



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49761 (13) A

(51) G A61P15/12, A61P5/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ СИСТЕМНИХ ПОРУШЕНЬ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

1

2

(21) 2002064566

(22) 04 08 2002

(24) 16 09 2002

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Дубоссарська Зінаїда Михайлівна, Дубоссарська Юліана Олександрівна

(73) ДУБОССАРСЬКА ЗІНАІДА МИХАЙЛІВНА, ДУБОССАРСЬКА ЮЛІАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

(57) Спосіб корекції системних порушень в перименопаузі, що включає вплив клімонормом як за-

собом замісної гормональної терапії, який відрізняється тим, що додатково здійснюють внутрішньом'язові ін'єкції прогестерону як індуктора монооксиду азоту у кількості 5 мг з поступовим нарощуванням дози до появи на межі 38°C пірогенного ефекту та моніторують плазмові концентрації нітриту й нітрату як стабільних продуктів окислення монооксиду азоту з подальшим коригуванням дозового режиму, при цьому тривалість впливу становить 10 днів у 6 місяців

Винахід відноситься до медицини, переважно до використання терапевтичних активних хімічних сполук або лікарських препаратів в комплексному лікуванні патологічного перебігу клімактерію, який супроводжується системними порушеннями в перименопаузі, переважно серцево-судинними, урогенітальними тощо, і може бути використаним в гнекологічній ендокринології, терапії та геронтології.

Наявність симптомів клімактеричного синдрому, внаслідок недостатності овариального естрадіолу, часто стає чинником призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ). З клінічного досвіду та наукових досліджень останніх часів випливає, що індивідуалізація терапевтичних заходів, завдяки ретельному коригуванню схем, форм використання і дозових режимів введення ЗГТ забезпечує найвищу ефективність результатів, позбавлення негативних реакцій з боку екстрагенітальних тканин, сприяє покращенню самопочуття, психологічного та емоційного станів [1].

Відомий спосіб корекції системних порушень в перименопаузі, що включає вплив клімонормом, як замісником гормональної терапії [2].

Вплив клімонормом підвищує рівень концентрації естрогенів, а від того, відновлює функціональний стан гормонозалежних тканин урогенітальної системи, стимулює механізми біологічного захисту нижніх відділів сечостатевої та ендокринної систем, інсулінний, вуглеводний та інші обміни, передбачає профілактику серцево-судинних захворювань.

Але стимуляція кардіопротекторної функції ор-

ганізму від проведення терапії у відомому вигляді не завжди ефективна.

Протягом тривалого часу також вважали, що основними свідченнями для призначення ЗГТ є симптоми клімактеричного синдрому від ранніх вазомоторних та емоційно-вегетативних синдромів до метаболічних проявів в пізній постменопаузі: остеопороз, атеросклероз, урогенітальні порушення, хвороба Альцгеймера тощо [3]. Проте, еволюція вищезазначених свідчень в останні часи зазнала суттєвих змін, у зв'язку з кореляцією естрогенових (б, в і г), прогестинних (А, Б) і андрогенових рецепторів до змін в органах і тканинах-мішенях статевих гормонів. Також існує зв'язок серцево-судинних захворювань жінок в період менопаузи з нестачею естрогенів, а ендокринні порушення, що характерні для цього періоду, визнані ініціаторами їхнього дефіциту [4].

В основу винаходу поставлено задачу розробити такий спосіб корекції системних порушень в перименопаузі, який шляхом індукування ендогенного моно-оксиду азоту підвищує кардіопротекторну функцію ЗГТ при використанні.

