



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109590** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 38/24 (2006.01)
A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2014 01523	(72) Винахідник(и): Носенко Олена Миколаївна (UA), Скіданова Катерина Андріївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.02.2014	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.09.2015	(73) Власник(и): ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО, пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003 (UA)
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.08.2015, Бюл.№ 16	(74) Представник: Короткіх Ліна Михайлівна, реєстр. №43
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.09.2015, Бюл.№ 17	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard Ph, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. - N. Engl. J. Med. - 2012. - Vol. 366, № 5. - P. 409-420, 6 арк. UA 51644 U, 26.07.2010 Ашибоква О.Х. Эффективность гормонотерапии и таргетных медикаментозных средств при патологии эндометрия / Ашибоква О.Х., Шаваева В.А., Узденова З.Х., Шогенова Ф.М. // Известия Кабардино-балкарского государственного университета. - Т. 2. - № 3. - 2012. - С.118-119 Ткаченко Л. В. Современные возможности органосохраняющей терапии миомы матки. / Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И. // Лекарственный вестник №4 (52). - Т.7. - 2013. - С. 25-28

(54) СПОСІБ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме до гінекології. Спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки включає призначення перорального прийому препарату заліза в дозі 80 мг заліза на добу, засобу на основі уліпристалу ацетату в дозі 5 мг на добу починаючи з першого тижня менструального циклу впродовж трьох місяців, додатково на той же термін призначають пероральний прийом засобу на основі індол-3-карбінолу та епігалокатехін-3-галату в дозі 200-400 мг на добу під час їди.

UA 109590 C2

Винахід належить до медицини, конкретно до гінекології, і може бути використаний при підготовці пацієнтки до операції з приводу лейоміоми матки.

Лейоміома матки - найпоширеніша доброякісна пухлина органів малого таза у жінок. Частота захворювання коливається від 25-30 % у жінок репродуктивного віку і зростає до 50 % у жінок в передменопаузальному віці. Підраховано, що в ЄС щорічно проводять близько 300 000 хірургічних операцій з приводу лейоміоми матки, в тому числі приблизно 230 000 гістеректомій. Високий вміст рецепторів естрогенів і прогестерону в міоматозному вузлі реалізується в локальному підвищенні концентрації естрадіолу, прогестерону і стимулюванні зростання лейоміоми. При цьому прогестерон і естрогени синергічно взаємодіють. Таким чином, порушення обміну статевих стероїдів в міоматозних вузлах формуються за принципом позитивного зворотного зв'язку, заснованого на аутокринній стимуляції клітин. Розвиток цього патофізіологічного механізму обумовлено активною участю так званих факторів росту, які призводять до зростання міоматозних вузлів, порушення васкуляризації та кровотеч. Патологічні клінічні симптоми, що спостерігаються при лейоміомі матки (біль, рясні маткові кровотечі, збільшення розмірів матки), створюють додаткові труднощі при оперативному видаленні міоматозних вузлів. Проблеми передопераційної терапії клінічних симптомів лейоміоми матки в даний час залишаються невирішеними.

Відомий спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки шляхом призначення курсу агоніста гонадотропін-релізінг-гормону (а-ГнРГ). Депоновані форми а-ГнРГ (лейпрорелін, гозерелін, трипторелін та ін.) забезпечують терапевтичний ефект при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні один раз на 28-30 днів (І.В. Кузнецова. Агонисты гонадолиберина и адьювантная терапия в гинекологии (обзор литературы). - Пробл. репрод. - 2010. - № 1. - С. 49-56).

Але можливості тривалого застосування а-ГнРГ є обмеженими через побічні ефекти, викликані зниженням рівнів естрогенів, характерних для постменопаузи: припливи жару, пітливість, головний біль, депресія, перепади настрою, втрата лібідо, вагініти та зменшення щільності кісткової тканини, а також через недостатню ефективність: зменшення крововтрати на 13-й тиждень лікування а-ГнРГ (лейпрореліном) зафіксовано у 80,4 % пацієнток, середнє зменшення об'єму лейоміоми склало - 53,5 %, але після терапії розмір міом відновлювався (Информационное письмо Ассоц. гинекол.-эндокринол. России (<http://gynendo.ru/wp-content/uploads/2013/06/Инфописьмо - № 11 - от-20-июня-20131.pdf>)).

