



УКРАЇНА

(19) UA (11) 49679 (13) A
(51) B 6 A61K35/14, A61K31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ГЕНІТАЛІЙ

1

2

(21) 2002021118

(22) 12 02 2002

(24) 16 09 2002

(46) 16 09 2002, Бюл. № 9, 2002 р.

(72) Удовіка Наталя Олексівна, Фролов Валерій
Митрофанович, Аль-Кхатиб Мохамад Салах(73) Удовіка Наталя Олексівна, Фролов Валерій
Митрофанович, Аль-Кхатиб Мохамад Салах

(57) Спосіб лікування больового синдрому у жінок,

хворих на хронічні запальні захворювання геніталій, що включає введення антибактеріальних та протизапальних препаратів, біостимуляторів, місцевої терапії у вигляді вагінальних та ректальних супозиторіїв протизапальної та знеболюючої дії, фізіотерапевтичних заходів, який відрізняється тим, що додатково вводять антраль по 0,2 - 0,4 г тричі на день усередину протягом 10-14 діб залежно від вираженості больового синдрому

Винахід відноситься до медицини, а саме, до способів лікування хронічних захворювань геніталій у жінок

Актуальність винаходу пов'язана з високим рівнем захворюваності жінок на хронічні запальні захворювання геніталій (ХЗЗГ) з наявністю больового синдрому, що нерідко обумовлено безпорядковим, частіше самостійним, вживанням антибактеріальних та протизапальних препаратів хворою, труднощами при їх лікуванні, пов'язаними з імунodefіцитним станом, недосконалим лікуванням захворювання та, внаслідок цього, хронізацією запальних процесів в придатках матки та ендометрії

Відомий спосіб лікування ХЗЗГ з наявністю больового синдрому шляхом введення на першому етапі лаферону для загострення патологічного процесу в придатках матки, а в подальшому антибактеріальних та протизапальних препаратів, зокрема, диклофенаку, біостимуляторів, місцевої терапії у вигляді вагінальних та ректальних супозиторіїв протизапальної та знеболюючої дії, фізіотерапевтичних засобів (Чурилов А.В. Гнойно-воспалительные заболевания придатков матки. факторы риска и лечение // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов - 2000 - №5-6 (10) - С 41-45) Цей спосіб найбільш ефективний із існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відносяться збереження у частини хворих на ХЗЗГ з больовим синдромом порушень з боку біохімічних показників, що сприяє тривалому перебігу хвороби з періодичними загос-

треннями патологічного процесу в придатках матки і наявністю больового синдрому

Задачею винаходу є підвищення ефективності існуючого способу лікування хворих на ХЗЗГ з наявністю больового синдрому шляхом додаткового призначення антраля, в результаті чого досягається скорочення терміну лікування та підвищується кількість хворих з досягненням повноцінної клініко-лабораторної ремісії

Запропонований спосіб полягає в тому, що хворим на ХЗЗГ з наявністю больового синдрому додатково до засобів відповідно способу-прототипу вводиться вгічизняний препарат зі знеболюючими та імуноткоригуючими властивостями антраля. Антраль - це препарат, який створений на підставі субстанції координаційної сполуки алюмінія з амінокарбоновою кислотою, він володіє вираженими мембраностабілізуючими властивостями, чинить чітку антиоксидантну, протизапальну та імуноткоригуючу дію. Антралю властиві низька токсичність і відсутність виражених побочних проявлень

Запропонований спосіб здійснюється таким чином: жінці, хворій на ХЗЗГ з наявністю больового синдрому, після загострення патологічного процесу призначаються антибактеріальні (цефтріаксон, зінацеф, абактал) і протизапальні препарати (диклофенак), біостимулятори (алоє, плазмол), місцева терапія у вигляді вагінальних та ректальних супозиторіїв протизапальної та знеболюючої дії (бетіол, бетадін), фізіотерапевтичні засоби (ультразвук з гідрокортизоном) та додатково ан-

(13) A
(11) 49679
(19) UA

траль по 0,2-0,4г тричі на день усередину протягом 10-14 діб залежно до вираженості больового синдрому

При розробці запропонованого способу лікування загострень ХЗЗГ з наявністю больового синдрому у жінок нами було обстежено дві групи хворих, які були рандомізовані за віком та тяжкістю клінічних проявів захворювання, термінів надходження до стаціонару - перша (35 осіб), яка отримувала лікування відповідно запропонованому способу, та друга група (38 осіб), які лікувалися відповідно способу-прототипу. Жінки обох груп підлягали клінічному та біохімічному обстеженню 2-3 рази за період їх лікування.

