



УКРАЇНА

(19) UA (11) 19577 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 31/00  
A61K 33/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ КОРЕГУВАННЯ ГОРМОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ПІСЛЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ У ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНИМИ ДИСГОРМОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ**

1

(21) u200607691

(22) 10.07.2006

(24) 15.12.2006

(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Квашенко Валентина Павлівна, Ласачко Світлана Анатоліївна, Ханча Галина Миколаївна

(73) ДОНЕЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) 1. Спосіб корегування гормональних порушень після гістеректомії у жінок з доброякісними дисгормональними захворюваннями молочної залози шляхом призначення післяопераційного курсу замісної гормональної терапії на третю добу після операції, який **відрізняється** тим, що замісну гормональну терапію проводять впродовж 3 умовних циклів по 28 днів кожний, використовуючи препарат на основі тиболону перорально по 2,5 мг на добу, та трансдермальний 1%-ний гестагенний гель, який наносять по 2,5 г на кожну молочну залозу 1 раз на добу, додатково призначають в пер-

2

ші три доби після операції 1 раз на добу впродовж 90-180 хвилин внутрішньовенне крапельне введення препарату на основі пентоксифіліну, розчинивши 100 мг його в 250 мл 0,9%-ного водного розчину натрію хлориду, з подальшим переходом на пероральний прийом таблеток цього препарату по 100 мг після їжі тричі на день впродовж 30 днів, на 4-у добу після операції призначають препарат на основі есцину по 40 мг тричі на день впродовж 10 днів з подальшим прийомом по 20 мг тричі на день впродовж 20 днів, рослинний екстракт гірко білоба по 40 мг тричі на день після їжі впродовж 30 днів.

2. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що курс прийому препарату на основі есцину повторюють двічі на рік з інтервалом в 5 місяців впродовж 5 років.

3. Спосіб за п.1, який **відрізняється** тим, що курс прийому рослинного екстракту гірко білоба повторюють 1 раз на рік впродовж 5 років.

Корисна модель належить до медицини, точніше, до гінекології, і може бути використана в лікуванні гормональних порушень після гістеректомії (ГЕ) у жінок з доброякісними дисгормональними захворюваннями молочної залози (ДДЗМЗ).

Протягом останніх 50 років постійно збільшується число ГЕ - видалення матки (без видалення яєчників), і в теперішній час ця операція є одним з найчастіше виконуваних оперативних втручань не тільки в гінекології, але і в загальній хірургії. Більше 20% жінок віком старше 18 років в Україні перенесли ГЕ. У прооперованих жінок репродуктивного віку розвивається синдром хірургічної менопаузи. Це зумовлює швидкий розвиток кліматеричних розладів. У жінок з ДДЗМЗ після операції ГЕ відбувається прискорений розвиток цього захворювання через дисгормональний розлад. Принципові особливості патогенезу ДДЗМЗ і клінічного перебігу синдрому хірургічної менопаузи потребують їхнього врахування під час проведення замісної гормональної терапії (ЗГТ). В наш час ще недостатньо вивчені методи підбору засобів профілактики та корегування гормональних пору-

шень у жінок після ГЕ залежно від вихідного стану органів-мішеней статевих систем.

Відомий обраний за прототип спосіб корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ шляхом призначення післяопераційного курсу ЗГТ, який включає на третій день після ГЕ монотерапію трансдермальним естрогенним препаратом, вибраним з ряду: "Естрожель", "Естрофем", "Диві-гель", "Естрамон", "Вагіфем" [Яроцький Микола Євгенійович. Профілактика та корекція системних порушень у жінок з хірургічною менопаузою. Авто-реф. дис. д. мед. н. - К., 2005. - С.18].

Недоліками відомого способу корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ є недостатня ефективність та наявність негативних побічних ефектів.

