



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109596** (13) **C2**

(51) МПК (2015.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/593** (2006.01)

**A61K 33/06** (2006.01)

**A61P 15/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 04814**

(22) Дата подання заявки: **05.05.2014**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.09.2015**

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.07.2015, Бюл.№ 13**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.09.2015, Бюл.№ 17**

(72) Винахідник(и):

**Оразов Мекан Рахімбердієвич (UA),  
Чайка Андрій Володимирович (UA),  
Носенко Олена Миколаївна (UA)**

(73) Власник(и):

**ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.  
ГОРЬКОГО,**

пр. Ілліча, 16, м. Донецьк, 83003 (UA)

(74) Представник:

**Короткіх Ліна Михайлівна, реєстр. №43**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

UA 18301 U, 15.11.2006

UA 20643 U, 15.02.2007

UA 4960 U, 15.02.2005

Сидорова І.С., Унанян А.П.

Дифференцированный подход к лечению аденомиоза. Состояние гуморального иммунитета у женщин при опухолевых заболеваниях матки / Акушерство. Гинекология. Репродуктология. - 2011. - Т.5.

- № 2. - С. 16-20

Адамян Л. В. Современные принципы диагностики и лечения эндометриоза / Адамян Л. В., Андреева Е. Н. // Гинекология. - 2005. - Т. 2. - 4 ст.

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АДЕНОМІОЗУ У ЖІНОК

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, конкретно до гінекології, і може бути використаний при консервативному лікуванні аденоміозу у жінок. Спосіб лікування аденоміозу призначення курсу внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій мінімальної терапевтичної дози агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону в депо-формі один раз в 28 днів впродовж 6 місяців, паралельно призначають терапію "прикриття" перорально: препарати Аб'юфен в дозі 400 мг тричі на добу впродовж 5-10 діб, Тивортин в дозі 1 г тричі на добу впродовж 14 діб та засіб на основі кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> в добовій дозі 1500 мг кальцію та 600 МО вітаміну D<sub>3</sub> впродовж 14 діб.

UA 109596 C2



Винахід належить до медицини, конкретно до гінекології, і може бути використаний при консервативному лікуванні аденоміозу у жінок.

Аденоміоз - ендометріоїдне ураження тіла матки - має найвищу питому вагу (70-80 %) у структурі генітального ендометріозу. Аденоміоз (іноді називають "внутрішнім ендометріозом") є причиною тазового болю у жінок різних вікових груп, а також безпліддя у жінок репродуктивного віку. Хронічний перебіг аденоміозу і його висока потенція до рецидивування після різних видів лікування визначають актуальність питань вдосконалення терапевтичних підходів до цього захворювання. В останні роки фахівці вдаються як до гормональної монотерапії, так і до комплексного підбору лікувальних засобів в терапевтичних схемах щодо аденоміозу.

Відомий спосіб лікування аденоміозу у жінок шляхом призначення курсу негормональних препаратів Індинолу (400 мг/добу) та Епігалату (200 мг/добу) впродовж 6 місяців (Арутюнян А.Ф., Кустаров В.Н. Применение индинола и эпигаллата при аденомиозе. - Вестник Хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна. - 2010. - № 3).

Недоліком відомого способу лікування є недостатня ефективність лікування при активній формі аденоміозу у жінок.

Відомий спосіб лікування аденоміозу у жінок (Дамиров М.М., Полетова Т.Н., Бабков К.В. и др. Комплексное лечение больных аденомиозом /Акушерство и гинекология, 27.11.2012, див. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=52257>) шляхом призначення курсу гормонального гестагену - Норколут (по 10 мг на добу з 5-го по 25-й дні менструального циклу впродовж 6 міс.) у поєднанні з негормональними препаратами: Тренталом (по 1 драже тричі на день протягом 6 тиж.), Хофітолом (по 2-3 пігулки тричі на день перед їдою впродовж 20 днів) та Нурофен плюс (за 3-4 дні до початку менструації і протягом перших 3-5 днів менструації по 200-400 мг кожні 4 год.) у поєднанні з 10 сеансами низькоенергетичної лазерної терапії, повторюючи їх через 2 міс.

Недоліком відомого способу лікування аденоміозу у жінок є його недостатня ефективність і надмірне хіміко-фармацевтичне навантаження на організм.