Поряд з загальноклінічними засобами, ультразвуковим дослідженням органів малого тазу і стандартними лабораторними методами вивчалися деякі біохімічні показники. Для характеристики рівня ендогенної інтоксикації досліджували концентрацію «середніх молекул» (СМ) в сироватці крові. Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом в крові малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) та показника перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) - супероксиддисмутази (СОД) та каталази (КТ) вивчали спектрофотометрично, рівень глутатіону в крові - загальноприйнятими методиками.

Проведені спостереження дозволили встановити, що включення антрапу до комплексу лікувальних заходів під час загострення ХЗЗГ з наявністю больового синдрому виявляло більш виражену позитивну клінічну ефективність такого лікування порівнянно з другою групою. Це проявлялось у прискоренні в середньому на $7,6 \pm 0,4$ доби ліквідації симптомів загального нездужання та $8,5 \pm 0,2$ доби - явищ больового синдрому в придатках матки. Повне зникнення болю внизу живота у більшості пацієнток першої групи (28 осіб - 80,0%) відмічалось наприкінці першого тижня лікування ($6,9 \pm 0,2$ доби) і у 7 (20,0%) - на кінець другого тижня, тоді як в другій групі у 24 (63,2%) пацієнток біль зникав в середньому на $15,4 \pm 0,5$ день проведення лікувальних заходів, а у решти 14 (37,8%) - на кінець третього тижня, а іноді пізніше. Патологічні явища з боку придатків матки (набрячність, пастозність та хворобливість їх при пальпації) у хворих першої групи ліквідувались в середньому на $8,7 \pm 0,5$ доби скоріше, ніж в другій групі. Виділення з піхви у хворих першої групи зникали в середньому на $7,2 \pm 0,3$ діб швидше, що відбувалося, як правило, на $6,7 \pm 0,4$ доби лікування, а в другій групі - лише наприкінці другого тижня лікування. Повне зникнення виділень з піхви на час закінчення лікування в першій групі відмічено у 26 (74,8%), тоді як в другій групі - у 24 (63,2%) осіб. Внаслідок вищевказаного середній ліжко-день знаходження в стаціонарі в першій групі зменшувався на $6,9 \pm 0,2$ доби, що мало певну економію коштовних витрат на кожну конкретну хвору.

Під час диспансерного спостереження лише 5 (14,3%) хворих першої групи скаржилися на періодичний незначний тягнучий біль внизу живота, тоді як в другій групі цей симптом відмічався у 11 (28,9%) жінок, тобто майже вдвічі частіше, при

цьому у більшості цих пацієнток мали місце також скарги на посилення виділень з піхви, зниження працездатності і загального нездужання внаслідок цього. Основні показники, характеризуючі вплив лікування на клінічну симптоматику хронічних запальних захворювань придатків матки з наявністю больового синдрому у обстежених хворих, наведено в таблиці 1.

Примітка. Достовірність різниці між показниками після лікування в першій та в другій групах при $P < 0,01$ - **.

Поряд з цим в першій групі мала місце чітка тенденція до поліпшення біохімічних показників (таблиця 2). Так, рівень СМ у хворих першої групи вже на 5-7-у добу лікування суттєво знижувався і дорівнював в середньому $0,63 \pm 0,02$ г/л (при нормі $0,52 \pm 0,02$ г/л, $P < 0,05$). На час закінчення лікування даний показник набував меж норми у 32 (91,4%) з них, що було в 1,4 рази більше, ніж в групі співставлення (у 25-65,8%). У решти пацієнток обох груп рівень СМ знижувався під час диспансерного спостереження, однак, більш ефективно і скоріше - в першій групі хворих жінок.

Показники ПОЛ також мали чітку тенденцію до зниження і у переважній більшості пацієнток першої групи (30-85,7%) на 10-у добу лікування набували меж норми, тоді як в другій групі на цей час вони дорівнювали показникам норми лише у 27 (71,1%) осіб. Так, в першій групі рівень МДА на кінець лікування складав в середньому $3,8 \pm 0,2$ мкмоль/л (при нормі $3,9 \pm 0,13$ мкмоль/л, $P < 0,01$) і ДК $7,6 \pm 0,3$ мкмоль/л (при нормі $6,7 \pm 0,22$ мкмоль/л, $P < 0,01$). В другій групі пригнічення активності процесів ПОЛ на час закінчення лікування було менш вираженим, а кратність зменшення вмісту МДА складала лише 1,2 і ДК - 1,4 рази, що вірогідно відрізнялось від показників першої групи ($P < 0,001$). В цілому зниження рівней метаболітів ПОЛ до значень норми в другій групі реєструвалась пізніше (в середньому на $7,2 \pm 0,3$ доби, $P < 0,05$), а їх нормалізація на кінець лікування відмічена лише у 27 (71,1%) пацієнток.

