



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 53437

(13) A

(51) 7 A61N5/00

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

(54) СПОСІБ СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ

1

2

(21) 2002054282

(22) 24 05 2002

(24) 15 01 2003

(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.

(72) Грищенко Валентин Іванович, Резников Вале-
рій Олексійович, МIRONENKO Марина Валентинівна

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ

УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб стимуляції овуляції, що включає тера-

певтичний комплекс лікарських засобів, адекват-
ний порушенню гіпоталамічно-гіпофізарно-яєчни-
кової осі, який відрізняється тим, що додатково
виконують внутрішньосудинне лазерне опромінен-
ня крові через стегнову вену, потужністю 2 мВт, з
експозицією 7 хвилин, на 5, 7, 9, 11, 13-й день ме-
нструального циклу під контролем ультразвуково-
го дослідження

Винахід відноситься до медицини, а саме до
гінекології і може бути використаним для стимуля-
ції овуляції.

Ановуляція - одна із найбільш частих причин
неплідності. Хронічна ановуляція - гетерогенна
група патологічних станів, яка характеризується
порушенням циклічних процесів в гіпоталамо-гіпо-
фізарно-яєчниковій системі. Більшість пацієнток з
ановуляцією мають низький чи нормальний рівень
лютеїнового гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого
гормону (ФСГ) та пролактину.

За останні роки досягнуто суттєвих успіхів в
питаннях одержання і використання різноманітних
індукторів овуляції.

Так, наприклад, відомий спосіб індукції овуля-
ції за допомогою кломіфену цитрату. Першим пока-
занням на вживання кломіфену цитрату є нормого-
надотропічна чи супролактинемічна ановуляція.
Жінки з аменореєю, які відповідають на прогесте-
роновий тест, є гарними кандидатами для ліку-
вання кломіфеном (Precis V). Найновіші досягнення
в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів -
2000 - С 448 - 450).

Кломіфену цитрат - це антиестроген з деякою
агоністичною активністю, який зв'язується з естро-
генними рецепторами гіпоталамусу і стимулює
підвищення пульсації ГнРГ, таким чином стиму-
люючи секрецію гіпофізарного ФСГ та ЛГ.

Лікування починають з дози 50 мг в день, 5
днів, з першого дня після спонтанного чи виклика-
ного менструального циклу. Дозу підвищують на
50 мг, доки не одержать нормальний цикл з овуля-
цією. Неспроможність овуляції при вживанні 150 -
200 мг/день, протягом 5 днів свідчить про необхід-

ність зміни терапії.

Клінічний досвід вказує на те, що приблизно
75% жінок вагітніють, вживаючи кожендобово \leq
100 мг кломіфену цитрату в перебігу 5 днів під час
4 - 6 овуляторних циклів. Овуляцію перевіряють
базальною температурою тіла (БТТ), рівнем про-
гестерону сироватки чи сечовим рівнем ЛГ або
комбінаціями тестів. Адекватність функції жовтого
тіла підтверджують біопсією ендометрію. Незва-
жаючи на те, що кломіфен взагалі добре перено-
ситься, побічні ефекти можуть проявлятися в збі-
льшенні яєчників, гарячих приливах, головних
болях, тощо. Збільшується ризик багатоплідних
вагітностей. Частота вроджених аномалій та спон-
таних абортів не підвищується.

Відомо індуктування овуляції за допомогою
гонадотропнів. Незважаючи на те, що гонадотро-
піни спершу були показані тільки для лікування
гіпогонадотропного гіпогонадізму, при якому час-
тота вагітності була 80 - 90%, вони також показані
жінкам, в яких не нормалізувалась овуляція або які
не завагітніли після 6 курсів прийому кломіфену
цитрату. Гонадотропіни також вживаються для
лікування неясної неплідності.

Цикли, індуктовані гонадотропінами, повинні
контролюватися вимірюванням естрогенів сироват-
ки та ультразвуковим дослідженням росту фолі-
кулів. Трансвагінальна ультрасонографія додає
інформацію про кількість та розмір фолікулів. Го-
надотропіни призначають на 3 день циклу після
базальної ультрасонографії та оцінки рівня естра-
діолу з початкової дози 75 - 150 ОД/день протягом
3-х днів. Наступні режими визначають за реакцією

(13) A

(11) 53437

(19) UA

пацієнтки Трансвагінальну ультрасонографію починають, коли рівень естрадіолу сироватки крові наближається до 300 пг/мл і виконують кожні 1 - 3 дні, доки не наступить овуляція. Людський хоріонічний гонадотропін (5000 - 10000 МО) застосовують до підйому рівня ЛГ, коли основний фолікул досягне середнього діаметру 18 мм в асоціації з рівнем естрадіолу 250 - 300 пг/мл на зрілий фолікул. Вагітність, як правило, виникає після 4 - 6 курсів лікування. Нормалізації овуляції досягають в 90% випадках. Успіх індукції овуляції гонадотропінами залежить від етіології ановуляції. Жінки з гіпоталамічно-аменореєю мають сукупну частоту вагітності 91%, тоді як жінки з гіпоталамічно-гіпофізарною дисфункцією, які неспроможні завагітніти з кломіфен цитратом, мають частоту вагітності 40 - 60%. Частота абортів 25 - 30%. Ускладнення містять в собі багатоплідні гестації та яєчникову гіперстимуляцію (Precis V Найновіші досягнення в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів - 2000 - С 448 - 450).