Відомий спосіб лікування аденоміозу у жінок (Татарчук Т.Ф., Захаренко Н.Ф., Тутченко Т.Н. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Репродуктивная эндокринология. - 2013. - Т. 11. - № 3. - С. 36-42) шляхом призначення курсу гормонального препарату Дієногест (гестаген) по 2 мг в день безперервно впродовж 3 міс. у поєднанні із донатором оксиду азоту (препарат Тивортин). Терапію Тивортином виконували за наступною схемою: 5 внутрішньовенних інфузій 4,2 % розчину (100 мл) препарату через день впродовж першого місяця лікування. Після чого призначали прийом пероральної форми Тивортину аспартату по 3 г (15 мл) на добу в 3 прийоми курсами по 14 днів впродовж 3 міс.

Недоліком відомого способу лікування аденоміозу у жінок є його недостатня ефективність і погана переносимість терапії пацієнтками (20 %).

Відомий спосіб лікування аденоміозу у жінок шляхом призначення курсу агоніста гонадотропін-релізінг-гормону (а-ГнРГ) - Бусереліну-депо по 3,75 мг на місяць внутрішньом'язово впродовж 6 місяців (Арутюнян А.Ф., Кустаров В.Н. Применение индинола и эпигаллата при аденомиозе. - Вестник Хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна. - 2010. - № 3).

Недоліком відомого способу лікування аденоміозу є обмежені можливості тривалого застосування а-ГнРГ через побічні ефекти, викликані зниженням рівнів естрогенів, характерних для постменопаузи: припливи жару, пітливість, головний біль, депресія, перепади настрою, втрата лібідо, вагініти та розвиток остеопорозу, а також через недостатню ефективність: після припинення гормонального лікування у більшості пацієнток відбувається рецидив клінічної симптоматики (Каппушева Г.К., Бреусенко В.Г. зі співавт., 1998, 2002).

Відомий спосіб лікування аденоміозу у жінок (Сидорова И.С., Унанян А.Л. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза. Состояние гуморального иммунитета у женщин при опухолевых заболеваниях матки / Акушерство. Гинекология. Репродуктология. - 2011. - Т. 5, № 2. - С. 16-20) шляхом призначення шестимісячного курсу а-ГнРГ з наступним шестимісячним прийомом замісної гормональної терапії (ЗГТ) - монофазних комбінованих оральних контрацептивів. Через 3-6 місяців перерви курси лікування повторюють.

Недоліком відомого способу лікування аденоміозу у жінок є його недостатня ефективність в разі активної форми аденоміозу, велика кількість побічних ефектів від терапії а-ГнРГ та надмірне і довготривале навантаження на організм гормональними препаратами, що негативно впливає на метаболізм (Кузнецова И.В. Агонисты гонадолиберина и адьювантная терапия в гинекологии (обзор литературы) / Пробл. репрод. - 2010. - № 1. - С. 49-56).

Відомий спосіб лікування аденоміозу у жінок, що є найближчим аналогом за суттю та досягнутим результатом до способу, що заявляється (Hornstein M.D., Surrey E.S., Weisberg G.W., Casino L.A. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Obstet Gynecol. 1998 Jan; 91(1): 16-24). Лікування за відомим способом (найближчим

аналогом) включає призначення дванадцятимісячного курсу а-ГнРГ-препарату Лейпрорелін в депо-формі (Люкрин-депо) один раз в 28 днів, паралельне застосування терапії "прикриття" - ЗГТ у вигляді гормонального гестагенного препарату norethindrone acetate (Норколут) 5 мг на добу та препарату кон'югованого естрогену 0,625 мг на добу.

5 Недоліком найближчого відомого способу лікування аденоміозу у жінок є обмеження застосування через протипоказання у багатьох пацієнток прийому гормонів, велика кількість побічних ефектів від гормональної терапії та надмірне і довготривале навантаження на організм гормональними препаратами, що негативно впливає на метаболізм та психологічний стан пацієнток.