Причиною недоліків відомого способу є естрогенна монотерапія - корегування гормональних порушень лише естрогенами. Відсутність гестагенної корекції призводить до розвитку цілого ряду ускладнень від естрогенної монотерапії [Компендиум 2004 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова, К.: МОРИОН,

(13) U

(11) 19577

(19) UA

2004 - 1664с.]. Причиною недостатньої ефективності відомого способу є також відсутність корегування мікроциркуляторних процесів в судинах прооперованих пацієнток.

В основу корисної моделі поставлено задачу в способі корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ шляхом призначення комплексної терапії забезпечити досягнення природних балансу гормонів в організмі прооперованих пацієнток та мікроциркуляції крові. При цьому ефективність корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ порівняно з прототипом підвищується з 13,3 до 86,7%. Запропонований спосіб є безпечним для організму жінки, простим у виконанні, економічно доступним для використання в гінекологічній практиці.

Поставлена задача вирішується тим, що заявлено спосіб корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ шляхом призначення післяопераційного курсу ЗГТ на третю добу після операції.

Новим у способі є те, що ЗГТ проводять впродовж 3 умовних циклів по 28 днів кожний, використовуючи препарат на основі тиболону перорально по 2,5мг на добу, та трансдермальний 1%-ний гестагенний гель, який наносять по 2,5г на кожну молочну залозу 1 раз на добу. Додатково призначають в перші три доби по операції 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно введення впродовж 90-180 хвилин препарату на основі пентоксифіліну, розчинивши 100мг його в 250мл 0,9%-ного водного розчину натрію хлориду, з подальшим переходом на пероральний прийом таблеток цього препарату по 100мг після їжі тричі на день впродовж 30 днів. В 4-у добу по операції призначають препарат на основі есцину по 40мг тричі на день впродовж 10 днів з подальшим прийомом по 20мг тричі на день впродовж 20 днів та рослинний екстракт гінґко білоба по 40мг тричі на день після їжі впродовж 30 днів.

Ще однією відмінністю способу, який заявляється, є те, що курс прийому препарату на основі есцину повторюють двічі на рік з інтервалом в 5 місяців впродовж 5 років.

Відмінністю способу є також те, що курс прийому рослинного екстракту гінґко білоба повторюють 1 раз на рік впродовж 5 років.

Між сукупністю суттєвих ознак корисної моделі й технічним результатом, якого можна досягти при її реалізації, існує причинно-наслідковий зв'язок.

Серед прооперованих в об'ємі ГЕ найбільш гостро стоїть проблема впливу хірургічної менопаузи на стан молочних залоз (МЗ) у жінок репродуктивного віку, що мали ДДЗМЗ ще до операції. Після ГЕ посилюється не тільки гормональна дисфункція, але і мікроциркуляційні процеси в МЗ. Ці післяопераційні порушення є наслідком змін гормональної функції яєчників. Адже ГЕ вносить порушення в статеві органи мішені, якими є МЗ та яєчники. ГЕ призводить до вираженого порушення кровотоку в яєчниках і, як наслідок, до зниження стероїдогенезу в ранні строки після операції. Стан МЗ після ГЕ обумовлений особливостями функції яєчників в післяопераційному періоді.

Тому для корегування гормональної дисфункції яєчників у прооперованих жінок з ДДЗМЗ як за

відомим способом-прототипом, так і за заявленим способом застосовують ЗГТ в перші три доби після операції. За відомим способом призначають монотерапію трансдермальним естрогенним препаратом, вибраним з ряду: "Естрожель", "Естрофем", "Дивігель", "Естрамон", "Вагіфем". Але недоліком естрогенотерапії є небезпека розвитку раку яєчників, які не видаляють при ГЕ [Татарчук Т.Ф.Онкологічні аспекти замісної гормональної терапії постменопаузальних зрушень. - ПАГ. - 1998. - №1. - С.100-6].

