



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **95849**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2014 07806**

(22) Дата подання заявки: **10.07.2014**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **12.01.2015**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **12.01.2015, Бюл.№ 1**

(72) Винахідник(и):

**Архипкіна Тетяна Леонідівна (UA),
Любимова Лідія Павлівна (UA),
Бондаренко Володимир Олександрович
(UA),
Караченцев Юрій Іванович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ.
В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Артема, 10, м. Харків, 61002 (UA)**

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ТЕРАПІЇ БЕЗПЛІДДЯ У ІНСУЛІНРЕЗИСТЕНТНИХ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА

(57) Реферат:

Спосіб диференційованої терапії безпліддя у інсулінрезистентних хворих на синдром полікістозних яєчників з надлишковою масою тіла шляхом нормалізації метаболічних порушень та андрогенного статусу, з подальшою стимуляцією овуляції. Вимірюють базальний рівень антимюллерового гормону, та при його значенні до 10,3 нг/мл призначають метформін у дозі 850 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців. При базальному рівні антимюллерового гормону понад 10,3 нг/мл, після терапії метформіном протягом ще 6 місяців призначають комбіновані оральні контрацептиви за загальноприйнятою схемою, після чого проводять стимуляцію овуляції кломіфен цитратом.

UA 95849 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до гінекології та ендокринології, і може бути використана при лікуванні безпліддя у хворих на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Протягом багатьох десятиліть "першою лінією терапії" безпліддя при СПКЯ є застосування кломіфену цитрату. Проте у 40-60 % хворих бажаного ефекту даним методом лікування досягти не вдається. Незадовільна відповідь на стимуляцію кломіфеном може бути обумовлена надлишковою вагою, гіперандрогенією та інсулінорезистентністю [1]. Тому, як підготовку до стимуляції овуляції хворим зі СПКЯ, обтяженим ожирінням та інсулінорезистентністю, проводяться заходи, одночасно спрямовані на зниження маси тіла та запобігання або компенсацію асоційованих з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією метаболічних порушень. Препаратом, що найбільш часто застосовується для нормалізації метаболічних порушень у хворих зі СПКЯ є метформін. Особливість метформіну полягає в тому, що як попередня терапія він потенціює ефект стимуляції овуляції кломіфеном, активно впливаючи на процеси метаболізму жирів, знижуючи рівень тригліцеридів, уповільнюючи процеси ліполізу та опосередковано зменшуючи гіперандрогенію [2, 3, 4]. Однак припускається, що незалежно від системної дії, ефективність метформіну, щодо виникнення овуляції у хворих зі СПКЯ знаходиться в прямій залежності від "чутливості" яєчників. Найбільш інформативним діагностичним критерієм "чутливості" яєчників при СПКЯ є рівень антимюллерового гормону (АМГ), який тісно пов'язаний зі станом фолікулярного апарату. Індивідуальний аналіз базального рівня АМГ дає можливість оцінити ступінь ураження фолікулярного апарату та може бути прогностичним маркером ефективності терапії безпліддя [5, 6].

Так, відомий спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфеном цитратом [7], при якому неплідним жінкам, хворим на СПКЯ, проводять терапію комбінованими оральними контрацептивами, при цьому досліджується рівень АМГ, та якщо він становить не більше 10,3 нг/мл, а через 6 місяців від початку лікування знижується вдвічі, проводять стимуляцію овуляції кломіфеном цитратом.

Однак в цьому способі не враховується вплив на кломіфенорезистентність таких факторів як надлишкова вага та інсулінорезистентність.

Відомий спосіб лікування безпліддя у інсулінорезистентних жінок хворих на СПКЯ, при якому до індукції овуляції кломіфеном призначають комбінацію препаратів регулон та метформін у терапевтичних дозах [8]. Але, цей спосіб є ефективним лише для жінок з нормальною масою тіла, тоді як інсулінорезистентні хворі доволі часто мають підвищений індекс маси тіла (ІМТ).

Отже, не зважаючи на наявність даних, щодо діагностичної значущості АМГ, на сьогодні в клінічній практиці не існує диференційованих підходів до терапії безпліддя саме у інсулінорезистентних хворих на СПКЯ та ожиріння в залежності від рівня цього гормону.

Задача корисної моделі - розробити спосіб диференційованої терапії, яка потенціює ефективність індукції овуляції у інсулінорезистентних хворих на синдром полікістозних яєчників з надлишковою масою тіла в залежності від рівня АМГ.

