6±0,9 *	23,5±0,3*

\* достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою (P<0,05).

Показовою виявилась зміна співвідношення Е/П: у жінок з еутиреоїдним станом при відсутності патології репродуктивних органів співвідношення Е/П склало 5,0±0,2, тоді як у пацієнок з дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів при субклінічному гіпотиреозі при достовірному зниженні рівня прогестерону (p<0,05) співвідношення Е/П становило 25,5±0,4, що свідчило про прогресування гіпопрогестеронемії.

Аналіз динаміки рівня пролактину при субклінічному і маніфестному гіпотиреозі у пацієнок з дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів показав, що при субклінічному гіпотиреозі має місце розкид рівнів пролактину у сироватці крові, складаючи, в середньому, 25,4±2,6 нг/мл, в той же час у всіх пацієнок з маніфестним гіпотиреозом спостерігалось підвищення рівня пролактину, в середньому, до 35,6±4,6 нг/мл.

Динаміка вираженості скарг була позитивною в обох клінічних групах вже після перших 3 місяців терапії, однак кількість пацієнок, що пред'являли скарги, була в основній групі в 2 рази меншою. У той же час практично була відсутньою динаміка загально-соматичних скарг, пов'язаних з субклінічним гіпотиреозом, у групі порівняння, що одержувала тільки гестагенотерапію. Після закінчення 6-місячного курсу терапії в основній групі не зафіксовано жодної з попередніх скарг, в той же час у групі порівняння відзначено збереження станів, пов'язаних з тиреоїдною дисфункцією, на вихідному рівні, збереження у 6,7 % випадках порушень МЦ, менорагії у 10,0 % пацієнок, масталгії та циклічної мастодинії - у 83,3 %.

Контроль рівня ТТГ у сироватці крові показав негативну динаміку у групі порівняння у 23,3 % жінок з вихідним рівнем ТТГ від 5,0 до 7,9 мМО/л (зростання до 11,3±2,6 мМО/л) з паралельною тенденцією до зниження рівня тиреоїдних гормонів (при вихідних рівнях вільного Т4 19,8±4,1 пмоль/л зменшення до 10,4±1,3 пмоль/л), що вимагало початку замісної терапії левотироксином.

У той же час у пацієнок основної групи не було відзначено негативної динаміки як рівнів ТТГ і титру АТ-ТПО, так і рівня вільного Т4. Навпаки, констатовано встановлення низьконормального рівня ТТГ (2,1±0,5 мМО/л) у 24,1 % та референсного рівня (3,5±0,5 мМО/л) у 44,4 % пацієнок.

Аналіз титрів АТ-ТПО показав тенденцію до стабілізації рівня антитіл у більшості пацієнток основної групи після 6 місяців терапії, що можна віднести за рахунок синергічного антипроліферативного та протизапального впливу компонентів препарату Тазалок саме на лімфоїдну тканину щитоподібної залози.

- 5 Найбільш значні позитивні зміни гормонального балансу спостерігалися у пацієнток основної клінічної групи, що виражалось у відновленні співвідношення ФСГ і ЛГ, оптимізації рівня пролактину, підвищенні рівня прогестерону і зменшенні співвідношення Е/П, що свідчило про редукцію лютетінової недостатності та закономірно відбулося на стані ендометрія (Табл. 2).

Таблиця 2

Стан ендометрія у пацієнток клінічних груп після застосування лікувально-реабілітаційного комплексу (за даними пайпель-біопсії)

Клінічні групи	Стан ендометрію		
	Секреторна фаза	Недружня секреція	Проста гіперплазія
Основна група (n=54)	49 (90,7 %) *	5 (9,3 %) *	-
Група порівняння (n=30)	14 (46,7 %)	11 (36,7 %)	5(16,6 %)

\* достовірність відмінностей порівняно з групою порівняння (P<0,05).

Поліпшення метаболічних процесів у пацієнток основної групи виразилося в нормалізації рівнів загального білка, ліпідного обміну і, що особливо важливо, - вуглеводного обміну.

Через 6 місяців після завершення терапії у 5 (17,9 %) пацієнток основної групи з нереалізованими репродуктивними планами (28 пацієнток) підтверджена маткова вагітність.

В основній групі рецидив клінічних проявів дисгормональних проліферативних процесів та прогресування дисфункції щитоподібної залози зафіксовано у 1,9 % спостережень: відновлення скарг на циклічну мастодінію, аномальні маткові кровотечі, що було приводом для продовження терапії, тоді як у групі порівняння через 3 місяці після завершення курсу лікування частота рецидиву склала 33,3 %.

Фармакологічні ефекти комплексної терапії (гестагенотерапія у поєднанні з унікальними комбінаціями селективних фітомолекул) дисгормональних поєднаних проліферативних захворювань репродуктивних органів з паралельною корекцією дисфункції щитоподібної залози дозволили отримати в 90,7 % відновлення циклічних змін ендометрія, повний клінічний ефект, що об'єктивно підтверджено нашими дослідженнями, на відміну від монотерапії гестагенами. Позитивний ефект левоксинтерапії субклінічного гіпотиреозу у жінок репродуктивного віку з рівнем ТТГ менше 10 мМО/л та прогресування дисфункції щитоподібної залози до лабораторно підтвердженого маніфестного гіпотиреозу у 23,3 % пацієнток без патогенетичної терапії свідчить про необхідність своєчасної корекції дисфункції щитоподібної залози.

Позитивний ефект пропонованого комплексного лікування доброякісних поєднаних дисгормональних проліферативних захворювань органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози ґрунтується на мультифокальних впливах полікомпонентної терапії з багатовекторними універсальними антиестрогенними і антипроліферативними ефектами, що ліквідують стан відносної й абсолютної гіперестрогенії, зменшують локальне запалення в органах-мішенях, поліпшують або повністю відновлюють ієрархічні механізми гормональної регуляції менструального циклу, а також трофіку та рецепторний апарат органів-мішеней і щитоподібної залози.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування пацієнток з доброякісними поєднаними дисгормональними проліферативними захворюваннями органів репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози, що включає клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження і призначення лінестренолу (Оргаметрил), який **відрізняється** тим, що додатково досліджують рівень тиреотропного гормону гіпофіза в сироватці крові, визначають титр антитіл до тиропероксидази та проводять УЗД-дослідження щитоподібної залози і при виявленні субклінічного гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту доповнюють схему лікування призначенням препаратів Тазалок™, Епігалін Брест та левотироксину.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що лікування проводять протягом 6 місяців та призначають лінестренол (Оргаметрил) 10 мг/добу з 14 по 26 дні менструального циклу,

препарати Тазалок™ в режимі 60 крапель 2 рази/добу і Епігалін Брест 2 капсули 1 раз/добу, а також призначають впродовж 3-х місяців 50 мкг/добу левотироксин.

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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

---

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