10 В основу винаходу поставлено задачу: в способі лікування аденоміозу у жінок шляхом призначення комплексної терапії "прикриття" із засобу на основі кальцію з вітаміном D<sub>3</sub> та двох амінокислот: L-аргініну - донатора оксиду азоту, та β-аланіну, який сприяє насиченню периферичних рецепторів нейротрансмітерів, забезпечити нормалізацію балансу церебральних нейротрансмітерів, метаболічних процесів в репродуктивних органах жінок, нормалізацію  
15 ендотелій-залежної вазодилатації та врегулювання фосфорно-кальцієвого обміну в організмі, зменшення окислювального стресу, психостабілізацію, що дозволить порівняно з відомим найближчим аналогом підвищити ефективність лікування і вдвічі скоротити термін лікування та знизити частоту ускладнень від проведеної терапії в 21 раз.

20 Поставлена задача вирішується тим, що створено спосіб лікування аденоміозу у жінок шляхом призначення курсу внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій мінімальної терапевтичної дози а-ГнРГ в депо-формі один раз в 28 днів і паралельного застосування терапії "прикриття".

Новим у способі є те, що ін'єкції агоніста а-ГнРГ виконують впродовж 6 місяців, як терапію "прикриття" призначають перорально препарати Аб'юфен в дозі 400 мг тричі на добу впродовж  
25 5-10 діб, Тивортин в дозі 1 г тричі на добу впродовж 14 діб та засіб на основі кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> в добовій дозі 1500 мг кальцію та 600 МО вітаміну D<sub>3</sub> впродовж 14 діб, після двотижневої перерви курс терапії "прикриття" повторюють.

Ще однією відмінністю способу, що заявляється, є те, що як а-ГнРГ вибирають препарат депо-форми із ряду: Люкрин-депо внутрішньом'язово або підшкірно в дозі 3,75 мг, Декапентил-  
30 депо підшкірно в дозі 3,75 мг, Бусерелін-депо внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг, Золадекс підшкірно в дозі 3,6 мг, Диферелін внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг.

Іншою відмінністю способу, що заявляється, є те, що як засіб на основі кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> вибирають препарат із ряду: Кальцій + Вітамін D<sub>3</sub> Вітрум, Кальцій з вітаміном D<sub>3</sub>, Кальцій - D<sub>3</sub> Нікомед Форте, Кальцемін.

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

В даний час одними з найефективніших і добре вивчених препаратів для лікування аденоміозу у жінок є а-ГнРГ, депоновані форми яких забезпечують терапевтичний ефект при підшкірному або внутрішньом'язовому введенні один раз на 28-30 днів. Ефект десенсиטיзації  
40 гіпофізу з подальшою блокадою секреції гонадотропінів при застосуванні а-ГнРГ призводить до припинення стероїдогенезу в яєчниках. В результаті вимкнення функції яєчників на тлі зниження вмісту всіх фракцій стероїдних гормонів в організмі формується стан "псевдоменопаузи", який в сукупності із активізацією апоптозу та блокуванням ряду ростових факторів у аденоміозних імплантатах сприяє усуненню больового синдрому та зменшенню поширеності ендометріюїдних  
45 уражень у 75-92 % хворих (Ушакова Е.Л. Применение Люкрина-депо при эндометриозе, миоме матки и других заболеваниях. Бесплодный брак: Руководство для врачей. Под ред. В.И. Кулакова. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2005. - С. 30-37). Причому, саме шестимісячний курс а-ГнРГ є стандартом терапії.

Основною перешкодою для тривалого призначення а-ГнРГ стають їхні побічні ефекти, котрі, в свою чергу, є закономірним результатом основного патогенетичного механізму дії цього засобу - виразного зниження рівня естрогенів і формування постменопаузального  
50 гормонального статусу: припливи жару, пітливість, головний біль, зниження статевого потягу, емоційна лабільність, депресії, втрата мінеральної щільності кісток. Дефіцит естрогенів призводить до зміщення балансу кісткового метаболізму в бік процесів резорбції, що підвищує  
55 ризик остеопорозу у жінок з естрогенним дефіцитом будь-якого походження незалежно від віку. У підсумку більше половини жінок припиняють прийом а-ГнРГ через припливи й інші вазомоторні розлади, а лікарі скорочують тривалість курсового лікування, побоюючись зниження мінеральної щільності кісткової тканини. Рішення проблеми лежить у пошуку ефективних і безпечних методів так званої терапії "прикриття" ("add-back"), яка дозволяє  
60 нівелювати побічні реакції при використанні а-ГнРГ і, принаймні, не знижувати їхньої лікувальної

дії. Причому, термін лікування а-ГнРГ із терапією "прикриття" офіційно дозволила FDA (Food and Drug Administration) продовжити до 12 місяців (Кузнецова И.В. Агонисты гонадолиберина и адьювантная терапия в гинекологии (обзор литературы) / Пробл. репрод. - 2010. - № 1. - С. 51).