Поставлена задача вирішується тим, що жінкам зі СПКЯ, ІМТ > 26 та інсулінорезистентністю, при значенні АМГ до 10,3 нг/мл попередньо до стимуляції овуляції кломіфеном цитратом протягом 6 місяців призначають терапію метформіном у дозі 850 мг 2 рази на добу, а при рівні АМГ понад 10,3 нг/мл після терапії метформіном до індукції овуляції призначають комбіновані оральні контрацептиви (КОК) за загальноприйнятою схемою тривалістю 6 місяців.

Технічний результат - підвищення ефективності лікування безпліддя в інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з надлишковою масою тіла.

Розроблений спосіб дозволяє диференційовано підійти до лікування безпліддя у інсулінорезистентних хворих зі СПКЯ та ожирінням. Так при значенні АМГ менш ніж 10,3 нг/мл, для нормалізації метаболічних порушень, зменшення гіперандрогенії та підвищення ефективності дії кломіфену цитрату достатньо призначення метформіну протягом 6 місяців з подальшою стимуляцією овуляції. Жінки з рівнем АМГ понад 10,3 нг/мл після терапії метформіном та нормалізації метаболічних процесів, для зменшення рівня АМГ і підвищення чутливості до кломіфену цитрату, потребують призначення КОК протягом 6 місяців.

Спосіб апробовано на 55 інсулінорезистентних хворих на СПКЯ з надлишковою масою тіла ($29,4 \pm 0,3$ кг/м²) у віці від 18 до 29 років (середній вік - $26,1 \pm 0,2$ років), які знаходились на обстеженні та лікуванні з приводу СПКЯ у клініці ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України". Дані отримані нами раніше та дані інших дослідників, свідчать про те, що підвищення АМГ в сироватці крові понад 10,3 нг/мл є найбільш точним діагностичним тестом "типової" форми СПКЯ [9, 10]. Тому за рівнем базальної секреції АМГ всі хворі були розділені на дві групи: до першої групи увійшли 30 жінок, у яких АМГ коливався від

11,9 до 20,6 нг/мл ($14,1 \pm 0,5$ нг/мл), другу групу склали 25 жінок, з рівнем АМГ від 7,9 до 10,1 нг/мл ($9,1 \pm 0,2$ нг/мл).

Обидві групи були порівнянні за віком, ІМТ і мали характерні для СПКЯ гормональні та метаболічні порушення (табл. 1). Нами не встановлено розбіжностей ($p > 0,05$) між групами за рівнями імунореактивного інсуліну (ІРІ), глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), глюкози, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (E_2) та індексу НОМА Також, досліджувані групи до початку лікування вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$) за середніми показниками об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів.

Таблиця 1

Показники, які вивчалися у інсулінрезистентних
хворих зі СПКЯ та ожирінням до та після метформіном ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Перша група, n=30		Друга група, n=25	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	2	3	4	5
ЛГ, МО/л	$11,2 \pm 0,4^{1,2}$	$9,9 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,4^2$	$7,4 \pm 0,3$
ФСГ, МО/л	$2,8 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$
ЛГ/ФСГ	$4,0 \pm 0,3^1$	$3,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2^2$	$2,5 \pm 0,1$
Т, нмоль/л	$4,4 \pm 0,2^{1,2}$	$3,3 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,1^2$	$2,8 \pm 0,1$
E_2 , нмоль/л	$0,21 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01$
Т/ E_2	$21,5 \pm 0,9^{1,2}$	$14,5 \pm 0,5$	$16,2 \pm 0,6^2$	$13,1 \pm 0,5$
ІВА, %	$14,4 \pm 0,6^{1,2}$	$8,8 \pm 0,6$	$10,2 \pm 0,5^2$	$6,4 \pm 0,3$
ГЗСГ, нмоль/л	$32,1 \pm 1,1^2$	$39,6 \pm 1,6$	$33,4 \pm 1,1^2$	$45,9 \pm 1,5$
АМГ, нг/мл	$14,1 \pm 0,5^1$	$13,4 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,2^2$	$8,0 \pm 0,3$
Об'єм яєчника, см ³	$15,3 \pm 0,4$	$15,6 \pm 0,5$	$14,6 \pm 0,6^2$	$11,3 \pm 0,4$
Кількість антральних фолікулів	$17,2 \pm 0,5$	$17,1 \pm 0,4$	$16,7 \pm 0,5^2$	$13,4 \pm 0,3$
ІРІ, мкОД/мл	$21,8 \pm 1,5^2$	$16,5 \pm 0,8$	$22,4 \pm 1,6^2$	$14,9 \pm 0,7$
Глюкоза, ммоль/л	$4,5 \pm 0,2$	$4,6 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,1$
НОМА	$4,4 \pm 0,3^2$	$3,4 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,3^2$	$2,9 \pm 0,2$

