



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90626** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 12479	(72) Винахідник(и): Лисенко Болеслав Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 24.10.2013	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА "НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ" ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2014	(74) Представник: Черепов Леонід Володимирович, реєстр. №19
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2014, Бюл.№ 11	

(54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ РЕЦИДИВІВ ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ ПІСЛЯ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ

(57) Реферат:

Спосіб профілактики рецидивів генітального ендометріозу після оперативного втручання включає гормональну терапію. Як комбінований оральний контрацептив використовують низькодозований монофазний препарат "Силует" у поєднанні з комплексною терапією пригнічення аутопаракринного механізму регуляції росту ендометріюїдних вогнищ, що включає призначення прийому препаратів антипроліферативної, фібринолітичної та протеолітичної, протизапальної та імуномодельючої дії, противірусної, ангіопротекторної, антигіпоксантичної та антиоксидантної дії.

UA 90626 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до акушерства та гінекології, і може бути застосованою для проведення консервативної терапії та профілактики рецидивів у жінок репродуктивного віку після оперативного втручання з приводу генітального ендометріозу.

Ендометріоз відносять до найбільш поширених гінекологічних захворювань. Актуальність проблеми зумовлена значною поширеністю ендометріюїдної хвороби, популяційна частота цього захворювання у жінок репродуктивного віку сягає 10 % та зростає до 40-50 % у разі безпліддя та синдрому тазового болю. Генітальний ендометріоз, на думку більшості авторів, розвивається безпосередньо із слизової оболонки матки, внаслідок порушення гормонального гомеостазу та гіперестрогенії, а також локальних причин - запалення чи травми ендометрію при оперативних втручаннях, пологах, абортах, на фоні імунного дисбалансу при наявності генетичної схильності [2, 3, 6, 7].

Ендометріоз не прогресує та навіть зникає під час вагітності, ендометріоз згасає та не рецидивує в постменопаузі. Усе це є підтвердженням гормонзалежного характеру патогенезу захворювання. В генезі ендометріозу відіграють важливу роль порушення процесів апоптозу, проліферації, неопластогенезу та стромоутворення [4]. Регуляторами апоптозу на рівні організму є гормони, дія яких на клітинному та молекулярному рівні є опосередкованою ефектом цитокінів, інтерлейкінів, факторів росту і онкопротейнів. Клітинна проліферація контролюється також факторами росту та генами, які утворюються внаслідок мутацій, транслокацій і ампліфікацій клітинних генів, що в подальшому спричиняє зміни клітинного росту. Прогресування ендометріозу пов'язане з порушенням процесів апоптозу та проліферації на тлі гормональних та імунно-метаболических змін в організмі жінки.

Нині відомо багато способів лікування хворих з різними формами генітального ендометріозу, серед яких провідне місце займають хірургічні методи лікування (лапароскопія, лапаротомія) з призначенням гормональної терапії, бо при оперативному втручанні видаляються лише видимі чи доступні вогнища ендометріозу.

Біологічний ефект лікування генітального ендометріозу полягає в наступному:

- відновлення або підвищення репродуктивної функції жінок;
- радикальне видалення ендометріюїдного вогнища при оперативному втручанні;
- механічна деструкція вогнищ ендометріозу;
- консервативне лікування.

Гормональна терапія зумовлює пригнічення активності гіпоталамо гіпофізарно яєчникової системи або сприяє розвитку атрофічних (децидуоподібних) змін у гетеротопічних вогнищах, це реалізується через різні механізми дії препаратів, одні препарати модулюють стан псевдо вагітності (прогестини, похідні норстероїдів), інші розвиток атрофії ендометрія та стан псевдоменопаузи (антигонадотропіни, похідні андрогенів) чи ефект медикаментозної кастрації або медикаментозної гіпофізектомії (агоністи рилізінг гормонів) [1, 5].

За останні декілька років доведено значну роль клітинного імунітету в патогенезі генітального ендометріозу. Зокрема, активовані лімфоцити, які виділяють фактори регуляції клітинної проліферації, сприяють росту та імплантації ендометріальних клітин поза фізіологічних меж. Активація клітинного імунітету у хворих на генітальний ендометріоз здійснюється за рахунок персистуючих вірусів (цитомігало вірус (ЦМВ), вірус простого герпеса (ВПГ) 1 і 2 типів, вірус Епштейна-Барра) [6].