Поставлена задача вирішується тим, що у спосіб корекції системних порушень в перименопаузі, що містить вплив клімонормом, як засобом замісної гормональної терапії, особливістю полягає в тому, що, додатково здійснюють внутрішньом'язові ін'єкції прогестерону, як індуктором монооксиду азоту, у кількості 5мг, з поступовим нарощуванням дози, до появи на межі 38°C пірогенного ефекту, та моніторують плазменні концентрації нітриту й нітрату, як стабільних продуктів окислен-

(13) A

(11) 49761

(19) UA

ня монооксиду азоту, з подальшим коригуванням дозового режиму, при цьому тривалість впливу становить 10 днів у 6 місяців

Додатковий вплив пірогеналом, як індуктором ендогенного монооксиду азоту, по-перше, нормалізує діяльність серцево-судинної системи, статевого апарату та імунну функцію, а по-друге, підвищує стабільність останнього та чутливість до нього з боку зацікавлених тканин. Ендогенний монооксид азоту, що індукується нехопінергічними неадренергічними терміналами, посилює механізми нейром'язової передачі та корекції ендокринних порушень. За рахунок вироблення ендогенного монооксиду азоту разом з його метаболітами та відповідної стабілізації рівня останніх в організмі мотивується зростання овариального естрадіолу, який відгукує симптоми клімактеричного синдрому та стимулює чутливість зацікавлених тканин і рецепторів до статевих гормонів.

Оксид азоту відіграє важливу роль у функціонуванні багатьох систем організму, у тому числі судинної, нервової, репродуктивної, імунної, шлунково-кишкового тракту тощо. Жіночі статеві стероїдні гормони впливають на рівні монооксиду азоту в плазмі та набувають регулюючої функції під час експресії ізоензиму NOS. За рахунок обчайливої індукції монооксиду азоту досягають піку останнього саме в середині менструального циклу, відповідно з типом естрадіолу. Завдяки кардіопротекторній дії монооксиду азоту, підвищенню рівнів нітритів і нітратів після введення естрадіолу пояснюється ефективність ЗГТ.

Під впливом ЗГТ продукція монооксиду азоту в плазмі та його нітрозильних комплексів достовірно підвищуються. Зустрічна терапія медіатором біологічних функцій та активатором овариального естрадіолу виявляє понадсумарні кардіопротекторні властивості впливу, що зумовлені як стабільністю показників систолічного та діастолічного тисків крові, зниженням опору крові в артеріях матки при впливі клімонормом [3], так і благоприйняттю стану базального тону судин, стабілізацією реологічних параметрів крові, покращенням резистентності судинних стінок, метаболічного ацидозу, блокуванням агрегації її елементів тощо, при застосуванні пірогеналу.

Тож, під час корекції системних порушень в перименопаузі, на тлі вироблення ендогенного монооксиду азоту замісники гормональної терапії посилюють кардіопротекторну функцію за рахунок усунення механізмів ендокринних розладів, як факторів зниження рівня естрогенів.

Дозовий режим введення продуцента передбачає поступове збільшення концентрації ендогенного монооксиду з можливістю встановлення чутливості відповідальних рецепторів і систем до сприйняття впливу, індивідуалізації та остаточної оптимізації комплексної терапії з таким впливом ЗГТ, який компенсує дефіцит естрогенів, а саме продукцію овариального естрадіолу, що сприяє корекції системних порушень у жінок в перименопаузі.

Найбільш оптимальною початковою кількістю внутрішньом'язової ін'єкції пірогеналу є 5мкг. Це зумовлене критичною імовірністю виробки ендогенного монооксиду азоту, мірою реакції відпові-

дальних рецепторів і систем до впливу, прагненням запобігти пірогенності на перших терапевтичних фазах, отримати позитивне емоційне та психологічне відчуття жінки під час корекції системних порушень. Введення продуцента монооксиду азоту в ін'єктивній формі враховує наслідки можливих коагулятивних розладів, тромбозів, гіпертензії, гіперінсулінемії, запобігає головному біль тощо. Клінічний ефект контролюється за наявністю пірогенного ефекту. Тривалість впливу складає 10 днів у 6 місяців, що забезпечує найпродуктивнішу індукцію метаболітів монооксиду азоту в периферичній крові, зменшує утворення вільних радикалів у комплексах, відповідних за їх перенесення та ефективно корелює з клінічними поліпшеннями на тлі підвищення концентрації естрогенів. Запропонований дозовий режим пов'язується з можливістю довготривалого лікування та запобігає розвитку естрогендефіцитних станів. Проміжний контроль продукції метаболітів монооксиду азоту в периферичній крові при цьому відповідає вимогам індивідуалізації терапії, а відтак, забезпечує оптимізацію кардіопротекторної функції при комплексній ЗГТ.

