



УКРАЇНА

(19) UA (11) 37738 (13) A

(51) 7 A61K31/138

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ГЕСТАГЕННОЇ ТЕРАПІЇ ТА КОНТРАЦЕПЦІЇ

(21) 2000042037

(22) 10.04.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Чайка Володимир Кирилович, Кващенко Валентина Павлівна, Адамова Галина Марківна, Самарина Ірина Віталіївна, Ласачко Світлана Анатоліївна

(73) Чайка Володимир Кирилович, Кващенко Валентина Павлівна, Адамова Галина Марківна, Са-

марина Ірина Віталіївна, Ласачко Світлана Анатоліївна

(57) 1. Спосіб профілактики та лікування ускладнень гестагенної терапії та контрацепції, що включає пероральний прийом нестероїдного лікувального засобу, який **відрізняється** тим, що як нестероїдний лікувальний засіб приймають антиестрогенний препарат по 10 мг 1-2 рази на день протягом 2-5 днів.2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як антиестрогенний використовують препарат, вибраний з тамоксифену та тореміфену.

Винахід належить до галузі медицини, точніше - до гінекології, він може знайти застосування в гінекологічних клініках та відділеннях планування сім'ї.

Зниження числа небажаних вагітностей, абортів та захворювань, які передаються статевим шляхом, тобто покращання репродуктивного та сексуального здоров'я, неможливо без застосування ефективної та безпечної контрацепції. Мільйони здорових жінок в усьому світі протягом останніх 30 років застосовують гормональні контрацептиви. Найзручнішим в застосуванні є ін'єкційні контрацептиви. Ін'єкційний метод контрацепції застосовують більше 18 мільйонів жінок у світі. До складу цих контрацептивів входять гестагени пролонгованої дії - депо медроксипрогестерону ацетату (див. [^] P.D. Blumental, N. McIntosh. Краткое руководство по репродуктивному здоровью и контрацепции. - USA, ML, Baltimor: INPIEGO, 1998, р. 404).

Медроксипрогестерон запобігає овуляції внаслідок пригнічення секреції гонадотропних гормонів. Окрім того, він подавляє процеси, які готують ендометрій до імплантації заплідненої яйцеклітини, загущують цервікальний слиз, перешкоджаючи просуванню сперматозоїдів. Медроксипрогестерон зменшує менструальний біль, знижує ризик розвитку доброякісних пухлин, кіст молочної залози, раку яєчників та ендометрію, вазомоторних реакцій у жінок під час менопаузи. Призначають медроксипрогестерон для контрацепції, а також для лікування ендометріозу, фіброміом, патологічного клімаксу. Створено багаточисленні лікувальні препарати, до складу яких входить медроксипрогес-

терон (Депо-Провера, Провера, Фарлутал, МПА та ін.). Широко застосовують для контрацепції та терапії та інші гестагенні препарати на основі ліво-норгестрелу (Оврет, екслютон, мікропор та ін.). Ці препарати є зручними в застосуванні, особливо ін'єкційні засоби пролонгованої дії (Депо-Провера): 50 мг препарату вводять 1 раз на тиждень, 150 мг - на 3 місяці. Однак прийом гестагенів може викликати ускладнення: алергічні реакції, тромбоемболію, безсоння, сонливість, нервозність, головний біль, нудоту, аменорею, порушення менструального циклу, депресію, прибавку маси тіла, зниження лібідо (див.: Бороян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. - М.: Мед. информ. агенство, 1997. - С. 66). Найбільше заважають пацієнткам, які приймають гестагени, безладні маткові кровотечі, що не дозволяють скористатись контрацептивним ефектом цих препаратів.

Відомий спосіб профілактики та лікування ускладнень гестагенної терапії та контрацепції, зокрема безладних маткових кровотеч, який включає прийом препаратів на основі естрогенів, наприклад 0,1 мг етинілестрадіолу в період з 7 по 21 день менструального циклу (див.: Мануилова И.А. Современные контрацептивные средства. - М.: Медицина, 1983. - С. 79). Прийом естрогенів усуває маткові кровотечі, але може виникнути синдром відмінення естрогенів, що проявляється в маткових кровотечах або аменореї. Недоліком лікування естрогенами є також атрофія ендометрію, ризик розвитку раку молочної залози та раку ендометрію (див.: Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1997. - С.Б. 697-698, В. 193).