Також широко застосовується тривале використання агоністів гонадотропін рилізінг гормону.

Відомий спосіб профілактики і лікування ендометріозу, який включає гормональну терапію та призначення комплексу гормонального впливу спочатку даназолом перорально по 400 мг на добу на протязі 6 місяців, а потім введеною внутрішньоматковою гормональною системою "Mirena" на весь час її дії [8].

Недоліком вищезазначеного способу є суттєве зниження якості життя жінок репродуктивного віку, через виникнення у них симптомів менопаузи, а також неможливість завагітніти протягом декількох років. Після закінчення лікування вірогідність виникнення рецидивів висока.

В основу корисної моделі, що заявляється, поставлена задача створення ефективного способу профілактики рецидивів геніального ендометріозу після оперативного втручання, який би дозволив підвищити ефективність лікування, скоротити терміни лікування та знизити кількість рецидивів захворювання.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування та профілактики рецидивів геніального ендометріозу.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі профілактики рецидивів геніального ендометріозу після оперативного втручання, що включає гормональну терапію, згідно з корисною моделлю, як комбінований оральний контрацептив використовують низькодозований монофазний препарат "Силует", який призначають з 1-го дня менструації після оперативного

втручання по 1 таблетці один раз на добу протягом 63 діб без перерви, 7 діб препарат не приймають, після чого прийом препарату продовжують протягом шести 28-ми денних циклів по одній таблетці 1 раз на добу, щодня протягом 21 дня, 7 діб препарат не приймають, у поєднанні з комплексною терапією пригнічення аутопаракринного механізму регуляції росту

5 ендометріїдних вогнищ, що включає призначення прийому препаратів антипроліферативної, фібринолітичної та протеолітичної, протизапальної та імуномодельючої дії, протівірусної, ангіопротекторної, антигіпоксантної та антиоксидантної дій за визначеною схемою, а саме як препарати антипроліферативної дії призначають індинол-3-карбінол по 400 мг на добу у два

10 прийоми з 4-го дня після оперативного втручання протягом 6 місяців; як препарати фібринолітичної та протеолітичної дії призначають "Біострепту" у формі ректальних супозиторіїв один раз на добу з 4-го дня після оперативного втручання протягом 1 місяця; як препарати протизапальної та імуномодельючої дії призначають препарат "Ехінацея-композитум" внутрішньом'язово по 2 мл один раз на добу протягом 7 днів з 1-го, з 60-го та з 120-го дня після

15 оперативного втручання; як препарат протівірусної дії призначають "Циклоферон" по 250 мг внутрішньом'язово на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 добу дня після оперативного втручання, лікування продовжують за схемою підтримання з введенням один раз на п'ять днів, протягом чотирьох тижнів; як препарат ангіопротекторної дії призначають "Тіотриозолін" по 0,1 г внутрішньовенно з 1-го дня після операції протягом 3 днів та по 100 мг перорально тричі на

20 добу протягом 14 днів з 4-го, 60-го та 120-го дня після оперативного втручання; як препарат антигіпоксантної та антиоксидантної дії призначають "Кверцетин" по 1 г три рази на добу з 4-го дня після оперативного втручання протягом 6 місяців.

Використання корисної моделі дозволяє отримати наступний результат: за рахунок комплексного застосування низькодозованого монофазного препарату "Силует" у поєднанні з комплексною терапією пригнічення аутопаракринного механізму регуляції росту

25 ендометріїдних вогнищ впродовж 3-х і 6-ти місяців, підвищити ефективність лікування, скоротити терміни реабілітації репродуктивного здоров'я жінки та знизити кількість рецидивів захворювання.

"Силует ®" - пероральний комбінований препарат з антиандрогенним ефектом, містить етинілестрадіол як естроген і дієногест як прогестоген. Контрацептивний ефект препарату

30 "Силует ®" обумовлений різними факторами, найбільш важливими серед них є - інгібування овуляції, підвищення в'язкості цервікального слизу, зміна перистальтики маткових труб і структури ендометрію. Антиандрогенний ефект комбінації етинілестрадіолу і дієногесту ґрунтується на зниженні концентрації андрогенів в плазмі.