Тому за способом, що заявляється, пацієнткам, у яких до операції виявлено ДДЗМЗ, рекомендують прийом селективного модулятора естрогенних рецепторів на основі тиболону (наприклад, препарат "Лівіал") впродовж 3 умовних циклів по 28 днів кожний. Основною перевагою тиболону перед натуральними естрогенами є, окрім естрогенної, додаткова тканиноселективна прогестагенна та слабка андрогенна дія його дельта-4-ізомера в тканинах МЗ. Така комбінована дія препарату не тільки запобігає розвитку пухлин яєчників, а і гальмує процеси розвитку ДДЗМЗ. Пацієнткам, у яких до операції виявлено ДДЗМЗ, додатково рекомендують трансдермальний 1%-ний гестагенний гель ("Прожестожель"), який наносять по 2,5г на кожну молочну залозу 1 раз на добу. Гель, що містить 1% прогестерону, при трансдермальному застосуванні знижує проникність капілярів та інтенсивність циклічного набряку в з'єднувальнотканинній стромі МЗ, а також запобігає проліферації і мітотичній активності епітелію протоків.

У відповідності з одержаними авторами результатами досліджень на стан яєчників після ГЕ впливають порушення мікроциркуляції в біологічних тканинах прооперованих пацієнток. Тому ще однією відмінністю заявленого способу, окрім гормонального корегування, є призначення препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію. В перші три доби по операції призначають 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно введення впродовж 90-180 хвилин препарату на основі пентоксифіліну (наприклад, "Трентал"), розчинивши 100мг його в 250мл 0,9%-ного водного розчину натрію хлориду, з подальшим переходом на пероральний прийом таблеток цього препарату по 100мг після їжі тричі на день впродовж 30 днів. Пентоксифілін поліпшує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові за рахунок розширення кровоносних судин, зменшення в'язкості крові, підвищення еластичності еритроцитів.

З метою поліпшення властивостей судин в 4-у добу по операції призначають препарат на основі есцину (наприклад, "Ескузан") по 40мг тричі на день впродовж 10 днів з подальшим прийомом по 20мг тричі на день впродовж 20 днів та рослинний екстракт гінґко білоба (наприклад, препарат "Білобіл") по 40мг тричі на день після їжі впродовж 30 днів. Есцин - це речовина, яку одержують з насіння кінського каштана. Препарат проявляє протизапальну та антиексудативну дію, володіє капілярно- та венопротекторним ефектом. Екстракт рослини гінґко білоба має вазопротекторну дію, нормалізує тонус артерій та вен, поліпшує мікроциркуляцію, гальмує агрегацію тромбоцитів, регулюючи метаболізм, захищає біологічні клітини та тканини від

ушкоджень, викликаних гіпоксією.

Причому, курс прийому препарату на основі есцину повторюють двічі на рік з інтервалом в 5 місяців впродовж 5 років, а рослинного екстракту гіньго білоба - 1 раз на рік впродовж 5 років. Застосовувані препарати безпечні для організму.

Суттєвою ознакою способу, що заявляється, є також дози та режими застосування препаратів, які обрані дослідним шляхом.

Поєднання цілого комплексу ефективних та безпечних препаратів, вибір доз та режимів їх застосування призводить до того, що ефективність корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ порівняно з прототипом зростає з 13,3 до 86,7%.

Для доведення ефективності способу, що заявляється, було обстежено 60 жінок з ДДЗМЗ, яким після обстеження було виконано ГЕ. Пацієнтки перебували у віці від 22 до 39 років. З них сформували дві групи по 30 пацієнток. Обидві групи були співставимі за діагнозами та віком. Групу I лікували за способом, що заявляється, а групу II - за відомим способом-прототипом. Обстеження жінок проводили до операції, через 1 місяць, через 3 місяці, через 1 рік та 5 років після ГЕ.

