

Винахід відноситься до медицини, переважно, до використання лікарських засобів для лікування розладів ендокринної системи, та може бути використаним у комплексному лікуванні гінекологічно-ендокринних захворювань в акушерській, гінекологічній та перинатологічній клініках.

З рівня техніки, що досліджений авторами, виявлена наявність взаємозв'язку між гіперандрогенією у жінок, інсулінорезистентністю, наступним розвитком гіперінсулінемії та надлишковою масою тіла, насамперед, з-поза порушень інсулінозалежної утилізації глюкози периферичними тканинами. Причому протягом останніх часів стало очевидним, що гонадотропіни гіпофізу є не єдиними регуляторами репродуктивної функції жінки, а решті гормонів і різним факторам росту належать провідні фізіологічні функції щодо діяльності яєчника, у т.ч. й інсуліну з інсуліноподібними факторами.

Найбільш близьким по кількості істотних ознак до винаходу, який заявляється, є спосіб корекції метаболічних порушень при інсулінорезистентності у жінок, що включає корекцію рівня глюкози метформіном [1]. Вплив метформіном у терапевтично сприйнятливій кількості дещо підвищує рівень утилізації глюкози тканинами, зменшує її продукцію печінкою та запобігає всмоктуванню тонким кишечником, а від того, стримує в деякій мірі інсулінову секрецію та виключає ризик розвитку гіпоглікемічного стану.

Тому разом із зниженням рівня глюкози в крові, використання відомого впливу може набути корисності у зниженні зайвої ваги тіла. Але рівень зниження інсулінорезистентності в цьому напрямі залишається замало ефективним, насамперед під час терапії гіперінсулінемії, як головного фактора інсулінорезистентності.

До причини, що стримує досягнення очікуваного результату належить обмеження чутливості інсулінових рецепторів до ендогенного інсуліну, особливо у жінок з полікістозом яєчників, а інколи є замало ефективною.

В основу винаходу поставлено задачу розробити такий спосіб корекції метаболічних порушень при інсулінорезистентності у жінок з синдромом полікістозних яєчників, який шляхом підвищення чутливості рецепторів до ендогенного інсуліну зменшує рівень інсулінорезистентності при використанні.

Означений технічний результат при здійсненні відомого способу корекції метаболічних порушень при інсулінорезистентності у жінок з синдромом полікістозних яєчників, що включає корекцію рівня глюкози метформіном, у відповідності з винаходом, додатково впливають на рівень глікемії та знижують інсулінову резистентність до ендогенного інсуліну з боку жирової тканини, скелетної мускулатури та печінки, як ключових ділянок інсулінової резистентності, за рахунок впливу авандієм, з поступовим збільшенням дози від 4 до 8 мг на день протягом курсу.

Метаболічні порушення при інсулінорезистентності корегують комплексним впливом авандію та метформіну. Найбільш оптимальною початковою дозою авандію є 4 мг на разовий прийом двічі на добу. Внаслідок різних, але взаємодоповнюючих механізмів дії, комбінована терапія авандієм з метформіном призводить до синергічного покращення глікемічного контролю у хворих з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією. Відповідно до механізму дії авандію, покращення глікемічного контролю супроводжується клінічно значущим зниженням рівня інсуліну в сироватці. При цьому також знижуються рівні метаболічних попередників інсуліну, які розглядаються як фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Ключовим наслідком лікування авандієм є також значне зниження рівня вільних жирних кислот.

Додатковий вплив авандієм знижує рівень глюкози в крові на метаболічному рівні, концентрацію циркулюючого інсуліну та вільних жирних кислот. Разом із цим, авандій дозволяє зберегти функцію β -клітин, заблокувати стимуляцію панкреатичної секреції інсуліну, не викликає гіпоглікемії. Зниження рівня глюкози в плазмі спостерігається вже з першого тижня терапії, а повний терапевтичний ефект - через 6-8 тижнів. За рахунок впливу авандієм покращують контроль за глікемією, завдяки підвищенню чутливості до ендогенного інсуліну ключових ділянок інсулінової резистентності (жирової тканини, скелетної мускулатури та печінки). В результаті підвищення чутливості тканин до інсуліну призначення авандію жінкам з синдромом полікістозних яєчників, а також з хронічною ановуляцією призводить до відновлення репродуктивної функції. При цьому інсулін чи інсуліноподібний фактор росту збільшують рівень стимульованого біосинтезу андрогенів в τ -клітинах яєчників, а гіперінсулінемія на яєчниковому рівні зумовлює стримування секреції при синдромі полікістозних яєчників, бо інсулін спроможний до стимуляції секреції андрогенів яєчниками жінок, які «резистентні» до нього. Найбільш оптимальна доза впливу запропонованим препаратом на тлі ендокринопатій сягає від 4 до 8 мг/день, за потребою посилення глікемічного контролю протягом курсу.