(19) UA (11) 37738 (13) A

Відомий також спосіб профілактики та лікування ускладнень гестаційної терапії та контрацепції, який включає прийом комбінованих гормональних препаратів на основі гестагенів та естрогенів протягом 1-2 менструальних циклів (див.: Роберт А. Хэтчер и др. Руководство по контрацепции: Русское международное издание. - USA, NY: Briding the Gap Comm., Inc., 1994, p. 332). Застосування комбінованих гормональних препаратів, до складу яких входять етеніл-естрадіол та один з гестагенів, як то дезогестрел (препарат має назву марвелон), гестоден (фемоден), лівоноргестрел (овідон) та ін., усуває ускладнення, спричинені "чистими естрогенами", однак паралельно підсилює ускладнення гестагенної контрацепції та терапії, оскільки концентрація гестагенів у крові при цьому підвищується (див.: Репродуктивное здоровье. Руководство для врачей / Под ред. Б.М. Ворника. - К.: ИЦ "Семья", 1999. - С. 31).

Відомий найближчий до способу за винаходом є спосіб профілактики та лікування ускладнень гестагенної терапії та контрацепції, який включає пероральний прийом нестероїдного (негормонального) протизапального засобу, наприклад ібупрофену, по 800 мг 3 рази на день протягом 5 днів (див.: Руководство по контрацепции / Под ред. И.Б. Вовк, Н.Н. Низовой. - К.: Блиц-Принт, 1998. - С. 80).

Ібупрофен проявляє протизапальну, анальгезуючу та помірну жарознижуючу активність. За силою дії поступається аналогам (індометацину, ортофену), але пацієнти його краще переносять. Ібупрофен активно запобігає та усуває ускладнення гестагенної терапії та контрацепції згідно з відомим способом за умови прийому високих доз препарату (2400 мг на добу). За сучасними науковими дослідженнями кровоспинна та протизапальна дія ібупрофену основана на зменшенні здатності до проникнення стінок капілярів, стабілізації лізосом, перешкоджанні пошкоджувальній дії протеолітичних ферментів. В механізмі анальгезуючої дії ібупрофену суттєву роль відіграє його дія на біосинтез простагландинів як інгібітора (зниження чутливості больових нервових рецепторів. На відміну від застосовуваних згідно вищеописаним відомим способом профілактики та лікування засобів дія ібупрофену не супроводжується притаманними стероїдам ускладненнями (кровотечами, аменореєю, збільшенням маси тіла, депресіями і т. ін.).

Однак недоліком відомого способу (прототипу) являється протипоказання застосування його при захворюваннях: виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, виразковому коліті, гастритах, ентеритах, колітах, гепатиті та цирозі печінки, ураженнях нирок (див.: Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: Медицина, 1993. - С. 214), оскільки препарат проявляє подразнюючу та токсичну дію на тканини організму.

В основу винаходу поставлено задачу в способі лікування та профілактики ускладнень гестагенної терапії та контрацепції шляхом короткотривалого застосування малих доз нестероїдного антиестрогенного препарату забезпечити нормалізацію гормонального статусу організму та цим запустити механізм нетоксичного усунення ускладнень.

Поставлену задачу вирішують тим, що у відомому способі профілактики та лікування ускладнень гестагенної терапії та контрацепції, який включає прийом нестероїдного лікувального засобу, в якості останнього приймають антиестрогенний препарат по 10 мг 1-2 рази на день протягом 2-5 днів.

Іншою відмінністю способу, який заявляється, є те, що як естрогенний застосовують препарат, обраний з тамоксифену і ториміфену.

Між сукупністю ознак винаходу та досягнутим технічним результатом існує причинно-наслідковий зв'язок.

