



УКРАЇНА

(19) UA (11) 48757 (13) A

(51) B 6 A61K31/00, A61K47/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЮВЕНІЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ

1

2

(21) 2001128236

(22) 03 12 2001

(24) 15 08 2002

(46) 15 08 2002, Бюл. № 8, 2002 р.

(72) Паращук Юрій Степанович, Богдашкін Микола Григорович, Тучкіна Ірина Олександрівна

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування ювенільних маткових кровотеч, що включає призначення фармакологічних засобів у вигляді комбінованих естроген-гестагенних препаратів, який відрізняється тим, що призначають монофазний синтетичний препарат фемоден, при цьому дівчаткам з вагою 42-50

кг у віці 10-14 років при менструальному віці 1 місяць - 2 роки його призначають у дозі 2-3 драже на добу при профузній кровотечі, та 1-2 драже на добу при помірній кровотечі та неефективності симптоматичної терапії в разі рецидивної кровотечі, підліткам 15-18 років з вагою тіла 48-55 кг і вище призначають при профузній кровотечі 3-5 драже та менструальному віці 2 і більше 4 років при досягненні гемостазу дозу зменшують поступово на 0,5-1 драже на добу до 1 драже на добу та продовжують лікування в дозі 1 драже на добу до 21 доби в цілому, повторюючи курси лікування 2-3 рази

Винахід належить до медицини, а саме до гінекології та може бути використаний для лікування дисфункційних маткових кровотеч у підлітковому віці

В структурі гінекологічних захворювань у дівчат-підлітків ця патологія складає за даними різних авторів від 10 до 32,8% (Ю.А. Кругжов-Большова і осавт Патология полового развития девочек и девушек К. "Здоров'я", 1980 - 231 с., В.К. Ярославский, Ю.А. Гуркин Неотложная гинекология детей и подростков С.-П., 1997 - 223 с.) Перебіг ювенільних маткових кровотеч (ЮМК) нерідко супроводжується анемізацією організму, що й обумовлює важливість проблеми своєчасного лікування цього тяжкого порушення менструальної функції у пубертаті

Традиційними методами лікування ЮМК є хірургічний та консервативний (В.К. Ярославский, Ю.А. Гуркин Неотложная гинекология детей и подростков С.-П., 1997 - 223 с., Н.В. Кобозева, М.Н. Кузнецова, Ю.А. Туркин Гинекология детей и подростков Лен. Медицина 1988 - 295 с.)

Хірургічний метод (В.К. Ярославский, Ю.А. Гуркин Неотложная гинекология детей и подростков С.-П., 1997 - 223 с.) зупинки кровотечі полягає в тому, що з метою надання невідкладної гінекологічної допомоги при ЮМК проводиться вишкрібання порожнини матки на фоні загального знеболення

Недоліками цього методу являються висока

розповсюдженість ускладнень, пов'язана з хірургічним втручанням в організм дівчат-підлітків, що не народжували (запальні захворювання статевих системи, можливі травматичні ушкодження матки), ускладнення в процесі проведення операції і головно — цей метод може не дати стійкого гемостазу, тому що не впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникові взаємовідносини, які являються причиною ЮМК

Традиційним в дитячій та підлітковій гінекології є консервативний негормональний метод (Н.В. Кобозева, М.Н. Кузнецова, Ю.А. Туркин Гинекология детей и подростков Л. Медицина, 1988 - 295 с.)

Метод передбачає з метою нормалізації гомеостазу і зупинки кровотечі призначати вітаміни К, В₆, В₁₂ з фолієвою кислотою (В₁₂ по 100 - 200 мкг внутрішньом'язово через день 2 - 4 тижні, фолієва кислота до 0,01 - 0,03 до 2 - 3 разів на добу), вікасол — 3 - 5 мл 1% розчину внутрішньом'язово та у вигляді таблеток по 0,01 г 3 рази на добу 3 - 7 днів. При вторинних змінах у системі крові призначається амінокапронова кислота по 5 - 10 мл внутрішньом'язово 3 - 5 днів. Вводять також 10% розчин кальцію хлориду, призначають препарати котарніну хлориду по 0,05 г 2 - 3 рази на добу, прегнантол по 0,02 г 2 - 3 рази в день, пігулін або прегнантол по 0,3 мл внутрішньом'язово 2 - 3 рази на день на фоні кровотечі. Для зменшення кровотечі викорис-

(13) A

(11) 48757

(19) UA

товують флотерапію кропиву, калину, пастуш'ю сумку

Недоліками цього методу є те, що він має низьку ефективність (30 - 50%) і потребує багато часу при досягненні гемостазу, що кінче несприятливо при профузній кровотечі, коли необхідно досягти гемостаз якомога скоріше, щоб не допустити значної анемізації пацієнтки

В останні роки для лікування ЮМК використовується призначення гормональної терапії (В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. Неоперативная гинекология. С.-П., 1995, книга 1, 2-е издание, 223с.)