Стимулюють овуляцію і за допомогою фолікулостимулюючого гормону, який рекомендують для поліпшення частоти вагітностей та зниження ризику гіперстимуляції у пацієнок з синдромом полікістозних яєчників, фізіологічне зрівнюючи ЛГ та ФСГ співвідношення. Призначення чистого ФСГ не ефективно впливає на частоту вагітностей та яєчникову гіперстимуляцію. Підвищується ризик спонтанних абортів (Precis V Найновіші досягнення в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів - 2000 - С 448 - 450).

Хоча гіпоталамічна відсутність менструації є єдиним схваленим показанням на вживання пульсуючого ГнРГ, його також успішно призначають для індукції овуляції та вагітності у жінок з іншими формами ановуляції. ГнРГ призначають з 190 - 120 хвилинним інтервалом підшкірно чи внутрішньовенно. Частота овуляцій при цьому досягає 55 - 60%. Пульсуючий ГнРГ викликає овуляцію в присутності високого рівня пролактину і у пацієнок з дефектом лютеїнової фази, стійким до іншого лікування. Нові підходи з вживанням попередньо аналогів ГнРГ ефективніше нормалізують відповідь гіпофізу на пульсуючий ГнРГ і поліпшують реакцію. Такий спосіб стимуляції овуляції часто призводить до багатоплідної вагітності (Precis V Найновіші досягнення в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів - 2000 - С 448 - 450).

У пацієнок з підвищеним рівнем пролактину лікування аналогами допаміну, 2,5 мг 2 - 3 рази на добу, сприяє до повернення циклічних менструацій та овуляції через 2 - 3 місяці. Овуляція нормалізується приблизно у 90% пацієнок, при цьому 80% із них вагітніють. Частота спонтанних абортів низька (Precis V Найновіші досягнення в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів - 2000 - С 448 - 450). Не висока частота багатоплідної вагітності. Вживання аналогів допаміну припиняється, як тільки вагітність встановлена.

Глюкокортикоїди призначають пацієнткам із високою продукцією андрогенів наднирниками, що в свою чергу призводить до порушення овуляції. Ці гормони затримують секрецію АКТГ та, відповідно, адреналових андрогенів. Додатково до адреналового ефекту, лікування глюкокортикоїдами

знижує секрецію андрогенів яєчниками. Щоб зробити супресію максимальною, преднізон, 5,0 - 7,5 мг, чи дексаметазон, 0,5 мг, призначають як єдину, чи розподілену дозу таким чином, щоб більшою частиною ліки вживались на ніч (Precis V Найновіші досягнення в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів - 2000 - С 448 - 450). Поєднання кломіфен глюкокортикоїдного лікування може поліпшити частоту овуляції, в тих випадках, коли тільки глюкокортикоїдне лікування чи лікування тільки кломіфеном не дають бажаного результату.

Аналоги гонадотропін - релізінг гормону були запропоновані до режимів індукції овуляції з вживанням гонадотропінів, чистого ФСГ чи пульсуючого ГнРГ. Режим, принаймні 2 - 3 тижні з щоденним використанням аналогів ГнРГ, є необхідним для затримання гонадотропінів гіпофізу, що, в свою чергу, призводить до затримання передчасних підйомів ЛГ та поліпшення розвитку фолікулів.

Ефективність стимуляції овуляції підвищують за рахунок індивідуального підбору терапевтичного комплексу лікарських засобів адекватного характеру порушень в гіпоталамічно-гіпофізарно-яєчниковій вісі (гіперпролактинемія, гіпоталамічна аменорея, гіпоталамічна дисфункція гіпофізу, гіперандрогенні стани) (Precis V Найновіші досягнення в акушерстві та гінекології - Бафало - Львів - 2000 - С 448 - 450).

Даний спосіб стимуляції овуляції є найбільш близьким до того, що заявляється по технічній суті та результаті, який може бути досягнутим, тому його обрано в якості прототипу.

Основним недоліком відомих аналогів, в тому числі і прототипа є швидка резистентність до комплексу препаратів та серйозні побічні ефекти, такі як яєчникова гіперстимуляція та багатоплідні гестації.

У зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення ефективності стимуляції овуляції шляхом профілактики ускладнень та розширення арсеналу засобів, які можуть бути для цього застосовані.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі стимуляції овуляції, що включає терапевтичний комплекс лікарських засобів адекватний порушенню гіпоталамічно-гіпофізарно-яєчниковій вісі, згідно з винаходом, додатково виконують внутрішньосудинне лазерне опромінення крові через *v. vena cava*, потужністю 2 мВт, з експозицією 7 хвилин, на 5, 7, 9, 11, 13-й день менструального циклу під контролем УЗД.