Згідно із найближчим аналогом способу лікування аденоміозу у жінок, що заявляється, пропонують терапевтичну схему з призначення дванадцятимісячного курсу а-ГнРГ - препарату Лейпрорелін в депо-формі один раз в 28 днів та паралельного застосування терапії "прикриття" - ЗГТ у вигляді гормонального гестагенного препарату norethindrone acetate (Норколут) 5 мг на добу та препарату кон'югованого естрогену 0,625 мг на добу. Препарати ЗГТ зменшують і симптоми вазомоторних розладів та втрату кісткової маси. Проте довготривале (12 місяців) використання одразу трьох гормональних препаратів має ряд протипоказань у жінок із супутньою патологією та велику кількість побічних ефектів від гормональної терапії, що негативно впливає на метаболізм та психологічний стан пацієнтки, викликає гіпергідроз тканин.

В результаті пошуку сучасних засобів природного походження для терапії "прикриття" автори запропонованої розробки зупинились на 3-х засобах: кальцій із вітаміном D<sub>3</sub> та амінокислоти L-аргінін (Тивортин) і β-аланін (Аб'юфен).

Препарати кальцію з вітаміном D<sub>3</sub> регулюють фосфорно-кальцієвий обмін, заповнюють дефіцит кальцію в організмі. Кальцій бере участь в утворенні кісткової тканини, мінералізації зубів і кісток, процесах згортання крові, а також передачі нервових імпульсів.

На фізіологічному рівні вазомоторні припливи спричиняє залучання терморегуляторних центрів у гіпоталамусі, що призводить до периферичної шкірної вазодилатації. Це є результатом механізму, який вступає в дію при порушенні балансу церебральних нейротрансмітерів, настає після припинення секреції гормонів яєчниками, β-аланін - чиста амінокислота, хімічна структура, якої відрізняється від структури гормону. Препарат Аб'юфен сприяє насиченню периферичних рецепторів нейротрансмітерів, що беруть участь у процесі.

L-аргінін є основою для ферменту NO-синтетази, яка виступає в ролі каталізатора при синтезі оксиду азоту в клітинах ендотеліальної оболонки судин. Посилене утворення NO веде до дилатації периферичних судин і зниження загального периферичного опору, що сприяє зниженню артеріального тиску (АТ) та зменшенню кисневого голодування різних тканин, в першу чергу міокардіальної. Препарат Тивортин пригнічує утворення ендотеліну - речовини, що надає потужну вазоконстрикторну дію і є стимулятором ділення гладком'язових клітин стінки судин. Препарат Тивортин проявляє антиамнестичну та ноотропну активність, перешкоджає стресовим змінам нейромедіаторного обміну в центральній нервовій системі та підвищує окисне фосфорилування деяких білків.

Суттєвою ознакою способу лікування аденоміозу у жінок, що заявляється, є вироблена дослідним шляхом чітка регламентація терапії: підібрані дослідним шляхом дози та режими прийому препаратів відповідають двом основним критеріям: дієвість і безпечність для організму жінки. Так, менші дози та коротші терміни прийому ліків, ніж заявлено, не дозволяють досягти бажаної ефективності терапії, а вищі дози та довші терміни прийому можуть негативно вплинути на організм пацієнтки.

Для порівняння ефективності заявленого та відомого способів (найближчого аналога) лікування аденоміозу у жінок було обстежено та проліковано 150 пацієнток віком від 35 до 50 років з аденоміозом. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 8 років (в середньому близько 4 років). В дослідження не включали жінок з гіпертонічною хворобою, ожирінням, варикозним розширенням вен різної локалізації.

Пацієнток поділили на 5 груп: I група (порівняльна) включала 30 пацієнток, яких лікували за відомим найближчим аналогом. II група включала 30 пацієнток, яких лікували за способом, що заявляється, з призначенням препаратів Люкрин-депо, Тивортин, Аб'юфен, Кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед Форте. III група включала 30 пацієнток, яких лікували так, як групу II, проте замість Тивортину пацієнтки приймали плацебо. IV група включала 30 пацієнток, яких лікували так, як групу II, проте замість Аб'юфену пацієнтки приймали плацебо. V група включала 30 пацієнток, яких лікували так, як групу II, проте замість препарату Кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед Форте пацієнтки приймали плацебо. Пацієнток усіх п'яти груп лікували впродовж 6 місяців. Результати досліджень включено до таблиці.