Поряд з цим в динаміці лікування відмічалась тенденція до підвищення активності ферментів системи АОЗ, більш значна в першій групі. Так, майже у 28 (80,0%) хворих цієї групи наприкінці лікування активність КТ досягала меж норми (322 ± 9 МОмг/Нб, $P < 0,05$), а показник СОД зростав в середньому в 2,2 рази, набуваючи значення $23,8 \pm 1,3$ МОмг/Нб ($P < 0,05$), що незначно відрізнялось від норм (382 ± 18 МОмг/Нб для активності КТ і $29,2 \pm 1,9$ МОмг/Нб - для СОД). В другій групі, незважаючи на певний клінічний ефект, відмічена лише тенденція до відновлення активності як КТ, так і СОД, а їх нормалізація відмічена лише у 24 (63,2%) пацієнток, тобто вірогідно рідше, ніж в першій групі, хворі якої лікувалися відповідно до запропонованого способу.

Аналогічна динаміка відмічена відносно рівня окисленого і відновленого глутатіону у обстежених хворих. Так, в першій групі хворих в динаміці лікування ХЗЗГ мало місце більш значне зростання рівня відновленого глутатіону ($0,45 \pm 0,02$ ммоль/л

до $0,9 \pm 0,02$ ммоль/л, $P < 0,001$, тобто вдвічі), причому у 31 (88,6%) жінки даний показник на час закінчення лікування відповідно запропонованого способу дорівнював нормі ($1,0 \pm 0,07$ ммоль/л). В другій групі кратність зростання даного показника після завершення лікування була меншою і складала в середньому по групі 1,3 рази, причому у 29 (76,3%) жінок він вірогідно відрізнявся від норми. Це супроводжувалося відповідною динамікою рівня окисленого глутатіону. Так, при нормі вмісту окисленого глутатіону $0,16 \pm 0,02$ ммоль/л, він у 32 (91,4%) жінок першої групи на час закінчення лікування від неї не відрізнявся, тоді як в другій групі кратність різниці між нормою і середнім показником по групі на час закінчення лікування складала 5,2 рази ($P < 0,001$) (таблиця 2).

Клініко-біохімічна ефективність запропонованого способу лікування хворих на ХЗЗГ з больовим синдромом може бути підтверджена даними клінічними прикладами.

Приклад 1

Хвора 3, 23 років, медична сестра, знаходилась на лікування в пнекологічному відділенні з діагнозом хронічного сальпінгоофориту з наявністю тривалого больового синдрому. З анамнезу відомо, що на хронічне ураження придатків матки страждає протягом трьох років, коли з початком статевого життя виник гострий сальпінгіт, з приводу чого лікувалася самостійно, вживаючи бісептол та кальція глюконат. В подальшому періодично виникав біль внизу живота, турбували білі виділення з піхви, внаслідок чого страждало загальне самопочуття. В анамнезі одна вагітність, яка завершилася штучним абортom без ускладнень в минулому році. Має одного статевого партнера. За два тижня до останнього епізоду хвороби пацієнтка мала переохолоду на вулиці, коли чекала на тролейбус. Наступного дня відчула слабкість, підвищення температури тіла до $37,5^{\circ}\text{C}$, через добу з'явився біль внизу живота, посилились виділення з піхви, з приводу чого приймала ібупрофен усередину. Однак тягнучий, неприємний біль внизу живота, який турбував протягом цих двох тижнів, змусив звернутися до лікарні. На момент огляду загальний стан задовільний. Температура тіла $37,3^{\circ}\text{C}$, дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, чіткі, пульс 74 уд/хв, задовільних якостей, АТ - $110/70$ мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. При огляді у дзеркалах шийка матки без дефектів епітелію, слизова піхви блідо-рожева, виділення густі, молочні. При дворучному обстеженні матка звичайних розмірів та консистенції, рухлива, при пальпації чутлива. Придатки матки з обох боків болісні, пастозні, склепіння глибокі, чутливі при пальпації.

Ан. крові: Ер - $3,3 \times 10^{12}$ /л, Нв - 112 г/л, КР - $0,94$, Л - $7,6 \times 10^9$ /л, е-1, п-4, с-55, л-35, м-5, ШОЕ - 18 мм/год. Ан. сечі без патології. Дані біохімічного обстеження: СМ - $1,22$ г/л, МДА - $7,5$ ммоль/л, ДК - $17,2$ ммоль/л, ПГЕ - $9,2\%$, активність каталази - 262 МОмг/Нв, активність СОД - $12,5$ МОмг/Нв, вміст відновленого і окисленого глутатіону - $0,5$ і $2,1$ ммоль/л відповідно.