Примітка:

¹ - вірогідність змін між групами до лікування ($p < 0,05$);

² - вірогідність змін до та після лікування ($p < 0,05$).

Однак, у обстежених першої групи, тобто у жінок з більш високим рівнем АМГ, показники лютетінізуючого гормону (ЛГ), тестостерону (Т) та індексу вільних андрогенів (ІВА) були вищими ($p < 0,05$), що підкреслювало ступінь тяжкості захворювання.

З метою нормалізації метаболічних порушень та опосередкованого зниження гіперандрогенії жінки обох груп протягом 6 місяців приймали метформін у дозі 850 мг 2 рази на добу. Обстеження проводилось до початку та через 6 місяців прийому метформіну.

Після завершення терапії вірогідні зміни ($p < 0,05$), тобто зниження ІРІ, секреції ЛГ, Т та підвищенням рівня ГЗСГ, які призводили до зменшення ІВА, відзначались в обох групах, але ступінь виразності гіперандрогенії залишався більш високим у пацієнток першої групи.

У той же час, зменшення секреції АМГ, кількості антральних фолікулів та об'єму яєчників, що свідчило про чутливість яєчників до терапії метформіном, мало місце лише у жінок другої групи, тобто у пацієнток з більш низьким рівнем АМГ. Крім того, саме в цій групі у 13 (52 %) жінок відзначалось зменшення тривалості затримок менструацій, у 13 (52 %) мала місце овуляція, а у 7 (28 %) настала вагітність.

Таким чином, у жінок зі СПКЯ, надлишковою вагою, інсулінрезистентністю та рівнем АМГ менш ніж 10,3 нг/мл на тлі 6 місяців лікування метформіном відбувалась нормалізація метаболічних розладів, знижувалась гіперандрогенія, а у 52 % відновлювалась репродуктивна функція. Подальша терапія кломіфен цитратом сприяла настанню вагітності у 10 (40 %) жінок.

У обстежених першої групи після завершення терапії зменшення тривалості затримок менструацій відбувалась у 1 (3,3 %) пацієнтки, а овуляція за даними дослідження базальної температури була відсутньою, відповідно жодна жінка з цієї групи не завагітніла. Не зважаючи на те, що у пацієнток цієї групи також відбулася нормалізація метаболічних порушень, однак

залишались незмінними секреція АМГ, кількість антральних фолікулів та об'єм яєчників, що свідчило про більш глибоке ураження фолікулярного апарату та необхідність подальшої терапії КОК за загальноприйнятою схемою.

- Через шість місяців лікування КОК встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження рівня АМГ, ЛГ, Т, підвищення ФСГ, E_2 , ГЗСГ і, як наслідок, зниження ІВА (табл. 2). Ультразвукове обстеження свідчило про зниження оваріального об'єму та зменшення кількості антральних фолікулів. Після відміни КОК в наслідок rebound-ефекта у 2 (6,7 %) жінок настала вагітність, а подальша стимуляція овуляції кломіфен цитратом призвела до настання вагітності ще у 11 (36,7 %) жінок.

Таблиця 2

Показники жінок зі СПКЯ до та після лікування КОК ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Показник	Пацієнтки зі СПКЯ, n=30	
	до лікування	після лікування
ЛГ, МО/л	9,9±0,3	8,8±0,3 ¹
ФСГ, МО/л	3,1±0,1	4,6±0,2 ¹
ЛГ/ФСГ	3,2±0,2	1,8±0,3 ¹
Т, нмоль/л	3,3±0,2	2,1±0,1 ¹
E_2 , нмоль/л	0,23±0,01	0,29±0,02 ¹
АМГ, нг/мл	13,4±0,5	7,1±0,3 ¹
Об'єм яєчника, см ³	15,6±0,5	10,9±0,3 ¹
Кількість антральних фолікулів	17,1±0,4	11,8±0,4 ¹
ГЗСГ, нмоль/л	39,6±1,6	40,4±2,1
ІВА, %	8,8±0,6	6,1±0,9 ¹

Примітка: ¹ - вірогідність змін до та після лікування ($p < 0,05$).