Відомий спосіб, який є найближчим за суттю та досягнутим результатом до способу, що заявляється (Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard Ph, et al. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery. - N. Engl. J. Med. - 2012. - Vol. 366, № 5. - P. 409-420), включає пероральний прийом засобу на основі уліпристалу ацетату (УПА) в дозі 5 мг на добу впродовж 3 місяців, що передують даті операції з видалення лейоміоми матки, починаючи з першого тижня менструального циклу (МЦ), а також прийом препарату заліза. Відомий спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки є високоефективним: зменшення менструальної крововтрати на 13-й тиждень лікування було у 90,3-91,5 % пацієнток, середнє зменшення об'єму лейоміоми склало - 21,2 %.

Недоліком відомого способу передопераційної терапії лейоміоми матки є негативні побічні ефекти, які супроводжують вживання засобу на основі УПА, наприклад, гіперплазію ендометрія виявили у 60 % пацієнток, а також набрядання та біль в молочних залозах, припливи жару, пітливість, головний біль та ін.

В основу винаходу поставлено задачу: в способі передопераційної терапії лейоміоми матки шляхом додаткового призначення біологічно активних добавок на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату забезпечити нормалізацію метаболічних процесів в репродуктивних органах жінок і молочних залозах, що дозволить порівняно з відомим найближчим аналогом знизити число пацієнток, які мають ускладнення від проведеної терапії, на 50 %, які мають рясну кровотечу - на 8 %, збільшити число пацієнток, у яких нормалізувалась товщина ендометрія на 24 %, зменшити обсяг міоми на 8 %.

Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки шляхом призначення перорального прийому препарату заліза в дозі 80 мг заліза на добу, засобу на основі УПА в дозі 5 мг на добу впродовж 3 місяців, що передують даті операції з видалення лейоміоми матки, починаючи з першого тижня МЦ.

Новим у способі є те, що додатково на той же термін призначають пероральний прийом засобу на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату в дозі 200-400 мг на добу під час їди.

Ще однією відмінністю способу, що заявляється, є те, що як засіб на основі УПА вибирають препарат з ряду торгових марок: Есмія, Двелла, EllaOne.

Іншою відмінністю способу, що заявляється, є те, що як засіб на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату вибирають препарат з ряду торгових марок: Епігалін, Індігал, Промісан, Стелла, Індинол+Епігалат Капсули.

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

Лейоміома матки, відповідно до сучасних представлень, є моноклональним гормоночутливим проліфератом, що складається з фенотипово змінених гладком'язових клітин міометрія (Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Новый принцип лечения миомы матки (методическое руководство для врачей акушеров-гинекологов). М: МГМСУ 2006). Будучи локальною патологією міометрія, обумовленою зміщенням внутрішньоклітинного балансу проліферації та апоптозу і підтримуваної різними аутокринними та паракринними факторами, лейоміома матки досить довго зберігає високу чутливість до гормональних впливів.