Механізм контрацептивної дії гестагенів проявляється в загущенні цервікального слизу, що перешкоджає пересуванню сперматозоїдів; зміні ендометрію, утруднюючи імплантацію заплідненого яйця; уповільненні руху сперматозоїдів вздовж фалопієвих труб; пригніченні овуляції (діють як інгібітори на процеси в гіпоталамо-гіпофізарній системі) (див.: Руководство по планированию семьи / Под ред. И.Б. Вовк, Н.Н. Низовой. - К.: Блиц-Принт, 1998. - С. 75).

Гестагени ефективно застосовують в терапії, наприклад, ендометріозу, доброякісних пухлин (фіброміом) та ін. В разі ендометріозу, зокрема в лютеїновій фазі, підвищується рівень естрадіолу та знижується рівень прогестерону. Ця ситуація створює сприятливий фон для розвитку ендометрію поза місцями його звичайної локалізації (див.: Борисенко В.О. Гормональний гомеостаз та імунний статус хворих на ендометріоз при застосуванні реабілітаційних заходів // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1995. - № 6. - С. 52). Діючи через естрогеніндуційовані прогестеронові ядерні рецептори, гестагени при лікуванні ними ендометріозу підвищують рівень естрогенів. Міома матки розвивається в умовах стійкої гіперестрогенії за рахунок зниження продукування прогестерону. Терапія гестагенами гальмує розростання ендометрію за рахунок нормалізації гормонального статусу (див.: Сімрок В.В. Сучасні уявлення про поєднану доброякісну патологію матки // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1998. - № 3. - С. 99). Всі гестагени, окрім того, незалежно від їхньої хімічної структури призводять до трансформації (секреторного перетворення) проліферативного ендометрію.

Окрім прогестеронових рецепторів, гестагени можуть частково поєднуватись з глюкокортикоїдними, мінералокортикоїдними, естрогенними та андрогенними рецепторами. Цим пояснюється поява додаткових часткових ефектів. Необхідна доза гестагенів залежить від числа прогестеронових рецепторів. Тому велика кількість рецепторів потребує високих доз гестагенів. Високі дози гестагенів за рахунок антигестагенного ефекту зменшують утворення своїх же власних рецепторів. Очевидно, що саме ці механізми дії обумовлюють ускладнення гестагенної терапії та контрацепції, що проявляється порушеннями менструального циклу, безладними матковими кровотечами, аменореєю, депресіями, головним болем, нудотою, безсонням і т. ін. В разі закінчення лікування гестагенами виникає синдром відмінення препарату - маткова кровотеча, аменорея.

Оскільки лікування гестагенних ускладнень за допомогою естрогенів або комбінованих гормона-

льних препаратів, до складу яких входять естрогени та гестагени, створюючи додаткове гормональне навантаження на жіночий організм, загрожує новим ускладненням, нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, ібупрофен) викликають патологічні зміни слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, постала задача розробити такий ефективний спосіб профілактики та лікування ускладнень гестагенної терапії та концентрації, згідно з яким застосовувались би нестероїдні препарати, які б не впливали на організм пацієнтки.

Оскільки появу ускладнень гестагенної терапії та контрацепції пов'язують, зокрема, з антиестрогенною активністю гестагенів, то застосування нестероїдних антиестрогенів для лікування цих ускладнень здається неочікуваним і нелогічним, на відміну від відомого способу лікування гестагенних ускладнень естрогенами (див.: Мануилова І.А. Современные контрацептивные средства. - М.: Медицина, 1983. - С. 79). Антиестрогени повинні б підсилити ускладнення гестагенної терапії та контрацепції. Та досвід показав зворотне: антиестрогени - дозою 10 мг 1-2 рази на день протягом 2-5 днів цілком, без небажаних побічних ефектів запобігають або знімають ускладнення гестагенної терапії та контрацепції. Точний механізм дії антиестрогенів невідомий (див.: Інструкцію до препарату тамоксифен). Та тамоксифен і декілька його метаболітів конкурують з естрадіолом за місця поєднання з цитоплазматичними рецепторами естрогену в тканинах матки, піхви, молочної залози, переднього гіпофізу та пухлин, що містять високі концентрації рецепторів естрогену. Шляхом поєднання з рецепторами естрогену антиестрогени запобігають стимулюючій дії естрогену на синтез нуклеїнових кислот, що сприяє обмеженню процесу розростання пухлини. Саме цей механізм обумовив протиракове застосування антиестрогенів в поєднанні з гестагенами (див.: Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993. - Т. 2. - С. 548). Традиційно застосовують високі дози антиестрогенів протягом тривалого періоду часу. Так, тореміфен призначають до 240 мг на 1 прийом (див.: Там же, с. 550), а тамоксифен - по 20-40 мг 2 рази на день протягом 2-3 років (див.: Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. - М.: АстраФармСервис, 1997. - С.Б. 697-698, В. 152).