Клінічний стан МЗ та ступінь вираженості ДДЗМЗ оцінювали за відомою шкалою Л.Н. Сидоренка [Л.Н. Сидоренко. Мастопатия: психосоматические аспекты. - Л.: Медицина, 1991. - С.264] шляхом огляду та пальпації. Рентгенологічне дослідження МЗ виконували на мамографі "Електроніка" з використанням підсилюючих екранів. Дослідження виконували в двох стандартних проекціях (прямій та боковій). Аналіз зображення структури МЗ проводили за критеріями: стан смуги шкіри,

судин, наявність мікрокальцинатів, ущільнень, співвідношення залозистої та з'єднувальної тканин.

Ультразвукове дослідження (УЗД) - сканування МЗ виконували на апараті "Sonoscor-20" фірми Krauszbuher (ФРГ) з використанням сірої шкали з лінійним датчиком з частотою 7,5МГц у відповідності до загально прийнятої методики з 7 по 14 день реального (до ГЕ) та умовного (після ГЕ) менструального циклу. Ехоознаками ДДЗМЗ були гіпертрофія строми, розширення та деформація молочних протоків, неоднорідність структури МЗ, наявність кістозних включень та ін. За допомогою ехосканування проводили контроль стану МЗ в динаміці.

Оцінку гормонального статусу шляхом визначення концентрації гормонів в сироватці крові проводили за імуноферментним методом з використанням стандартних наборів фірми UBI MAGIWEL та Clone Systems (США). В усіх групах обстежуваних вивчали вміст в сироватці крові гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючого - ФСГ, лютеїнізуючого - ЛГ, пролактину - ПРЛ) та стероїдних (статевих) гормонів (естрадіолу - Е2, прогестерону - П). За інструкціями фірм-виробників наборів норми концентрацій гормонів для 21 дня менструального циклу складають: ФСГ - 1,1-9,5МЕ/л; ЛГ - 0,9-14,4МЕ/л; ПРЛ - 67,0-726,0МЕ/л; Е2 - 70,0-250,0нмоль/л; П - 10,0-89,0нмоль/л.

Результати гормональних досліджень занесені в таблицю 1. Зміни рівнів гормонів, виявлені у піддослідних жінок і наведені в таблиці 1, свідчать про зниження гормональної активності в 1-й місяць після операції.

Таблиця 1

Динаміка зміни вмісту гормонів в сироватці крові пацієнток I (n=30) та II (n=30) груп

Гормони	Норма	До ГЕ		Через 1міс.		Через 3міс.		Через 1 рік		Через 5рок.	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
ФСГ, МЕ/л	1,1-9,5	7,2±2,1	7,9±1,6	9,2±2,1	11,8±2,3	7,3±1,9	10,2±2,1	6,9±1,1	9,9±1,9	7,1±1,8	16,7±2,3
ЛГ, МЕ/л	0,9-14,4	6,3±1,2	6,8±1,7	8,1±1,3	8,9±1,4	7,8±1,2	8,7±1,4	7,2±1,4	8,2±1,1	7,1±1,2	12,7±2,1
П, нмоль/л	10,0-89,0	12,9±7,9	11,8±6,6	26,7±8,9	10,8±5,1	30±9,2	12±6,5	32,1±9,3	14,5±7,6	29,5±9,2	9,1±3,4
Е <sub>2</sub> , нмоль/л	70,0-250,0	131,2±19,9	122,0±12,5	139,4±11,9	117,9±12,0	140,0±13,1	110,0±11,0	149,9±12,3	93,7±11,1	150,9±17,4	45,6±10,0
ПРЛ, МЕ/л	67,0-726,0	172,1±55,3	156,7±34,9	169,5±32,3	167,4±33,8	165,1±34,1	164,8±32,5	164,2±32,2	163,8±30,9	145,5±28,9	162,8±30,9