Лейоміома матки може супроводжуватися матковими кровотечами, часто з розвитком залізодефіцитної анемії, тазовим болем і порушенням функції сусідніх органів, а також безпліддям через порушення імплантації плідного яйця, мимовільними абортами, а також різними акушерськими ускладненнями при настанні вагітності. Найчастішим підходом до лікування лейоміоми матки залишається хірургічний метод: міомектомія і гістеректомія. Естрогени протягом довгого часу розглядали як ключовий фактор патогенезу лейоміоми матки, проте в даний час з'являється все більше даних, що прогестерон також може відігравати важливу роль за рахунок ряду спадкових і соматичних мутацій, впливу на окремі фактори росту і активність позаклітинного матриксу (тканина, яка розташовується в міжклітинному просторі, сприяє "утриманню" клітин в жорсткому просторі). В даний час фармакологічне втручання, як правило, використовують як симптоматичну терапію при пухлинах невеликого розміру. Існує небагато лікарських засобів, які потенційно здатні надати прямий вплив на зростання лейоміоми матки. Багатообіцяючими в цьому відношенні є селективні модулятори прогестеронових рецепторів, які стали предметом інтенсивного дослідження в останні роки. Механізм дії цих препаратів остаточно невідомий, але зменшення об'єму пухлини і пов'язаних з міомою ознак було продемонстровано в ряді клінічних досліджень (Nieman L.K., et al. - Fertil. Steril. - 2011. - Vol. 95, № 2. - P. 767-772; Wilkens J., et al. - J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008. - Vol. 93, № 12. - P. 664-6671). Терапія селективними модуляторами прогестеронових рецепторів на прикладі УПА викликає апоптоз (програмована клітинна смерть) в клітинах лейоміоми матки, що сприяє позитивному клінічному впливу на останню. Крім антипроліферативного і проапоптотичного впливу, УПА діє на гіпоталамо-гіпофізарному рівні, пригнічує овуляцію при збереженні вмісту естрадіолу на рівні середньої фолікулінової фази. Засіб чинить також пряму дію на ендометрій і швидко припиняє кровотечу, викликаючи оборотні доброякісні зміни в ендометрії.

За відомим найближчим до заявленого способом, селективний модулятор прогестеронових рецепторів, а саме засіб на основі УПА, пропонують для передопераційної терапії лейоміоми матки. Через присутню у хворих на лейоміому анемію за відомим способом до лікування залучають і препарати заліза.

Однак відомий спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки супроводжується негативними побічними ефектами: гіперплазією ендометрія (60 % пацієток), припливами, емоційними розладами, головним болем, нудотою, болем у животі, акне, підвищеною пітливістю, болем у кістках і м'язах, напруженістю чи болісністю молочних залоз, набряками, підвищеною втомлюваністю, підвищенням концентрації холестерину в крові, збільшенням маси тіла та ін. Пряма дія на ендометрій призводить до специфічних для цього класу препаратів змін у ендометрії, пов'язаних з модулятором рецепторів прогестерону (Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes (PAEC)). Гістологічні зміни представлені проліферуючим епітелієм, що супроводжується асиметрією зростання строми і епітелію, виразним кістозним розширенням залоз зі змішаними естрогенними (мітотичними) і прогестагенів (секреторними) впливами на епітелій. (Информация для врачей и медицинских работников ЭСМИЯ®; GEDEON RICHTER, Pic. http://www.vidal.by/poisk_preparatov/esmya.htm).

Таким чином, зменшення негативних побічних впливів лікарських препаратів на основі УПА без зниження ефективності лікування в цілому є однією з пріоритетних задач передопераційної терапії лейоміоми матки. Для цього за способом, що заявляється, пропонують застосування комплексної терапії, яка включає, крім вище перерахованих препаратів, призначення засобу на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату.

Введення в терапевтичний комплекс препарату на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату патогенетично обґрунтоване, оскільки дозволить забезпечити нормалізацію метаболічних процесів в репродуктивних органах жінок і молочних залозах. Засіб здійснює комплексний вплив на організм людини, яке проявляється в гальмуванні патологічних

гіперпластичних процесів в гормонзалежних органах і тканинах жіночої (молочні залози, ендометрій і шийка матки, яєчники) репродуктивної системи, пригнічує патологічний ріст і мітоз клітин в органах і тканинах жіночої репродуктивної системи.

Індол-3-карбінол є біологічно активною речовиною екстракту сімейства хрестоцвітих, блокує гормонзалежні і гормоннезалежні механізми, які активують патологічний клітинний ріст в тканинах молочної залози і матки. За рахунок посилення активності ферментів цитохрому Р-450 нормалізує баланс естрогенів, пригнічує утворення проканцерогенного 16а-гідроксіестрону і сприяє зсуву співвідношення метаболітів жіночих статевих гормонів-естрогенів на користь утворення 2-С-гідроестрону; попереджає проліферацію клітин в естроген-чутливих тканинах; індукує процеси апоптозу в патологічно змінених клітинах; нейтралізує дію ростових факторів, які стимулюють розвиток пухлин в гормонзалежних органах репродуктивної системи, викликає вибірккову загибель клітин (апоптоз), в тому числі і клітин, які вже зазнали пухлинної трансформації.