Можливо, що короточасна дія малих доз антиестрогенів (згідно з винаходом, застосовують 10 мг 1-2 рази на день 2-5 днів) в умовах дефіциту в організмі естрогенів, викликаних тривалим прийомом гестагенів, проявляє помірний естрогенний ефект. Синтез в організмі естрогенів запускає механізм зворотного зв'язку. Антиестрогенні препарати, поєднуючись зі специфічними рецепторами, чутливими до естрогенів, у відповідних, старанно вибраних дозах та режимах блокують їхню дію і, тим самим, не тільки зменшують ступінь їхньої біологічної активності, але і сприяють, хоча б частково, механізмом зворотного зв'язку змінам в синтезі та секції гонадотропінів аденогіпофізом. При цьому відбувається нормалізація гормонального статусу організму, що призводить до запобігання або усунення ускладнень гестагенної терапії та контрацепції без токсичної дії на організм. Запропоновані, згідно з винаходом, препарати є несте-

роїдними, отже, не створюють додаткового гормонального навантаження на організм. Окрім того, вони не подразнюють слизові оболонки шлунково-кишкового тракту, не мають токсичного впливу на нирки, що обумовлено їхнім хімічним складом та малими дозами прийому протягом короткого терміну. Ці дози (10 мг) та режими (1-2 рази в день протягом 2-5 днів) підібрані дослідним шляхом. Нижчі дози та коротші терміни не мають потрібного терапевтичного впливу на організм, а вищі - викликають механізм, що має протилежну очікуваній дію на організм. Препарати тамоксифен і тореміфен застосовували для лікування ускладнень гестагенної терапії у жінок з ендометріозом та фіброміомами та у 30 жінок - ускладнень гестагенної контрацепції. З метою профілактики ускладнень гестагенної терапії та контрацепції 9 жінок приймали тамоксифен і 7 - тореміфен. Лікування було успішним і не мало ускладнень у 74 жінок. Двом пацієнткам прийом препаратів відмінили через алергію.

Спосіб за винаходом здійснюють таким чином.

В разі появи ускладнень гестагенної терапії та контрацепції за допомогою препаратів на основі медроксипрогестерону ацетату, лівоноргестролу, лінестренолу, норетиндрону, норгестрелу у вигляді порушень менструального циклу, маткових кровотеч, головного болю, депресії, безсоння і т. ін. пацієнтці призначають прийом таблеток тамоксифену дозою по 10 мг (запивати водою) 1-2 рази на день (вранці чи вранці та вечері) протягом 2-5 днів. З метою профілактики ускладнень гестагенної терапії та контрацепції прийом антиестрогенних препаратів призначають одночасно з прийомом гестагенів в тих самих дозах та режимах, що і при лікуванні ускладнень. Виробляють препарат тамоксифен фармацевтичні фірми Hexal (Німеччина), Lachema (Чехія), Leiras (Фінляндія), Mir Pharmaceutical (США) та ін. Препарат тореміфен під торговою маркою Fareston випускає фінська фірма Orion Pharma Int.

Конкретні приклади здійснення способу, що заявляється

Приклад 1. Пацієнтка М., 24 років, здорова, має 1 пологи та 2 медичних абортів. Звернулася до відділення планування сім'ї з проханням добрати придатний для неї метод контрацепції. Пацієнтці М. рекомендовано ін'єкційний пролонгований гестагенний контрацептив на основі лідроксипрогестерону ацетату препарат Депо-Провера (Pharmacia Upjohn, США) в дозі 150 мг 1 раз на 90 днів. Через 40 днів після першої ін'єкції пацієнтка звернулася до відділення планування сім'ї зі скаргами на кров'янисті виділення з матки.