Очікувані результати від запропонованої терапії: ліквідація дефіциту кальцію в організмі, нормалізація мінеральної щільності кісток; зниження частоти припливів жару, пітливості, головного болю, підвищення статевого потягу, зменшення емоційної лабільності.

Проведені клінічні дослідження запропонованої комбінованої схеми терапії, аденоміозу у жінок підтвердили очікувані результати та виявили й неочікувані позитивні ефекти:

- сумарна ефективність комплексної терапії виявилась вищою від суми ефектів окремих застосовуваних засобів;

- завдяки підвищенню ефективності лікування вдалось вдвічі скоротити термін курсу лікування - з 12 місяців до 6;
- ліквідація депресивного синдрому;
- значне зниження гіпергідрозу.

5

Таблиця

Порівняльна ефективність способу, що заявляється, та відомого способу (найближчий аналог) лікування аденоміозу у жінок

Спосіб, група, n	Застосовані препарати	Клінічні ознаки ускладнень лікування						
		підвищений АТ, n	збільшення маси тіла, n	депресія, n	гіпергідроз, n	зниження щільності кісток*, n	припливи жару, n	різке пітіння, n
Відомий, I гр., n=30	Люкрин-депо	15	18	15	23	5	4	4
	Норколут							
	Естрадіол							
Заявлений, II група, n=30	Люкрин-депо	1	0	0	1	0	1	1
	Тивортин							
	Аб'юфен							
	Кальцій-D <sub>3</sub> Ні-комед Форте							
III група, n=30	Люкрин-депо	24	19	18	24	18	28	28
	плацебо							
	Аб'юфен							
	Кальцій-D <sub>3</sub> Ні-комед Форте							
IV група, n=30	Люкрин-депо	20	27	20	20	16	28	28
	Тивортин							
	плацебо							
	Кальцій-D <sub>3</sub> Ні-комед Форте							
V група, n=30	Люкрин-депо	20	18	27	26	28	8	8
	Тивортин							
	Аб'юфен							
	плацебо							

\* за результатами денситометричних досліджень

10 Як видно з включених до таблиці результатів досліджень, ефективність лікування за способом, що заявляється, значно вища, ніж за відомим способом - найближчим аналогом, оскільки клінічні ознаки ускладнень при лікуванні в I групі спостерігали 84 рази (15+18+15+23+5+4+4), а у II групі - 4 рази (1+0+0+1+0+1+1). Побічні негативні ефекти від терапії спостерігали в 21 раз частіше в I групі (відомий спосіб), ніж у II групі (заявлений спосіб).

15 Ні виробники застосовуваних за відомим способом препаратів, ні літературні джерела не повідомляють про антидепресивну чи дегідратаційну дію застосовуваних засобів. Проте, як видно із таблиці, в результаті лікування аденоміозу у жінок за способом, що заявляється, депресії не було в жодної пацієнтки, а гіпергідроз був лише у однієї (див. групу II).

Ще один неочікуваний результат досліджень - надсумарна ефективність комплексу лікувальних препаратів порівняно з ефективністю, що проявляє кожен окремий засіб.

Так відомо, що Тивортин знижує АТ. Дійсно, в групі II після лікування підвищений АТ був лише у однієї пацієнтки. Ще Тивортин застосовували також в групах IV та V, де виключали Аб'юфен та Кальцій- $D_3$  Нікомед Форте. Сумарна ефективність в цих групах щодо нормалізації АТ складає  $10+10=20 < 29$ . В групі III замість Тивортину застосовували плацебо, а сумарна кількість пацієнток, у яких нормалізувався АТ, в групах III, IV та V:  $10+10+6 = 26 < 29$ .