Епігалокатехін-3-галат є біологічно активною речовиною екстракту зеленого чаю, активує фагоцитоз, стимулює завершеність фагоцитозу, збільшує число фагоцитуючих клітин, проявляє виразну ангіостатичну дію (пригнічує патологічний ріст нових судин), сприяє зменшенню росту новоутворень; пригнічує інвазивну активність клітин ендометрія; пригнічує активність ЦОГ-2 і простагландинів. Характеризується здатністю гальмувати ріст судин в міоматозних вузлах, перешкоджає проникненню клітин ендометрія в м'язовий шар матки. (Інструкція із застосування препарату "Епігалін", <http://natalochka.org.ua/ru/zdorovie/278-epigalin-60.html>).

Надзвичайно важливим є відсутність у біологічно активної добавки на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату негативних побічних ефектів.

Суттєвою ознакою способу, що заявляється, є вироблена дослідним шляхом чітка регламентація передопераційної терапії: дози та режими прийому препаратів, які підібрані дослідним шляхом і відповідають двом основним критеріям: дієвість і безпечність для організму жінки. Так, засіб на основі УПА призначають в дозі 5 мг на добу, а засіб на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату - в дозі 200-400 мг (в залежності від тяжкості патології) на добу під час їди впродовж 3 місяців.

Для порівняння ефективності заявленого та відомого способів (найближчого аналога) було обстежено та проліковано 150 пацієнок з тяжкою рясною менструальною кровотечею, пов'язаною з лейоміомою матки, яким було заплановано проведення міомектомії (операція з видалення міоматозних вузлів). Впродовж трьох місяців щодо досліджуваних пацієнок застосовували передопераційну терапію лейоміоми матки. Всі пацієнтки мали анемію (гемоглобін нижче 102 г/л) та одержували перорально препарат Тардиферон по 1 табл. на добу зі вмістом 80 мг заліза. Обсяг менструальної крововтрати оцінювали за допомогою Графічної шкали оцінки крововтрати (Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC)). Суму балів за PBAC > 100 впродовж перших 8 днів менструації вважали ознакою підвищеної менструальної крововтрати. Розмір міоматозної матки, найбільших вузлів та товщину ендометрія оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) на початку та після курсу передопераційної терапії (на 13-му тижні). Пацієнок поділили на три групи: I група (порівняльна) включала 50 пацієнок, яких лікували за відомим найближчим аналогом; II група (дослідна) включала 50 пацієнок, щодо яких виконували передопераційну терапію за способом, що заявляється, за виключенням із лікувальної схеми препарату УПА. Групу II включили в дослідження для вивчення механізму дії запропонованої схеми передопераційної терапії. III група (основна) включала 50 пацієнок, щодо яких виконували передопераційну терапію за способом, що заявляється. Результати досліджень включено до таблиці.

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомого способу передопераційної терапії лейоміоми матки

Таблиця

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомого способу передопераційної терапії лейоміоми матки

№ групи	Спосіб лікування: застосовані препарати впродовж 3 міс.		Кількість хворих, жін.	Результати терапії, у жін. (%) на 13-й тиждень терапії			
				негативні ¹ ефекти	РВАС <75 ²	обсяг міоми - %	товщина ендометрія > N ³
I	Відомий ⁴	Есмія, Тардиферон	30	29	27	20,5	18
		ЕллаОне, Тардиферон	10	9	8	21,0	5
		Двела, Тардиферон	10	7	10	21,5	7
		Всього за відомим способом	50	45 (90)	45 (90)	21,0	30 (60)
II	Дослідний	Епігалін, Тардиферон	10	8	1	2	9
		Індигал, Тардиферон	10	7	0	0	10
		Промісан, Тардиферон	10	9	0	1	9
		Стела, Тардиферон	10	8	0	1	9
		Індинол+Епігалат Капсули; Тардиферон	10	9	1	0	10
		Всього за дослідним способом	50	41 (88)	2 (4)	4	47 (94)
III	Запропонований	Есмія, Епігалін, Тардиферон	10	4	10	29,0	3
		Есмія, Індигал, Тардиферон	10	4	10	29,3	4
		Есмія, Промісан, Тардиферон	10	3	9	28,7	3
		ЕллаОне, Стелла, Тардиферон	10	5	10	30	5
		Двела, Індинол + Епігалат Капсули; Тардиферон	10	4	10	28,0	3
		Всього за запропонованим способом	50	20 (40)	49 (98)	29,0	18 (36)