У жінок I групи через 3 місяці після ГЕ і в подальшому періоді нагляду за здоров'ям прооперованих жінок спостерігалось відновлення показників гормонального профілю до рівня, характерного для їхніх здорових ровесниць. У жінок групи II відзначали прогресивне зниження статевих та підвищення гонадотропних гормонів, що свідчить про розвиток у жінок групи I синдрому виснаження яєчників. За результатами УЗД та мамографії ДДЗМЗ виявлена у всіх 60 пацієнток: солітарна кіста МЗ - у 20 пацієнток (10 в I групі і 10 в II), дифузна кістозна мастопатія - у 24 (12 в I групі і 12 в II), ектазія протоків МЗ - у 24 (12 в I групі і 12 в II). У 6 жінок (3 в I групі і 3 в II) відзначалась галакторея і у 8 (4 в I групі і 4 в II) - мастодинія. Через 1 місяць після оперативного лікування як у жінок I групи, так і в групі II відзначали підвищення частоти мастодинії до 10 в групі I і до 12 в групі II. Підвищення частоти мастодинії пов'язано з адаптацією тканин МЗ до застосовуваної гормональної терапії. Через 1 рік після операції в групі I частота мастодинії

знизилась до 10 випадків; ектазія протоків та галакторея не виявлялись, а у 1 жінки відзначалась передчасна інволюція МЗ. У 12 жінок через 1 рік відзначалась нормальна структура МЗ. В групі II через 1 рік після операції було відзначено подальше підвищення частоти мастодинії до 16 випадків, у 7 жінок було виявлено фіброаденоз МЗ, частота дифузної кістозної мастопатії виросла до 13 випадків. У 1 жінки групи II через 1 рік відзначалась нормальна структура МЗ. Через 5 років після операції у 26 (86,7% ) жінок групи I відзначалась нормальна структура МЗ, у 4 - передчасна інволюція МЗ. В групі II через 5 років після операції відзначалось підвищення частоти захворювань МЗ: солітарної кісти МЗ - 12, дифузної кістозної мастопатії - 14, фібросклерозу МЗ - 3, інволюції МЗ -3; частота мастодинії знизилась до 15. Нормальна структура МЗ відзначалась тільки у 4 (13,3%) жінок групи II.

Таким чином, частота ДДЗМЗ в групі жінок (I), яких лікували за заявленим способом, знизилась

на 86,7%, а в групі жінок (II), яких лікували за відомим способом-прототипом, знизилась на 13,3%.

Спосіб корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ, що заявляється, реалізують наступним чином.

На третю добу після ГЕ хворим призначають післяопераційний курс ЗГТ, який проводять впродовж 3 умовних циклів по 28 днів кожний, використовуючи препарат на основі тиболону перорально по 2,5мг на добу та трансдермальний 1%-ний гестагенний гель, який наносять по 2,5г на кожну молочну залозу 1 раз на добу. В якості препарату на основі тиболону призначають "Лівіал", а трансдермального 1%-ного гестагенного гелю – "Прожестожель". Додатково призначають в перші три доби по операції 1 раз на добу впродовж 90-180 хвилин внутрішньовенно крапельно введення препарату на основі пентоксифіліну ("Пентосифілін", "Трентал", "Агапурин"), розчинивши 100мг його в 250мл 0,9%-ного водного розчину натрію хлориду. Надалі призначають пероральний прийом таблеток цього препарату по 100мг після їжі тричі на день впродовж 30 днів. В 4-у добу по операції призначають препарат на основі есцину ("Ескузан", "Есфлазид") по 40мг тричі на день впродовж 10 днів з подальшим прийомом по 20мг тричі на день впродовж 20 днів, а також рослинний екстракт гінкго білоба ("Білобіл") по 40мг тричі на день після їжі впродовж 30 днів. Причому, курс прийому препарату на основі есцину повторюють двічі на рік з інтервалом в 5 місяців впродовж 5 років, а рослинного екстракту гінкго білоба повторюють 1 раз на рік впродовж 5 років.

Наводимо конкретний приклад виконання способу корегування гормональних порушень після ГЕ у жінок з ДДЗМЗ, що заявляється.