Клінічний діагноз: Хронічний сальпінгоофорит

з наявністю больового синдрому, підгострий перебіг.

Хворій призначено лікування відповідно до запропонованого способу - для підвищення ефективності лікування ХЗЗГ проведено загострення запального процесу в придатках матки з використанням лаферону, після чого призначено антибактеріальний (зінацеф) і протизапальний препарат (діклофенак), біостимулятор (плазмол), місцева терапія - ректальні супозиторії бетіолу, ультразвуку з гідрокортизоном на низ живота та додатково антраль по $0,2$ г тричі на день усередину протягом 10 діб.

Під впливом проведеного лікування стан хворої покращився: температура тіла нормалізувалася на 3-ю добу лікування, загальне самопочуття нормалізувалося на 4-й день лікування, біль внизу живота зник на 8-у і виділення з піхви - на 9-у добу лікування. На 12-й день лікування скарг не надає. При огляді загальний стан задовільний, пальпація живота безболісна. При огляді у дзеркалах виділення серозні. При дворучному обстеженні матка безболісна, придатки матки з обох боків не збільшені, безболісні. Клінічна ремісія ХЗЗГ з ліквідацією больового синдрому у хворої досягнута на 10-й день лікування.

При повторному лабораторному обстеженні після завершення лікування встановлена нормалізація біохімічних показників: СМ - $0,54$ г/л, МДА - $3,8$ ммоль/л, ДК - $6,9$ ммоль/л, ПГЕ - $3,5\%$, активність каталази - 348 МОмг/Нв, активність СОД - 26 МОмг/Нв, вміст відновленого глутатіону - $0,98$ ммоль/л, рівень окисленого глутатіону - $0,2$ ммоль/л. Під час диспансерного нагляду протягом двох років після лікування загальний стан залишався задовільним, скарг щодо загострення патологічного процесу в придатках матки не надавала, за цей час мала вагітність, яка перебігала без ускладнень і завершилася нормальними пологами. За даними клініко-лабораторного обстеження визначена стійка ремісія захворювання з ліквідацією больового синдрому.

Приклад 2

Хвора П, 26 років, лаборант, надійшла до пнекологічного відділення з приводу посилення больового синдрому внизу живота та виділень з піхви, які турбують протягом місяця та посилились внаслідок переохолодження на робочому місці. З анамнезу відомо, що на хронічне ураження придатків матки страждає протягом п'яти років, коли після охолодження мала гострий сальпінгіт, з приводу чого лікувалася амбулаторно, але ж призначеному лікарем лікування не завершили. В подальшому періодично виникав біль внизу живота, турбували білі виділення з піхви, внаслідок чого нерідко страждає загальне самопочуття та працездатність. В анамнезі одні нормальні пологи, які ускладнилися загостренням сальпінгіту в післяпологовому періоді. Має постійного статевого партнера. На момент огляду загальний стан задовільний. Температура тіла $37,2^{\circ}\text{C}$, дихання везикулярне, хрипів немає. Тони серця ритмічні, чіткі, пульс 72 уд/хв, задовільних якостей, АТ - $120/80$ мм рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. При огляді у дзеркалах

шийка матки без дефектів ептелію, спизова піхви блідо-рожева, виділення молочні. При дворучному обстеженні матка звичайних розмірів та консистенції, рухлива, при пальпації чутлива. Придатки матки з обох боків болісні, пастозні, склепіння глибокі, чутливі при пальпації.

Ан крові Ер - $3,2 \times 10^{12}/л$, Нв - 110г/л, КР - 0,95, Л - $6,9 \times 10^9/л$, е-1, п-4, с-56, л-34, м-5, ШОЕ - 20мм/год. Ан сечі без патології. Дані біохімічного обстеження: СМ - 1,08г/л, МДА - 7,2мкмоль/л, ДК - 16,5мкмоль/л, ПГЕ - 9,9%, активність каталази - 250МОмг/Нв, активність СОД - 15МОмг/Нв, вміст відновленого і окисненого глутатіону - 0,6 і 2,0ммоль/л відповідно.

Клінічний діагноз: Хронічний сальпінгоофорит з наявністю больового синдрому, під гострий період.