Дієногест є похідним норетистерону, який має в 10-30 разів більш низьку спорідненість до

35 прогестеронових рецепторів в пробірці у порівнянні з іншими синтетичними прогестинами. Дієногест не має істотних андрогенних, мінералокортикоїдних або глюкокортикоїдних ефектів в природних умовах.

Препарати з діючою речовиною індинол-3-карбінол сприяють знешкодженню отрут, у тому числі з про канцерогенними і канцерогенними властивостями, знижують загрозу розвитку ряду

40 гормонозалежних пухлин, зупиняють ріст пухлинних клітин, інфікованих вірусом папіломатозу людини.

"Біострепта" містить дві активні субстанції: стрептокіназу і стрептодорназу. Стрептокіназа є активатором проензиму плазміногену, що міститься в крові людини і під впливом стрептокінази перетворюється у плазмін, який має властивість розчиняти згустки крові. Стрептодорназа є

45 ензимом, який має здатність розчиняти липкі маси нуклеопротейнів, мертвих клітин або гною, не впливаючи при цьому на живі клітини і їх фізіологічні функції. Препарат полегшує доступ антибіотиків або хіміотерапевтичних засобів до вогнища запалення.

"Ехінацея-композитум" - комплексний гомеопатичний препарат, який виявляє протизапальну, антимікробну, знеболювальну та дезінтоксикаційну дію.

50 "Циклоферон" є низькомолекулярним індуктором інтерферону, що визначає широкий спектр його біологічної активності (протівірусної, імуномодулюючої, протизапальної, антипроліферативної, протипухлинної).

"Тіотриазолін" - препарат, що має виражені мембраностабілізуючу, антиоксидантну, репаративну та імуномодулюючу активність, також має деяку протиішемічну дію. Тіотриазолін

55 має виражену гепатопротекторну активність, перешкоджає руйнуванню гепатоцитів і стимулює їх регенерацію, сприяє зниженню поширення некрозу і жировій інфільтрації печінки, нормалізує білковий, пігментний, вуглеводний і ліпідний обмін в гепатоцитах, має деяку жовчогінну дію і нормалізує склад жовчі.

"Кверцетин" є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину і

60 належить до вітамінних препаратів групи Р. Внаслідок капіляростабілізуючих властивостей,

пов'язаних з антиоксидантним, мембраностабілізуючим впливом, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має протизапальний ефект завдяки блокаді ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженню синтезу лейкотрієнів, серотоніну і інших медіаторів запалення.

5 Заявлений спосіб здійснюють таким чином.

З першого дня менструації після оперативного втручання з приводу генітального ендометріозу пацієнткам призначають гормональну терапію, а саме комбінований оральний контрацептив - низькодозований монофазний препарат "Силует" по 1 таблетці один раз на добу протягом 63 днів без перерви, 7 днів препарат не приймають, після чого прийом препарату продовжують протягом шести 28-ми денних циклів по одній таблетці 1 раз на добу, щодня протягом 21 дня, 7 днів препарат не приймають.

Також, з після оперативного втручання, призначають комплексну терапію пригнічення аутопаракринного механізму регуляції росту ендометріюїдних вогнищ, за такою схемою:

Таблиця

Схема прийому препаратів комплексної терапії пригнічення
аутопаракринного механізму регуляції росту ендометріюїдних вогнищ

Дія	Препарат (діюча речовина)	Дозування	Терміни, схема прийому
Антипроліферативна	Індинол-3-карбінол	400 мг на добу у два прийоми	з 4-го дня після оперативного втручання протягом 6 місяців
Фібринолітична та протеолітична	«Біострепта» у формі ректальних супозиторіїв	один раз на добу	з 4-го дня після оперативного втручання протягом 1 місяця
Протизапальна та імуномодельюча	«Ехінацея-композитум»	внутрішньом'язово по 2 мл один раз на добу	протягом 7 днів з 1-го, з 60-го та з 120-го дня після оперативного втручання
Противірусна	«Циклоферон»	по 250 мг внутрішньом'язово	на 1,2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 добу дня після оперативного втручання, лікування продовжують за схемою підтримання з введенням один раз на п'ять днів, протягом чотирьох тижнів
Ангіопротекторна	«Тіотриозолін»	по 0,1 г внутрішньовенно	з 1-го дня після операції протягом 3 днів та по 100 мг перорально тричі на добу протягом 14 днів з 4-го, 60-го та 120-го дня після оперативного втручання
Антигіпоксанта та антиоксидантна	«Кверцетин»	по 1 г три рази на добу	з 4-го дня після оперативного втручання протягом 6 місяців

15 Спосіб пройшов апробацію у Державній науковій установі "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами і на базі Центру ендокринної хірургії та трансплантації ендокринних органів та тканин МОЗ України.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

20 Приклад 1.