¹ Враховували тільки тяжкі ускладнення - за клінічними ознаками

² Пацієнтки, у яких менструальна кровотеча нормалізувалась

³ Товщина ендометрія в нормі 1-2 мм

⁴ За умовами найближчого аналога (N. Engl. J. Med. - 2012. - Vol. 366, № 5. - P. 409-420)

Як видно з включених до таблиці результатів досліджень, способом, що заявляється, лікували пацієнток групи III. Фактично, лікувальна схема об'єднує прийоми відомого способу (група I) та дослідного (група II). Дослідження показали, що в разі об'єднання цих прийомів в один комплекс спостерігається надсумарний лікувальний ефект:

- тяжкі ускладнення відсутні у 5 пацієнток I групи та у 9-II (5+9=14); в III групі у 20 пацієнток відсутні негативні ефекти;

- припинилась кровотеча (РВАС<75) у 45 пацієнток I групи та у 2 - II (45+2=47); в III групі у 49 пацієнток відсутня рясна кровотеча;

- обсяг міоми зменшився в середньому на 21 % у пацієнток I групи та на 4 % - II (21+4=25); а в III групі обсяг міоми зменшився в середньому на 29 %;

- нормалізацію товщини ендометрія (1-2 мм) спостерігали у 20 пацієнток I групи та у 3 - II (20+3=23); а в III групі у 32 пацієнток нормалізувалась товщина ендометрія.

Причини надсумарної ефективності комплексного лікування за способом, що заявляється, невідомі. Можна припустити наявність механізму потенційованої дії окремих препаратів при їх поєднаному застосуванні. Можливо, що підібрана дослідним шляхом схема лікування виявилась найефективнішою завдяки вдалому поєднанню порядку дії механізмів, нашаруванню, переходу одного в інший, подальшого їх продовження: ліквідації запального процесу, регенерації тканин, протективної реакції, дезінтоксикації, антиоксидантного та замісного механізмів синтезу білків, підвищенню імунітету.

Отже, включення в схему передопераційної тримісячної терапії лейоміоми матки лікувального комплексу препарату заліза, засобу на основі УПА та засобу на основі індол-3-

карбінолу й епігалокатехін-3-галату порівняно з відомим найближчим аналогом дозволяє знизити число пацієток, що мають ускладнення від проведеної терапії, на 50 % (з 90 % до 40 %), що мають рясну кровотечу - на 8 % (з 10 % до 2 %), збільшити число пацієток, у яких нормалізувалась товщина ендометрія на 24 % (з 40 % до 64 %), зменшити обсяг лейоміоми порівняно з відомим способом на 8 % (з -21 % до -29 %).

Спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки, що заявляється, здійснюють таким чином. Пацієнтці, якій заплановано міомектомію, за три місяці до операції проводять передопераційну терапію, яка включає призначення перорального прийому препарату заліза в дозі 80 мг заліза на добу, засобу на основі УПА в дозі 5 мг на добу, починаючи з першого тижня МЦ впродовж трьох місяців. Додатково на той же термін призначають пероральний прийом засобу на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату в дозі 200-400 мг (в залежності від тяжкості патології) на добу під час їди. При нетяжкій анемії призначають таблетований препарат заліза, наприклад, Тардиферон (Pierre Fabre Medicament Production, Франція). В якості засобу на основі УПА обирають препарат з ряду: Есмія, Двелла (Gedeon Richter, Угорщина), EllaOne (HRA Pharma, США). Як засіб на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату застосовують один з препаратів: Епігалін (Biohealth int. GmbH, ФРН), Стелла (ООО Завод экологической техники и экопитания, РФ), Індігал, Промісан чи Індінол + Епігалат Капсули (МираксБиофарма ЗАО, РФ).