Приклад 1.

Історія хвороби № 94167. Хвора Т., 25 років, знаходилась у клініці ДУ ІПЕП на обстеженні з приводу синдрому полікістозних яєчників. Скарги: на порушення менструального циклу у вигляді затримок на 2-4 місяці, яке почалося з менархе і зберігається до теперішнього часу, посилення росту волосся на передпліччях, гомілкях, стегнах, животі, безпліддя протягом двох років. Клінічні ознаки гіперандрогенії були підтверджені гормональними показниками: Т/ E_2 14,1 (Т 3,1 нмоль/л, E_2 0,22 нмоль/л), ГЗСГ 29,7 нмоль/л. Метаболічні порушення: ІРІ натще 18,6 мкОД/мл, індекс НОМА 4,2, ІМТ 30,8 кг/м². При УЗД органів малого тазу: збільшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів. Базальний рівень АМГ становив 9,5 нг/мл. Пацієнтка отримала терапію: метформін в дозі 850 мг два рази на добу протягом 6 місяців. Терапія метформіном призвела до зниження ЛГ/ФСГ 2,3 (ЛГ 7,9 мМО/л, ФСГ 3,4 мМО/л), Т/ E_2 7,1 (Т 2,6 нмоль/л, E_2 0,37 нмоль/л), збільшення ГЗСГ 43,8 нмоль/л, зниження рівня ІРІ натще 11,6 мкОД/мл та індексу НОМА 2,5 та ІМТ 28,1. Крім того було відмічено зменшення рівня АМГ (з 9,5 до 7,1 нг/мл), об'єму яєчників (з 15,1 до 11,1 см³) та кількості антральних фолікулів (з 17 до 11). Тобто у пацієнтки відбулася нормалізація метаболічних порушень та зменшення проявів гіперандрогенії. Через чотири місяці від початку терапії пацієнтка відмітила, що нормалізувався менструальний цикл, через шість місяців за даними вимірювання базальної температури відновилась овуляція, а через два місяці після завершення прийому метформіну настала вагітність.

Приклад 2.

Історія хвороби № 93671. Хвора К., 24 років, знаходилась у клініці ДУ ІПЕП на обстеженні з приводу синдрому полікістозних яєчників. Скарги: на порушення менструального циклу у вигляді затримок на 4-6 місяці, яке почалося з менархе і зберігається до теперішнього часу, гірсутизм, безпліддя тривалістю чотири роки. Клінічні ознаки гіперандрогенії були підтверджені гормональними показниками: Т/ E_2 20,4 (Т 4,7 нмоль/л, E_2 0,23 нмоль/л), ГЗСГ 28,1 нмоль/л. Метаболічні порушення: ІРІ натще 19,4 мкОД/мл, індекс НОМА 4,9, ІМТ 33,1 кг/м². При УЗД органів малого тазу: збільшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів. Базальний рівень АМГ - 15,2 нг/мл. Пацієнтка отримала терапію: метформін в дозі 850 мг два рази на добу протягом 6 місяців. Терапія метформіном призвела до зниження ЛГ/ФСГ 3,5 (ЛГ 10,1 мМО/л, ФСГ 2,9 мМО/л), Т/ E_2 14,3 (Т 3,3 нмоль/л, E_2 0,23 нмоль/л), збільшення ГЗСГ 38,5 нмоль/л, зниження рівня ІРІ натще 10,4 мкОД/мл та індексу НОМА 2,4, ІМТ 29,3. Не було відмічено