Хвора К., 25 років. Звернулася зі скаргами на болі в попереку і внизу живота напередодні та під час менструації, первинну безплідність. Протягом 3-х років лікувалася з приводу ендометріозу (одержувала даназол, депо-ровера, дюфастон).

25 При клінічному обстеженні за даними УЗД: матка 52*44*52 мм, структура міометрію неоднорідна за рахунок гетерогенності, ендометрій з нечіткими межами товщиною 8 мм, відповідає фазі менструального циклу. Правий яєчник візуалізується поруч та за маткою, розмірами 60*40*53 мм, збільшений за рахунок утворення зниженої ехогенності з дифузним ехогенним вмістом розміром 40 мм. В тканині яєчника антральні фолікули 3-4-6 мм. Лівий яєчник візуалізується поруч з маткою, розмірами 26*19*22 мм, з домінуючим фолікулом 16 мм.

30 В зоні обох яєчників візуалізуються лінійновогнищеві ехогенні утворення 1-2-3 мм.

Діагноз: Ендометріоїдна кіста правого яєчника, злукова хвороба органів малого тазу.

Проведено лапароскопію, видалення ендометріоїдної кісти роз'єднання злук між трубами та яєчниками.

Призначено лікування за запропонованим способом.

5 Призначені лабораторно-інструментальні обстеження через 1-3-9 місяців показали.

УЗД через 1 місяць: матка в антефлексію 52*40*52 мм, структура міометрію неоднорідна за рахунок гетерогенності, ендометрій з нечіткими межами товщиною 4 мм тришаровий, 8 день циклу на фоні гормональної терапії. Правий яєчник візуалізується типово, розмірами 30*21*25 мм, В тканині яєчника антральні фолікули 3-4-6 мм. Лівий яєчник візуалізується поруч з маткою, розмірами 32*20*26 мм, в структурі антральні фолікули 2-4-6мм.

10 УЗД через 3 місяці: матка в антефлексію 50*38*52 мм, структура міометрію дещо неоднорідна, ендометрій з чіткими межами товщиною до 6 мм тришаровий, помірної ехогенності 12 день циклу на фоні гормональної терапії. Правий яєчник візуалізується типово, розмірами 31*20*27 мм, В тканині яєчника антральні фолікули 3-4-6 мм. Лівий яєчник візуалізується поруч з маткою, розмірами 33*20*25 мм, в структурі антральні фолікули 2-4-6 мм.

15 УЗД через 9 місяців: матка в антефлексію 50*38*50 мм, структура міометрію однорідна, ендометрій з чіткими межами товщиною до 6 мм тришаровий, помірної ехогенності 12 день циклу на фоні гормональної терапії. Правий яєчник візуалізується типово, розмірами 29*20*25 мм, В тканині яєчника антральні фолікули 3-4-6 мм. Лівий яєчник візуалізується поруч з маткою, розмірами 32*22*25 мм, в структурі антральні фолікули 2-4-6 мм.

20 За результатами останнього УЗД лікування запропонованим способом було припинено в зв'язку з бажанням пацієнтки реалізувати репродуктивну функцію. Протягом наступних 3-х місяців після припинення лікування пацієнтка завагітніла. Вагітність протікала фізіологічно та закінчилася строковими фізіологічними пологами.

25 Приклад 2.

Хвора К, 37 років. Скарги на болі внизу живота, болі при статевих відносинах, кров'янисті мажучі виділення з статевих шляхів до і після менструації. Неодноразово лікувалася різними методами без ефекту. В результаті клінічного обстеження, ультразвукового сканування діагностичної лапароскопії, гістероскопи, та колоноскопії, встановлено діагноз: ендометріоз тазової очередини, ретроцервікальний ендометріоз.

Після лапароскопічного висічення вогнища ендометріозу розташованого ретроцервікально в межах тканин не уражених ендометріозом, а також висічення вогнищ ендометріозу на очеревині малого тазу, хворій в післяопераційному періоді призначено лікування за запропонованим способом на термін 10-12 місяців.