Конкретний приклад виконання способу, що заявляється.

Приклад. Хвора З., 35 років, була прийнята до гінекологічного відділення для оперативного лікування з діагнозом: симптомна лейоміома матки. Менструації у пацієнтки З. почалися із 13 років, регулярні, встановились одразу, по 5 днів через 28 днів, рясні, болісні. Статеве життя з 18 років, шлюб перший. В анамнезі хворої З. зафіксовано 3 вагітності, 1 медичний аборт, 2 пологів у віці 19 та 24 роки. З приводу лейоміоми матки впродовж 7 років перебувала під наглядом гінеколога за місцем проживання. В останні 8 місяців відзначали зростання міоматозних вузлів на тлі гормональної терапії. Хвора З. скаржилася на біль в малому тазі, слабкість і тяжкість в ногах, рясні кровотечі в період місячного.

При обстеженні в клініці виявили анемію: в аналізах крові рівні гемоглобіну 104 г/л (норма 120-140), еритроцитів - 3,28 Т/л (норма 3,7-4,7), гематокриту - 31 % (норма 39-49). Обсяг менструальної крововтрати оцінювали за допомогою Графічної шкали оцінки крововтрати: РВАС =110 балів (норма < 100). В клініці хворій З. провели УЗД статевих органів: матка збільшена до 106 × 90 × 114 мм, (в нормі, приблизно, 42 × 38 × 40 мм), товщина ендометрія - 10 мм (в нормі 1-2 мм), міометрій неоднорідний. По передній і лівій боковій стінках матки 1-ий міоматозний вузол має розмір 46 × 39 мм і дещо деформує порожнину матки. По задній стінці матки 2-ий міоматозний вузол має розмір 58 × 42 мм, по передній стінці біля дна матки - 2 субсерозні вузли: 3-ій до 30-40 мм, 4-ий до 20 мм в діаметрі. Розміри яєчників в межах норми. В клініці хворій З. за три місяці до операції провели передопераційну терапію, яка включала пероральний прийом препарату Тардиферон в дозі 80 мг заліза на добу, засобу на основі УПА - Есмія в дозі 5 мг на добу, починаючи з першого тижня МЦ впродовж трьох місяців. На той же термін хворій З. призначили пероральний прийом засобу на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату - Епігалін в дозі 200 мг на добу під час їди. Після лікування у хворої З. зменшився біль в малому тазі, зникли слабкість і тяжкість в ногах, кровотечі припинились: РВАС < 75. Хворій З. провели контрольне УЗД статевих органів: розміри матки зменшились до 76×60×90 мм; 1-ий міоматозний вузол має розмір 36×29 мм; 2-ий міоматозний вузол має розмір 44×34 мм; 3-ій - до 20-30 мм, 4-ий до 18 мм в діаметрі; товщина ендометрія - 4 мм, міометрій неоднорідний. Хворій З. провели консервативну міомектомію. Загоєння швів пройшло первинним натягом. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Жінку виписали зі стаціонару на 4-у добу в задовільному стані під спостереження лікаря жіночої консультації.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб передопераційної терапії лейоміоми матки шляхом призначення перорального прийому препарату заліза в дозі 80 мг заліза на добу, засобу на основі уліпристалу ацетату в дозі 5 мг на добу впродовж 3 місяців, що передують даті операції з видалення лейоміоми матки, починаючи з першого тижня менструального циклу, який **відрізняється** тим, що додатково на той же термін призначають пероральний прийом засобу на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату в дозі 200-400 мг на добу під час їди.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як засіб на основі уліпристалу ацетату вибирають препарат з ряду торгових марок: Есмія, Двелла, EllaOne.
3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як засіб на основі індол-3-карбінолу й епігалокатехін-3-галату вибирають препарат з ряду торгових марок: Епігалін, Індігал, Промісан,
- 5 Стелла, Індинол+Епігалат Капсули.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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