Метод передбачає призначення комбінованих естроген-гестагенних препаратів, що містять естрадіол у дозі 0,03 - 0,05мг (біокурін, рігевідон). Препарати призначають 3 - 4 рази на добу по 1 таблетці, далі всього 20 днів в залежності від загального стану хворої

Даний спосіб лікування ювенільних маткових кровотеч є найбільш близьким до того, що заявляється по технічній суті і результаті, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу

Недоліками цього методу є те, що при застосуванні препаратів, що містять 0,05мг етінілестрадіолу (біокурін) -нерідко відмічались ускладнення та побічні реакції у вигляді нудоти, блювоти. При застосуванні препарату з меншою дозою етініл - естрадіолу (рігевідон) ускладнення залишались але були менш вираженими. Крім того до складу рігевідону надходить у вигляді гестагенного компоненту левоноргестрел у дозі 0,15мг, яка є високою і також може обумовлювати вищезгадані ускладнення та побічні ефекти

Левоноргестрел, надходячи до групи гестагенів II покоління, має також значний андрогенний ефект, що також, поряд з його високою дозою у складі рігевідону, може обумовлювати значні побічні реакції при його застосуванні в підлітковому віці

Таким чином, важливими недоліками наведених існуючих способів лікування ЮМЕС є або низька ефективність, або високий ризик побічних реакцій та ускладнень

У зв'язку з вищевикладешш, в основу винаходу покладено задачу застосування способу лікування ЮМК з максимальною індивідуалізацією терапії ж з точки зору призначення ефективного препарату, так із урахуванням особливостей організму кожної пацієнтки з підбором дози на підставі оцінки вікових особливостей, маси тіла (аналізу ступеня фізичного та статевого дозрівання, менструального віку)

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування ЮМК, що включає призначення фармакологічних засобів, у вигляді комбінованих естроген-гестагенних препаратів, згідно з винаходом, призначають монофазний синтетичний препарат "Фемоден". При цьому дівчаткам з вагою 42 - 50кг в віці 10 - 14 років, при менструальному віці 1 місяць - 2 роки, призначають "Фемоден" у дозі 2 - 3 драже на добу при профузній кровотечі та 1 - 2 драже на добу при помірній кровотечі та неефективності симптоматичної терапії в разі рецидивуючої кровотечі

Підліткам 15 - 18 років з вагою тіла 46 - 55кг і

вище призначають при профузній кровотечі 3 - 5 драже "Фемодена" на добу. При цьому враховують, що менструальний вік 2 і більше років

Незалежно від ваги і віку після досягнення гемостазу дозу "Фемодена" знижують поступово на 0,5 - 1 драже на добу до 1 драже на добу та лікування продовжують в дозі 1 драже на добу на протязі 21 дня в цілому

З метою запобігання рецидивів кровотечі призначають 2 - 3 курси "Фемодену" по 21 дню

До складу "Фемодена" (календарна упаковка - 21 драже) входять 0,075мг гестодена та 0,03мг етінілестрадіолу в одній драже. Гестоден є гестагеном останнього покоління і поряд з позитивними його властивостями у складі препарату "Фемоден" знаходиться у дозі, яка вдвічі менша ніж доза гестагену -левоноргестрел, що входить до складу препарату - прототипу (Рігевідон). Крім того новий гестагеновий компонент гестоден має значно менший андрогенний ефект, ніж левоноргестрел, що також є позитивним для застосування у підлітковому віці, тому що знижує ускладнення та побічні ефекти

Відміною прототипу від способу, що заявляється є застосування нового комбінованого синтетичного естроген-гестагенного препарату "Фемоден", доза якого призначається з урахуванням ваги, біологічного та менструального віку пацієнтки

Даних про застосування "Фемодену" для лікування ЮМЕС в доступній заявникам науково-медичній і патентній інформації не виявлено

Спосіб лікування здійснюють таким чином

Під час обстеження хворої для постановки діагнозу ЮМК проводять комплексне клініко-лабораторне дослідження. Оцінюються скарги, дані анамнезу, клінічний перебіг патології, проводять гінекологічне, ультразвукове дослідження, вагіноскопію, кольпоцитологію, основні клінічні та біохімічні аналізи

Особливу увагу приділяють характеру фізичного та статевого розвитку - вимірюють вагу, зріст, аналізують кістковий вік, менструальний вік, складають статеву формулу

Враховуючи показання для застосування гормонотерапії, лікарський препарат "Фемоден" призначають дівчаткам-підліткам з ЮМК таким чином - з урахуванням ваги тіла, віку та менструального віку (кількість років від менархе до моменту обстеження), при цьому дівчатком з вагою 42 - 50кг в віці 10 - 14 років, при менструальному віці 1 місяць - 2 роки, призначають "Фемоден" у дозі 2 - 3 драже на добу при профузній кровотечі та 1 - 2 драже на добу при помірній кровотечі та неефективності симптоматичної терапії в разі рецидивуючої кровотечі

Підліткам 15 - 18 років з вагою тіла 46 - 55кг і вище призначають при профузній кровотечі 3 - 5 драже "Фемодена", у виключних випадках до 5 - 6 драже на добу. Такими випадками вважають ситуації коли профузна кровотеча у пацієнтки супроводжується анемією II-III ступеня і гемостаз треба досягнути якомога швидше. При цьому враховують, що менструальний вік 2 і більше років