35 При обстеженні через рік після оперативного втручання нових вогнищ ендометріозу на УЗД не було виявлено, скарги пацієнтки на болі внизу живота, болі при статевих відносинах, кров'янисті мажучі виділення з статевих шляхів до і після менструації відсутні.

Таким чином, запропонований спосіб профілактики рецидивів генітального ендометріозу після оперативного втручання є високоефективним і має виражену нормалізуючу загальноклінічну дію, скорочує строки лікування, дозу перорального прийому гормональних ліків, тобто навантаження на організм пацієнтки, забезпечує стійкий клінічний ефект за рахунок комплексної терапії пригнічення аутопаракринного механізму регуляції росту ендометріоїдних вогнищ, забезпечує профілактику розвитку ендометріозу і його рецидивів після відміни гормональної терапії, чим покращується якість життя пацієнток.

45 Джерела інформації:

1. Кучеревська І.Є. та ін. Сучасні аспекти профілактики та лікування ендометріозу // Медицина транспорту України. - 2012. - № 2. - С. 82-86.

2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: руководство для врачей. - М.: Медицина, 1998. - 317 с.

50 3. Давыдов А.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз / Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. - М.: Медицина, 2000. - С. 241-261.

4. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Изд.2. - Л.: Медицина, 1990. - 240 с.

55 5. Адамян Л.В., Бобкова М.В. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 3. - С. 10-14.

6. Barbieri R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1990. - V. 162, № 2. - P. 565-567.

7. Audebert A. J. M. Formes occultes et minimes de l'endometriose: strategie therapeutique // Rev. Franc. Gynecol. Obstet. - 2000. - V.85, № 2. - P. 79-84.

8. Пат. 35073 А України; А61К 38/22 (2006.01). Спосіб профілактики і лікування генітального ендометріозу / В.М. Запорожан, К.П. Тумасян; В.В. Беспоясна та ін.; Одеський державний медичний університет; Заявл. 09.08.1999; № 99084529; Опубл. 15.03.2001, Бюл. № 2/2001.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб профілактики рецидивів генітального ендометріозу після оперативного втручання, що включає гормональну терапію, який **відрізняється** тим, що як комбінований оральний контрацептив використовують низькодозований монофазний препарат "Силует" у поєднанні з комплексною терапією пригнічення аутопаракринного механізму регуляції росту ендометріїдних вогнищ, що включає призначення прийому препаратів антипроліферативної, фібринолітичної та протеолітичної, протизапальної та імуномодельючої дії, протівірусної, ангіопротекторної, антигіпоксантної та антиоксидантної дій за визначеною схемою.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що низькодозований монофазний препарат "Силует" призначають з 1-го дня менструації після оперативного втручання по 1 таблетці один раз на добу протягом 63 днів без перерви, 7 днів препарат не приймають, після чого прийом препарату продовжують протягом шести 28-ми денних циклів по одній таблетці 1 раз на добу, щодня протягом 21 дня, 7 днів препарат не приймають.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарати антипроліферативної дії призначають індинол-3-карбінол по 400 мг на добу у два прийоми з 4-го дня після оперативного втручання протягом 6 місяців.
4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарати фібринолітичної та протеолітичної дії призначають "Біострепту" у формі ректальних супозиторіїв один раз на добу з 4-го дня після оперативного втручання протягом 1 місяця.
5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарати протизапальної та імуномодельючої дії призначають препарат "Ехінацея-композитум" внутрішньом'язово по 2 мл один раз на добу протягом 7 днів з 1-го, з 60-го та з 120-го дня після оперативного втручання.
6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарат протівірусної дії призначають "Циклоферон" по 250 мг внутрішньом'язово на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 добу дня після оперативного втручання, лікування продовжують за схемою підтримання з введенням один раз на п'ять днів, протягом чотирьох тижнів.
7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарат ангіопротекторної дії призначають "Тіотриозолін" по 0,1 г внутрішньовенно з 1-го дня після операції протягом 3 днів та по 100 мг перорально тричі на добу протягом 14 днів з 4-го, 60-го та 120-го дня після оперативного втручання.
8. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як препарат антигіпоксантної та антиоксидантної дії призначають "Кверцетин" по 1 г три рази на добу з 4-го дня після оперативного втручання протягом 6 місяців.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601