Цей же надсумарний ефект можна побачити й на інших клінічних ознаках, наведених в таблиці:

- нормалізація маси тіла відбулась у 30 пацієнток групи II; в групах III, IV та V:  $11+3 + 12=26 < 30$ ;

- ліквідація депресії відбулась у 30 пацієнток групи II; в групах III, IV та V:  $12+10+3 = 25 < 30$ ;

- ліквідація гіпергідрозу відбулась у 29 пацієнток групи II; в групах III, IV та V:  $6+10+4 = 20 < 29$ ;

- зниження щільності кісток не було у 30 пацієнток групи II; в групах III, IV та V:  $12+14+2 = 28 < 30$ ;

- припливи жару та різке пітіння ліквідовано у 29 пацієнток групи II; в групах III, IV та V:  $2+2 + 22=26 < 29$ .

Причини різкого зростання ефективності лікування за способом, що заявляється, та надсумарна ефективність окремих препаратів у складі комплексу 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, нашарування, переходу одного в інший, подальшого їх продовження: ліквідації гормональних порушень, регенерації та дегідратації тканин, протективної реакції, дезінтоксикації, підвищенню імунітету.

Спосіб лікування аденоміозу у жінок, що заявляється, здійснюють таким чином. Пацієнтці, у якої діагностовано аденоміоз, призначають терапію, яка включає призначення внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій мінімальної терапевтичної дози а-ГнРГ в депо-формі один раз в 28 днів впродовж 6 місяців. Як а-ГнРГ вибирають препарат депо-форми із ряду: Люкрин-депо (лейпрорелін) (Abbott Laboratories, Іспанія) внутрішньом'язово або підшкірно в дозі 3,75 мг, Декапептил-депо (трипторелін) (FERRING, ФРН) підшкірно в дозі 3,75 мг, Бусерелін-депо (бусерелін) (ООО "Компания "Деко", РФ) внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг, Золадекс (гозерелін) (AstraZeneca UK Ltd, Великобританія) підшкірно в дозі 3,6 мг, Диферелін (трипторелін) (Beaufour Ipsen International, Франція) внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг.

Паралельно призначають терапію "прикриття" перорально: препарати Аб'юфен (Лабораторії Бушара-Рекордаті, Франція) в дозі 400 мг тричі на добу впродовж 5-10 діб, Тивортин (ТОВ "Юрія-Фарм", Україна) в дозі 1 г тричі на добу впродовж 14 діб та засіб на основі кальцію та вітаміну  $D_3$  в добовій дозі 1500 мг кальцію та 600 МО вітаміну  $D_3$  впродовж 14 діб. Як засіб на основі кальцію та вітаміну  $D_3$  вибирають препарат із ряду: Кальцій + Вітамін  $D_3$  Вітрум (Unipharm, Inc., США), Кальцій з вітаміном  $D_3$  (DAROU PAKHSH PHARMACEUTICAL MFG. CO., Іран), Кальцій- $O_3$  Нікомед Форте (Nycomed Pharma, Норвегія), Кальцемін (Bayer, ФРН). Після двотижневої перерви курс терапії "прикриття" повторюють.

Конкретний приклад виконання способу, що заявляється.

Приклад. Хвора Л., 42 років, госпіталізована до гінекологічного відділення зі скаргами на постійний ниючий біль в області таза, який віддає у попереk, в стегно, посилюються при фізичному навантаженні та перед менструацією, біль під час статевого акту, рясні кров'яні виділення зі статевих шляхів під час місячного, темні кров'янисті виділення зі статевих шляхів до та після менструації, на загальну слабкість, підвищену стомлюваність, дратівливість.

Менструації у пацієнтки Л. почалися із 12 років, встановились одразу, регулярні, по 5 днів, через 28 днів, рясні, болісні. Статеве життя з 18 років, шлюб перший. В анамнезі хворої Л. зафіксовано 2 вагітності, пологи у віці 21 рік і 26 років. Зі слів хворої, вищезгадані скарги турбують протягом останніх 6 років, вона неодноразово отримувала консервативне лікування без ефекту.

При обстеженні в клініці в аналізах крові визначили рівні гемоглобіну 120 г/л (N 120-140), еритроцитів - 3,69 Т/л (N 3,7-4,7), гематокриту - 39 % (N 39-49), лейкоцитів - 4,86 Т/л (N 3,6-9,0), тромбоцитів - 198 Т/л (N 180-320), ШОЕ - 8,0 мм/год. (N 2-15), ФСГ - 8,4 мМО/л (N 2,8-11,3), ЛГ - 6,45 мМО/л (N 2-14), естрадіолу - 249 пг/мл (N 57-227), прогестерону - 1,84 нмоль/л (N 0,32-2,23), пролактину - 239 мкМО/мл (N 136-999).