Незалежно від ваги і віку після досягнення гемостазу дозу "Фемодена" знижують поступово на

0,5 - 1 драже на добу до 1 драже на добу та лікування продовжують в дозі 1 драже на добу на протязі 21 дня в цілому

3 метою запобігання рецидивів кровотечі призначають 2 - 3 курси "Фемодену" по 21 дню

При такому способі лікування гемостаз досягають на протязі 1 - 2 діб. Крім того, спостерігається знищення явищ анемізації хворих, нормалізація функціонального стану статеві системи

Приклад 1. Хвора Б, 14 років (історія хвороби №7844)

Скарги на помірну кровотечу зі статевих шляхів із змінами інтенсивності кровотечі від скудних до надмірних на протязі 30 днів. Менархе в 12 років. Менструації були 6 місяців регулярні, рясні, по 7-8 днів. Лікувалась амбулаторно в районній поліклініці, призначалась на протязі 3-х місяців симптоматична терапія - без стійкого гемостатичного ефекту

Об'єктивно: зріст 155см, вага 42кг. Статева формула: $A_2P_2Ma_3Me_2$. Менструальний вік 2 роки. Гінекологічний статус: розвиток зовнішніх та внутрішніх статевих органів відповідно віковим параметрам. Під час огляду маткова кровотеча (кров'янисті виділення ярко-червоного кольору в надмірній кількості).

Дані ультразвукового дослідження: матка з чіткими рівномірними контурами, структура міометрію не порушена, розміри 42 x 27 x 49мм, ендометрій гіперплазований М-ЕХО 20мм. Розміри яєчників збільшені, структура мультифолікулярна.

Рівень естрадіолу у сироватці крові 576,8пкг/мл, рівень прогестерону - 2,99нмоль/л.

Кістковий вік відповідає 15 - 16 рокам. В аналізі крові клінічному: гемоглобін 108г/л, лейкоцити $3,6 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ - 7мм/год. Показники системи згортання крові: протромбіновий індекс - 76,2%.

Діагноз: Ювенільна маткова кровотеча на фоні гіперестрогенії. Рецидивуюча течія. Постгеморагічна анемія І ступеня.

Призначено лікування з моменту госпіталізації на протязі 7 днів одержувала симптоматичну негормональну терапію (окситоцин, етамзілат, аскорутин, вікасол, віт. В₁, В₆, метілурацил) - без ефекту. У зв'язку з посиленням кровотечі та неефективності негормональної терапії, призначено лікування "Фемоденом". Доза 1 драже 2 рази на день, з урахуванням віку (14 років) та ваги пацієнтки (42кг). Гемостаз досягнуто наприкінці першої доби лікування. З 3-го дня прийняття препарату доза змен-

шена поступово до 1 драже на добу.

Приклад 2. Хвора В, 17 років (історія хвороби №9005). Скарги на рясні кров'янисті виділення із статевих шляхів на протязі 48 днів. Менархе 13 років, менструації встановились одразу, були із невеликими затримками, по 7 днів, безболісні, рясні.

Остання кровотеча виникла через 2 тижні після менструації. Раніше не обстежена, не лікувалась.

Об'єктивно: зріст 170см, вага 57кг. Статева формула: $Ma_3P_3Me_2$. Менструальний вік 4 роки.

Гінекологічний статус: морфогенез зовнішніх статевих органів не порушений. Гінекологічне дослідження - без особливостей, відповідно віковим параметрам.

На момент обстеження рясні кров'янисті виділення із статевих шляхів, червоного кольору.

Дані ультразвукового обстеження: матка з чіткими рівними контурами, акустичний малюнок міометрію не порушений.

Розміри 50 x 40 x 55мм, ендометрій помірно гіперплазований, М-ЕХО - 13мм, правий яєчник збільшений 36x28 мм із фолікулом 21мм, лівий яєчник збільшений - 40 x 31мм, мультифолікулярної структури.

Аналіз функціонального статусу яєчників, свідчить, що має місце помірна естрогенна насиченість організму (поверхневі клітини - 80%, проміжні - 20%, КШ - 35%).

В клінічному аналізі крові: Нв - 72г/л, лейкоцити - 7,14г/л, ШОЕ - 17мм/год. Показники системи згортання крові: протромбіновий індекс - 76,2% (норма - 80 - 105%), активований час рекальцифікації плазми АВР - 46 сек (норма 50 - 70сек), фібриноген Б - 2 умовні одиниці (норма - відсутній).

Діагноз: Ювенільна маткова кровотеча на помірному рівні естрогенної насиченості організму. Вторинна постгеморагічна анемія II ступеня тяжкості.

Призначено лікування: окситоцин, амінокапронова кислота, діцінон, аскорутин, вікасол, тардіферон, Фемоден. Препарат "Фемоден" призначався у дозі 3 драже на добу з урахуванням віку (17 років), менструального віку (4 роки), ваги (57кг) пацієнтки, при наявності вираженої анемізації та профузної кровотечі.

Гемостаз досягнуто на протязі двох діб. Після гемостазу доза "Фемодену" поступово була зменшена до 1 драже на добу.