Хворій призначено лікування відповідно до запропонованого способу - для підвищення ефективності лікування ХЗЗГ проведено загострення запального процесу в придатках матки з використанням лаферону, після чого призначено антибактеріальний (зінацеф) і протизапальний препарат (діклофенак), біостимулятор (алое), місцева терапія - ректальні супозиторії бетіолу, ультразвук з гідрокортизоном на низ живота та додатково антраль по 0,4г тричі на день усередину протягом 15 діб.

Під впливом проведеного лікування стан хворої покращився: температура тіла нормалізувалася на 4-у добу лікування, загальне самопочуття поліпшилося на 5-й день лікування, біль внизу живота зник на 7-у і виділення з піхви - на 8-у добу лікування. На 10-й день лікування скарги не надає. При огляді загальний стан задовільний, пальпація живота безболісна. При огляді у дзер-

калах виділення серозні. При дворучному обстеженні матка безболісна, придатки матки з обох боків не збільшені, безболісні. Клінічна ремісія ХЗЗГ з ліквідацією больового синдрому у хворої досягнута на 10-й день лікування.

При повторному лабораторному обстеженні після завершення лікування встановлена нормалізація біохімічних показників: СМ - 0,52г/л, МДА - 3,4мкмоль/л, ДК - 6,6мкмоль/л, ПГЕ - 2,8%, активність каталази - 380МОмг/Нв, активність СОД - 24МОмг/Нв, вміст відновленого глутатіону - 1,05ммоль/л, рівень окисненого глутатіону - 0,19ммоль/л. Під час диспансерного нагляду протягом двох років після лікування загальний стан залишався задовільним, скарги щодо загострення патологічного процесу в придатках матки не надавала. За даними клініко-лабораторного обстеження визначена стійка ремісія ХЗЗГ з ліквідацією больового синдрому.

Запропонований спосіб сприяє швидкому скорішій і стійкій ліквідації больового синдрому та інших місцевих проявів під час загострення хронічного запального процесу в придатках матки, більш швидкому покращенню загального самопочуття хворих і підвищенню їх працездатності, зменшенню часу перебування хворих в стаціонарі, нормалізації біохімічних показників у порівнянні зі способом-прототипом. Він характеризується доброю переносимістю, відсутністю токсичних та алергічних реакцій на антраль. Спосіб економічно корисний і може широко використовуватися в клінічній практиці. При використанні запропонованого способу застосовується препарат вітчизняного виробництва, який є в достатній кількості в аптечній мережі України.

Таблиця 1

Вплив лікування на клінічну симптоматику ХЗЗГ з наявністю больового синдрому у обстежених хворих ($M \pm m$)

Клінічні ознаки ХЗЗГ з наявністю больового синдрому	Запропонований спосіб (n=35)	Спосіб-прототип (n=38)
Ліквідація симптомів загального нездужання (на який день лікування)	3,6 \pm 0,5	11,2 \pm 0,2**
Ліквідація явищ больового синдрому внизу живота (на який день лікування)	7,2 \pm 0,6	15,7 \pm 0,5**
Ліквідація виділень з піхви (на який день лікування)	6,7 \pm 0,4	13,6 \pm 0,2**
Середній ліжко-день знаходження в стаціонарі	12,3 \pm 0,1	19,2 \pm 0,2**
Збереження незначного больового синдрому на час виписки із стаціонару (абс / %)	3/8,6	12/31,6
Стійка клінічна ремісія ХЗЗГ протягом року (абс / %)	30/85,7	27/71,1

Таблиця 2

Вплив запропонованого способу лікування
на біохімічні показники у жінок, хворих на ХЗЗГ з наявністю больового синдрому ($M \pm m$)

Показники	Запропонований спосіб (n=35)		Спосіб-прототип (n=38)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
СМ, г/л	1,47±0,03	0,63±0,02***	1,49±0,06	1,23±0,02**
МДА, мкмоль/л	8,38±0,34	3,8±0,2***	8,29±0,45	6,9±0,5*
ДК, мкмоль/л	28,4±1,1	7,6±0,3**	29,0±1,4	20,7±1,7
ПГЕ, %	10,2±1,2	4,1±0,2***	10,7±1,6	8,9±0,2**
КТ, МОмг/Нь	225±12	322±9**	230±18	267±12*
СОД, МОмг/Нь	10,6±1,2	23,8±1,3**	11,3±1,4	15,2±0,7*
Відновлений глутатон, ммоль/л	0,45±0,02	0,9±0,02***	0,42±0,07	0,56±0,01**
Окислений глутатон, ммоль/л	2,2±0,3	0,5±0,01***	2,12±0,7	0,83±0,05***

Примітка: достовірність різниці між показником до та після лікування в першій та другій групах при $P < 0,05$ - *, $P < 0,01$ - **, $P < 0,001$ - ***

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