Виходячи з даних тлумачень, можливо ствердити, що сукупність відокремлюючих ознак винаходу є істотною, бо має причинно-наслідковий зв'язок досягненням очікуваного технічного результату.

Відомості, які підтверджують можливість здійснення способу корекції системних порушень в перименопаузі з можливістю досягнення вищезазначеного технічного результату, полягають в наступному.

Системні порушення в перименопаузі корегують комплексним впливом клімонорму, як замісником гормональної терапії, та пірогеналом, як індуктором монооксиду азоту. Вплив пірогеналом здійснюють у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, у кількості 5мкг, з поступовим нарощуванням дози, до появи пірогенного ефекту близько 38°C. Поступове збільшення дози здійснюють при контролі рівнів продуктів окислення монооксиду азоту (нітриту й нітрату). Термін комплексного впливу сягає 10 днів у 6 місяців.

Приклад №7. Пацієнтка М., 53 роки, страждала патологічним перебігом клімактерії (індекс менопаузальності становив 27 балів). Протягом 6 міс приймала клімонорм. Після додаткового призначення внутрішньом'язових ін'єкцій пірогеналом, як індуктором монооксиду азоту спостерігалось покращення самопочуття. Починали з 5мкг, з поступовим нарощуванням дози. Щоденно, протягом 5 днів додавали по 5мкг препарату, пірогенний ефект не перевищував 38°C. При цьому контролювали рівні плазменних концентрацій нітриту й нітрату, як стабільних продуктів окислення монооксиду азоту. Після оптимізації концентрації останніх, дозування пірогеналу знижували по зворотній схемі, наприклад 5 – 10 – 15 – 20 – 25 – 20 – 15 – 10 – 5 – 5 (мкг). Курс лікування тривав 10 днів на протязі 6 міс. Перед лікуванням рівень NO_x становив 3,95мкг/мл, а на закінчення курсу – 8,98мкг/мл, концентрація NO₂ до лікування – 0,23мкг/мл, після лікування – 0,82мкг/мл. Тимчасове підвищення T°C пацієнткою було перенесено

добре Самопочуття - задовільне Менопаузальний індекс набував вагомого зниження Скарг на порушення діяльності серцево-судинної системи не зафіксовано

Таким чином, після проведення клінічного випробування запропонованого способу корекції системних порушень в перименопаузі доведена можливість його використання в акушерській, гінекологічній та перинатологічній клініках Заявлене рішення задачі у тому вигляді, який надається у незалежному пункті формули винаходу, підтверджена можливість його здійснення за допомогою вказаних у заявці чи відомих до дати пріоритету засобів Спосіб, що втілює заявляємий винахід при здійсненні, забезпечує підвищення кардіопротекторної функції в перименопаузі шля-

хом вироблення ендogenous монооксиду азоту при використанні

Джерела інформації

1 В.П. Сметник Заместительная гормонотерапия / Климактерий и постменопауза - 2000 - №3 - С.5 - 10

2 Представительство Shering в Украине Практическое применение заместителей гормональной терапии Киев, 1998 - 64с

3 Представительство Shering в Украине Эффективность и переносимость Климонорма, как препарата для ЗГТ Киев - 108с

4 Cionelli E, Ignarro IJ, Schonauer LM et al Steroid modulation of nitric Oxide release/ JGynecological Endocrinology - Vol 12 - Suppl 2, 1998, P 211 - 213

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71