Додаткове призначення внутрішньосудинного лазерного опромінення дає змогу не тільки профілактики ускладнень яєчникової гіперстимуляції та багатоплідної вагітності, а й, зменшуючи лікарське навантаження, профілактики резистентності до нього.

Спосіб виконують наступним чином:

1. Обробляють шкіру дворазово розчином 76% спирту в області проєкції *v. vena cava*.

2. Після опрацювання шкіри голкою Дюфо виконують пункцію однойменної вени.

3. В *v. vena cava* через голку Дюфо вводять стерильний світловід, після чого голку витягують.

4. Вільний кінець світловода підключають до ла-

зера АЛОУ-2

5 Апарат вмикають з наступним програмуванням часу експозиції і потужності світлового потоку Час експозиції 7 хвилин, потужність світлового потоку - 2мвт

6 Після завершення процедури світловід вилучають і стерилізують

Опромінення проводять на 5, 7, 9, 11, 13-й день менструального циклу Контроль за дозріванням фолікула проводять за допомогою апарата УЗД

Спосіб ілюструють наступні приклади

Мед карта №1 Хвора Т, рік народження - 1973, амбулаторна карта №730 ЦПС Шлюб 6 років, пологи 1 в 1-му шлюбі, абортів немає, ерозії шейки матки немає, запалення придатків немає, ГСГ від 18 09 2001 труби проходні, є спайки Менструальна функція із 13 років, по 5 днів, через 28 днів, регулярні, безболісні, помірні БТ - недостатність 2-ої фази

Status Genetalis Зовнішні статеві органи розвинути звичайно, рослинність по жіночому типу Великі губи прикривають малі Клітор розвинутий N Шийка матки циліндричної форми без дефекту епітелію Зев закритий Тіло матки Batefc, розміри N Придатки зліва N, справа N Параметри вільні Виділення білі, помірні

Дані досліджень

Дата	17 09	21 09	01 10
Д ц	7 д ц	11 д ц	21 д ц
ФСГ	N		
ЛГ		N	
Естрогени	N		
Прогестерон			↓
Пропактин			N
Тестостерон			N
Кортизол			
ТТГ	N		
Т3	N		
Т4	N		
ПССГ			
А/т до апероксидази			
Т-лімф (help/supres)			
В-лімфоцити			
Ig			
Ig			
Ig			
Вагітність			

ТКСЦС від 03 07 2001 - негативне

ЗППП Досліджуваний матеріал (ПЦР-діagnostика) Хламідіоз, трихомоніаз, гонорея, мікоплазма, гарнерельоз, уреплазма, ВПГ - негативно
Діагноз Безплідність II, ендокринна

31 01 2002 - 09 02 2002 - в/в лазерна стимуляція через стегнову вену №5 по 7хв

09 02 2002 - виконано дослідження УЗД (13-й день циклу), F_D = 22мм

Мед карта №2

Мед карта №2 Хвора Б, рік народження - 1974, амбулаторна карта №707 ЦПС Шлюб 4 роки, пологи немає, абортів 1 - спонтанний в терміні 10 тижнів, ерозії шейки матки немає, запалення придатків с 1996, ГСГ від 20 09 01, права труба проходна з обмеженням, ліва проходна до амп відділу Менструальна функція регулярні, помірні БТ - недостатність 2-ої фази

Status Genetalis Зовнішні статеві органи розвинути звичайно, рослинність по жіночому типу Великі губи прикривають малі Клітор розвинутий N Шийка матки циліндричної форми без дефекту епітелію Зев закритий Тіло матки Auteflexio, розміри N Придатки зліва N, справа N Параметри вільні Виділення білі, помірні

Дані досліджень

Дата	28 09	02 10	12 10
Д ц	7 д ц	11 д ц	21 д ц
ФСГ	підвищ		
ЛГ		N	
Естрогени			
Прогестерон			↓
Пропактин			N
Тестостерон			N
Кортизол			
ТТГ	N		
Т3	N		
Т4	N		
ПССГ			
А/т до апероксидази			
Т-лімф (help/supres)			
В-лімфоцити			
Ig			
Ig			
Ig			
Вагітність			

ТКСЦС від 31 02 - негативне

ЗППП Досліджуваний матеріал (ПЦР-діagnostика) Хламідіоз, трихомоніаз, гонорея, мікоплазма, гарнерельоз, уреплазма, ВПГ - негативно
Діагноз Безплідність II, ендокринна

21 01 2002 - 28 01 2002 - в/в лазерна стимуляція через стегнову вену №5 по 7хв

29 01 2002 - проведена внутрішньоматкова ІСМ, УЗД (13-й день циклу), F_D = 2мм

Спосіб, що заявляється показав себе ефективним в стимуляції овуляції та нешкідливим