Дослідження стану піхви показали норму. Діагноз: порушення менструального циклу, спричинені прийомом гестагенного контрацептиву Депо-Провера.

Пацієнтці рекомендовано лікування ускладнень гестагенної контрацепції згідно зі способом-прототипом: прийом таблеток ібупрофену (Мосхімфармпрепарати, Росія) по 800 мг 3 рази на день протягом 5 днів. Після дводенного лікування ібупрофеном пацієнтка від нього відмовилась через сильний біль у шлунку, викликаний цим препаратом. Тоді пацієнтці М. рекомендували лікування антиестрогеном згідно зі способом за винаходом:

прийом препарату тамоксифен виробництва фірми Lachema (Чехія) по 10 мг 2 рази на день протягом 2 днів. Біль у шлунку та кровомазання припинились через 2 дні. Протягом наступних 2 років пацієнтка приймала контрацептив Депо-Провера (1 ін'єкцію в 150 мг кожні 90 днів) без будь-яких ускладнень.

Приклад 2. Пацієнтка П., 31 року, має 1 полопу та 3 медичних аборти. Соматичний анамнез не обтяжений. Хворіє на хронічний двосторонній аднексит та зовнішньо-внутрішній ендометріоз. Звернулася до відділення планування сім'ї з проханням добрати найбільш придатний для неї метод контрацепції та лікування. Пацієнтці П. запропонували гестаційний препарат типу "міні-пілі" оврет (Wyeth-Lederle, США) з метою контрацепції та терапії ендометріозу по 0,0075 мг 1 раз на день в один і той же час перорально в безперервному режимі. Через 3 місяці лікування та контрацепції пацієнтка П. звернулася до відділення планування сім'ї зі скаргами на сильні, тривалі кров'яністі виділення протягом 14 днів та часті напади сильного головного болю. Результати огляду та дослідження піхви патології не показали. Діагноз: порушення менструального циклу - гіперполіменорея, спричинена прийомом гестагенного контрацептиву оврет, зовнішньо-внутрішній аднексит у стадії ремісії. Пацієнтці П. рекомендовано лікування ускладнень гестаційної терапії та контрацепції згідно зі способом, що заявляється. Запропоновано прийом антиестрогенного препарату тореміфену (Orion Pharma Int., Фінляндія) по 10 мг 2 рази на день (вранці та ввечері) протягом 3-х днів без переривання курсу прийому препарату оврет. Після три-

денного лікування кров'яністі виділення та головний біль припинились. Пацієнтці П. рекомендовано прийом оврету протягом 6 місяців з наступним консультуванням у відділенні планування сім'ї. Через 6 місяців обстеження стану пацієнтки П. показали: кровомазання та кровотечі, напади головного болю більше не повторювались, вагітності не було, менструальний цикл без порушень. Згідно з ультразвуковим дослідженням осередки ендометріозу зменшились.

Самопочуття нормальне. Пацієнтці П. рекомендовано продовжити прийом оврету ще 6 місяців.

Приклад 3. Пацієнтка В., 38 років, має 1 полопу, 4 медичних аборта, фіброміому матки на 6-7 тижнів. Соматичний анамнез не обтяжений. Звернулася до відділення планування сім'ї з приводу лікування та добору методу контрацепції. Пацієнтці В. з метою контрацепції та лікування призначено препарат ексклютон на основі лінестренолу (Organon, Росія). Оскільки існує небезпека ускладнень після прийому гестагенів у вигляді маткових кровотеч (прийом гестагенів + наявність фіброміоми), в профілактичних цілях паралельно з ексклютоном призначено тамоксифен по 10 мг 1 раз на день протягом 5 днів. Прийом ексклютону пацієнтка В. продовжила до 6 місяців. Контрольний огляд гінеколога у відділенні планування сім'ї через 6 місяців прийому гестагену з п'ятиденним профілактичним лікуванням тамоксифеном показав: вагітності та порушень менструального циклу не було, місячні виділення за об'ємом нормальні, фіброміома не збільшилась. Пацієнтці В. рекомендовано приймати гестаген (ексклютон) ще 6 місяців.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