Хворій Л. провели УЗД статевих органів: матка збільшена до  $90 \times 91 \times 62$  мм (в нормі, приблизно,  $42 \times 38 \times 40$  мм), товщина передньої стінки 42 мм, задньої стінки 43 мм, ехоструктура міометрія дифузно-неоднорідна з множинними ехонегативними включеннями. Порожнина матки розширена до 10 мм, товщина ендометрія 13 мм (в нормі 1-2 мм) без гіперехогенних включень.

Розміри яєчників в межах норми. Висновок: ехографічні ознаки дифузного аденоміозу. Діагноз підтверджено методом рідинної гістероскопи під внутрішньовенним наркозом: гістероскопічна картина дифузного аденоміозу 2-го ступеня тяжкості.

Пацієнтці Л. призначили терапію аденоміозу за відомим способом (найближчим аналогом):  
 5 дванадцятимісячний курс а-ГнРГ - препарату Люкрин-депо (лейпрорелін) внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг один раз в 28 днів, і терапію "прикриття" у вигляді гормонального препарату Норколут 5 мг на добу та препарату естрогену Прогінова по 0,625 мг на добу. Препарат Прогінова через 3 дні довелося відмінити через посилені напади мігрені. Ще через 4 тижні пацієнтка Л. відмовилась від терапії через негативні побічні ефекти: припливи жару та пітіння  
 10 до 14-15 разів на добу, підвищення АТ до 140/90 мм рт. ст. і вище, набряки на ногах, депресивний стан.

Після місячної перерви пацієнтці запропонували провести курс терапії аденоміозу за способом, що заявляється, їй призначили внутрішньом'язові ін'єкції Люкрин-депо в дозі 3,75 мг один раз в 28 днів впродовж 6 місяців. Паралельно призначили терапію "прикриття"  
 15 перорально: препарат по 400 мг тричі на добу впродовж 10 діб, Тивортин по 1 г тричі на добу впродовж 14 діб та Кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед Форте в добовій дозі 1500 мг кальцію та 600 МО вітаміну D<sub>3</sub> (по 1 таблетці тричі на день) впродовж 14 діб. Після двотижневої перерви курс терапії "прикриття" повторили.

Після лікування у хворої Л. зменшився біль в малому тазі, зникли слабкість і тяжкість в  
 20 ногах, кровотечі припинились. Контрольне УЗД статевих органів показало зменшення розмірів матки до 79×56×43 мм, товщина ендометрія - 5 мм без гіперехогенних включень. Аналіз крові показав, що показники в нормі. АТ - в нормі. Скарг пацієнтка Л. не пред'являє.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

25 1. Спосіб лікування аденоміозу у жінок шляхом призначення курсу внутрішньом'язових або підшкірних ін'єкцій мінімальної терапевтичної дози агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону в депо-формі один раз в 28 днів і паралельного застосування терапії "прикриття", який **відрізняється** тим, що ін'єкції агоніста гонадотропін-рилізінг-гормону виконують впродовж  
 30 6 місяців, як терапію "прикриття" призначають перорально препарати Аб'юфен в дозі 400 мг тричі на добу впродовж 5-10 діб, Тивортин в дозі 1 г тричі на добу впродовж 14 діб та засіб на основі кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> в добовій дозі 1500 мг кальцію та 600 МО вітаміну D<sub>3</sub> впродовж 14 діб, після двотижневої перерви курс терапії "прикриття" повторюють.

35 2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону вибирають препарат депо-форми із ряду: Люкрин-депо внутрішньом'язово або підшкірно в дозі 3,75 мг, Декапептил-депо підшкірно в дозі 3,75 мг, Бусерелін-депо внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг, Золадекс підшкірно в дозі 3,6 мг, Диферелін внутрішньом'язово в дозі 3,75 мг.

40 3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що як засіб на основі кальцію та вітаміну D<sub>3</sub> вибирають препарат із ряду: Кальцій + Вітамін D<sub>3</sub> Вітрум, Кальцій з вітаміном D<sub>3</sub>, Кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед Форте, Кальцемін.

---

Комп'ютерна верстка М. Шамоніна

---

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