Додаткові переваги заявленого технічного рішення над прототипом полягають у підвищенні ефективності лікування гіперінсулінемії, як чинника гіперандрогенії, в можливості попередження деяких онкологічних захворювань, наприклад, раку ендометрію, молочних залоз тощо, як віддалених наслідків останніх, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та у відновленні овуляторних менструальних циклів.

Від того сукупність наданих ознак винаходу є суттєвою, бо має причинно-слідчий зв'язок з очікуваним технічним результатом. Крім того, наведені твердження інформують про те, що спосіб корекції метаболічних порушень при інсулінорезистентності у жінок з синдромом полікістозних яєчників, відповідає критерію винаходу «новизна», бо не впливає явним чином з рівня техніки, який був встановлений заявником, а відсутність в ньому еквівалентних засобів впливу на перетворення технічного результату з боку окремих ознак, що визнані суттєвими, дозволяє дійти до висновку про відповідність заявленого рішення задачі умові «винахідницький рівень».

Відомості, які підтверджують можливість здійснення способу корекції метаболічних порушень при інсулінорезистентності у жінок з синдромом полікістозних яєчників, з можливістю досягнення вищезазначеного технічного результату, полягають в наступному.

Спосіб корекції метаболічних порушень при інсулінорезистентності у жінок з синдромом полікістозних яєчників включає комбінований вплив метформіном і авандієм. При цьому корегують рівні глюкози, глікемії та знижують інсулінову резистентність до ендогенного інсуліну з боку жирової тканини, скелетної мускулатури та печінки, як ключових ділянок інсулінової резистентності, а дозу авандію поступово збільшують від 4 до 8 мг на день, за потребою посилення глікемічного контролю, протягом курсу, який становить 6-8 тижнів. Метформін призначають у дозі 500 мг 3 рази на добу на протязі 6 місяців. Клінічний ефект контролюють шляхом визначення

рівню інсуліну та проведенням тесту толерантності до глюкози. Лікування інсулінорезистентності проводять на тлі редуційної дієти, у відповідність з якою передбачають зниження загальної калорійності їжі до 2000 ккал на день, 52% з яких припадає на вуглеводи, 16% - на білки, 32% - на жири, причому насичені жири повинні складати не більш 1/3 загальної кількості жиру. Важливим компонентом дієти є обмеження гострої та солоної їжі, рідини. Доцільним є дотримання до розвантажувальних днів, причому голодування, у зв'язку з витратою білка у процесі глюконеогенезу, вважається зайвим. Підвищення фізичної активності є важливим компонентом не тільки для нормалізації маси тіла, але і для підвищення чутливості м'язової тканини до інсуліну. Спостереження за наданою схемою корекції метаболічних порушень дозволили встановити зменшення рівня інсулінорезистентності майже у 1,5 рази, внаслідок підвищення чутливості рецепторів до ендогенного інсуліну.

Приклад №1. Пацієнтка Г., 27 років, страждала на первинне безпліддя, надмірну вагу тіла, нерегулярні менструації та рост волосся в незвичних ділянках. ІМТ складав 34 кг/м^2 , рівень тестостерону у периферичній крові - 5,98, при нормі менш 5,00. Протягом 3 міс приймала метформін. Після підвищення чутливості рецепторів до інсуліну за рахунок впливу авандієм спостерігалось покращення самопочуття. Починали з 8 мг авандія на день і 500 мг метформіну, по 3 рази на добу. При цьому контролювали рівень інсуліну в сироватці крові та проводили глюкозотолерантне тестування. Перед лікуванням рівень інсуліну сягав $35,6 \text{ мкМЄ/мл}$, а на закінчення курсу - $24,3 \text{ мкМЄ/мл}$; тест толерантності до глюкози не виявив ніяких порушень. Самопочуття - задовільне. Вага тіла зменшилась на 8 кг. Рівень тестостерону досяг 4,56, вміст 17-КС у добовій сечі склав $32,4 \text{ мкмоль/доб}$.

Таким чином, після проведення клінічного випробування запропонованого способу лікування метаболічних порушень при інсулінорезистентності доведена можливість його використання в акушерській, гінекологічній та перинатологічній клініках. Заявлене рішення задачі у тому вигляді, який надається у незалежному пункті формули винаходу, підтверджує можливість його здійснення за допомогою вказаних у заявці чи відомих до дати пріоритету засобів. Спосіб, що втілює заявляємий винахід при здійсненні, забезпечує зменшення рівня інсулінорезистентності завдяки підвищенню чутливості рецепторів до ендогенного інсуліну.

Отже, розроблене рішення задачі відповідає умові «промислова придатність».

Література:

1. Мгалоблишвили Й.Б., Мгалоблишвили М.Б., Осидзе К.Р. и др. Разные формы поликистозных яичников и их ответ на лечение метформинном // Проблемы репродукции. - 2000. - №5. - С. 8-10.