Приклад. Хвора С., 32 років, прооперована в об'ємі ГЕ в травні 2001 року з приводу симптомної

міомою матки. До операції їй діагностували ДДЗМЗ - дифузну дисплазію МЗ. На другу добу після ГЕ у хворої С. підвищилась температура тіла до 38,1°C, з'явився озноб, рівень лейкоцитів в крові підвищився до 15000. З'явилась болісність при пальпації в зоні післяопераційної рани. Через розвиток запального післяопераційного процесу хворій призначили антибіотики.

На третю добу після операції ГЕ хворій С. призначили післяопераційний курс ЗГТ, який проводили впродовж 3 умовних циклів по 28 днів кожний, використовуючи препарат "Лівіал" перорально по 2,5мг на добу та трансдермальний 1%-ний гестагенний гель "Прожестожель", який наносили по 2,5г на кожну молочну залозу 1 раз на добу. В перші три доби по операції 1 раз на добу призначили внутрішньовенно крапельно введення впродовж 90-180 хвилин препарату "Трентал", розчинивши 100мг його в 250мл 0,9%-ного водного розчину натрію хлориду. Надалі перейшли на пероральний прийом таблеток "Тренталу" по 100мг після їжі тричі на день впродовж 30 днів. В 4-у добу по операції призначили препарат "Ескузан" по 40мг перорально тричі на день впродовж 10 днів з подальшим прийомом по 20мг тричі на день впродовж 20 днів, а також "Білобіл" по 40мг перорально тричі на день після їжі впродовж 30 днів. Причому, курс прийому препарату "Ескузан" повторювали двічі на рік з інтервалом в 5 місяців впродовж 5 років, а прийом "Білобілу" повторювали 1 раз на рік впродовж 5 років.

Оцінку гормонального статусу хворій С. шляхом визначення концентрації гормонів в сироватці крові проводили імуноферментним методом перед операцією, через 1 місяць, через 3 місяці, через 1 рік та через 5 років по операції. Дані результатів гормональних досліджень хворої С. занесені до таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка зміни вмісту гормонів в сироватці крові пацієнтки С.

Гормони	Норма	До ГЕ	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 1 рік	Через 5 років
ФСГ, МЕ/л	1,1-9,5	7,2	9,2	7,2	6,8	7,0
ЛГ, МЕ/л	0,9-14,4	6,8	8,1	7,6	7,1	6,9
П, нмоль/л	10,0-89,0	14,7	27,7	31	33,1	30,5
Е <sub>2</sub> , нмоль/л	70,0-250,0	199,5	205,4	212,0	213,9	218,9
ПРЛ, МЕ/л	67,0-726,0	160,1	159,5	155,1	144,2	140,5

З таблиці 2 видно, що гормональний профіль пацієнтки С. за 5 років мав тенденцію до оздоровлення: прогресивне підвищення статевих та зниження гонадотропних гормонів.

Стан МЗ хворої С. встановили перед операцією, через 1 місяць, через 3 місяці, через 1 рік та через 5 років по операції методами УЗД та маммографії. Дані результатів досліджень стану МЗ хворої С. занесені до таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка зміни стану МЗ пацієнтки С.

Характеристики стану МЗ	До ГЕ	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 1 рік	Через 5 років
Структура змішана	+	+	+	+	+
Міждолькові проміжки розширені, ущільнені	+	+	+	+	+

Продовження таблиці 3

Характеристики стану МЗ	До ГЕ	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 1 рік	Через 5 років
Протоки розширені, звивисті	+	+	+	+	+
Окремі протоки в субареолярній зоні розширені до 5-6мм	+	+	-	-	-
Загальна ехогенність паренхіми знижена	+	+	+	+	+
Виразна нерівномірність паренхіми за рахунок осередків гіперплазії залозистої тканини	+	+	-	-	-
Виразні фіброзні зміни в усіх відділах	+	+	+	+	+

Як видно з таблиці 3, відбулось поліпшення стану МЗ у хворої С. після лікування за способом, що заявляється.