значного зменшення рівня АМГ (з 15,2 до 14,9 нг/мл), об'єму яєчників (16,4 см³) та кількості антральних фолікулів (16). На тлі лікування метформіном не відбулося нормалізації менструального циклу і відповідно не відновилась овуляція. Тобто у жінки нормалізувались метаболічні порушення, однак зберігались клінічні та гормональні ознаки гіперандрогенії. Для зменшення проявів гіперандрогенії пацієнтці призначено КОК за загальноприйнятою схемою тривалістю 6 місяців. На тлі терапії мала місце щомісячна менструальноподібна реакція. Після завершення терапії відмічено зниження Т (з 3,3 до 2,4 нмоль/л), підвищення Е₂ (з 0,23 до 0,28 нмоль/л), ГЗСГ 40,5 нмоль/л. Крім того після лікування КОК зменшився рівень АМГ до 6,9 нг/мл, об'єм яєчників (10,4 см³) та кількості антральних фолікулів (9), що свідчило про наявність позитивної динаміки. Тому після завершення терапії КОК з метою стимуляції овуляції пацієнтці призначено кломіфен цитрат з 5-го по 9-й день менструального циклу по 100 мг / на добу. На третьому курсі індукції овуляції настала вагітність.

Наведені дані свідчать про необхідність диференційованого підходу до відновлення репродуктивної функції у інсулінрезистентних хворих на СПКЯ та ожиріння в залежності від рівня АМГ, який є маркером відповіді яєчників на терапію безпліддя.

Джерела інформації:

1. Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М: ООО "Медицинское информационное агенство", 2007. - 368 с.

2. Effect of Metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes [Text] / P. Iozzo, K. Hallsten, V. Oikopen [et al.] // Diabetes Care. - 2003. - Vol. 26, № 7. - P. 2069-2074.

3. Кравчун, Н.А. Метформин - первый шаг в лечении сахарного диабета 2 типа [Текст] / Н.А. Кравчун // Проблемы эндокринной патологии. - 2012. - № 1. - С. 94-97.

4. Diamanti-Kandarakis, E. Molecular mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome [Text] / E. Diamanti-Kandarakis, A. Papavasiliou // Trends in Molecular Medicine. - 2006. - Vol. 12, № 7. - P. 324-332.

5. Antimullerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries [Text] / R.L. Rosenfield, K. Wroblewski, V. Padmanabhan [et al.] // Fertility and Sterility. - 2012. - Vol. 98, № 1. - P. 242-249.

6. Neaqui, H. Anti-Mullerian hormone-a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome [Text] / H. Neaqui, C Cristescu // J. Med. Life. - 2012. - Vol. 5, № 4. - P. 462-464.

7. Пат. № 77229 Україна, МПК G01 N 33/48, A61B 5/145. Спосіб визначення неплідних жінок, які підлягають стимуляції овуляції кломіфен цитратом [Текст] / Т.Л. Архипкіна, Л.П. Любімова, В.О. Бондаренко, Ю.І. Караченцев (UA); заявник і патентовласник ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України" (UA). - № u201207368, заявл. 18.06.12; опубл. 11.02.13; Бюл. № 3. - 4 с.

8. Пат. 57151 Україна, МПК A61P 15/18, A61K 31/425 Спосіб лікування безпліддя у інсулінрезистентних жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників [Текст] / Т.Л. Архипкіна, Л.П. Любімова, В.О. Бондаренко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України" (UA). - № u2010 09538; заявл. 30.07.10; опубл. 10.02.11, Бюл. № 3. - 6 с.

9. Пат. 69387 Україна, МПК G01N 33/48, A61B 5/145 Спосіб діагностики синдрому полікістозних яєчників [Текст] / Т.Л. Архипкіна, Л.П. Любімова, В.О. Бондаренко [та ін.] (UA); заявник і патентовласник Державна установа "Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України" (UA). - № u201112514; заявл. 25.10.11; опубл. 25.04.12, Бюл. № 8. - 4 с.

10. Parco, S. Serum anti-Mullerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome [Text] / S. Parco, C. Novelli, F. Vascotto, T. Princi // Int. J. Gen. Med. - 2011. - № 4. - P. 759-763.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб диференційованої терапії безпліддя у інсулінрезистентних хворих на синдром полікістозних яєчників з надлишковою масою тіла шляхом нормалізації метаболічних порушень та андрогенного статусу, з подальшою стимуляцією овуляції, який **відрізняється** тим, що вимірюють базальний рівень антимюллерового гормону, та при його значенні до 10,3 нг/мл призначають метформін у дозі 850 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців, а при базальному рівні антимюллерового гормону понад 10,3 нг/мл, після терапії метформіном протягом ще 6 місяців
- 10 призначають комбіновані оральні контрацептиви за загальноприйнятою схемою, після чого проводять стимуляцію овуляції кломіфен цитратом.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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