



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123444** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)**A61K 31/4045** (2006.01)**A61K 31/56** (2006.01)**A61P 15/00****A61P 15/12** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(21) Номер заявки: **а 2018 07792**(22) Дата подання
заявки: **12.07.2018**(24) Дата, з якої є
чинними права
інтелектуальної
власності: **08.04.2021**(41) Публікація
відомостей про
заявку: **25.01.2019,
Бюл.№ 2**(46) Публікація
відомостей про
державну
реєстрацію: **07.04.2021,
Бюл.№ 14**

(72) Винахідник(и):

**Чумак Зінаїда Василівна (UA),
Зелінський Олександр Олексійович (UA),
Шаповал Микола Віталійович (UA),
Дерішов Сергій Васильович (UA)**

(73) Володілець (володільці):

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,
пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082 (UA)**

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:

UA 6855 U, 16.05.2005

Гарипова Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: автореф. ... дис. канд. мед. наук : 14.00.01 / КГМА. – Казань, 2008. – 24 с.

Бурчаков Д.И. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы / Д.И.

Бурчаков // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 14-18

Корниенко С.М. Патология эндометрия и мелатонин у женщин в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузе / С.М. Корниенко // Biomedical and biosocial anthropology. – 2017. – № 28. – С. 150-153

Попов Э.Н. Особенности секреции мелатонина у женщин с доброкачественными гиперпластическими процессами матки / Э.Н. Попов, А.В. Арутюнян, Т.И. Опарина, М.Г. Степанов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4. – С. 103-106

Усольцева Е. Эффективность мелатонина пролонгированного действия при лечении климактерического синдрома / Е. Усольцева // Врач. – 2017. – № 4. – С. 19-21

Брюхина Е.В. Опыт коррекции климактерических симптомов и качества сна с помощью мелатонина / Е.В. Брюхина, Е.Н. Усольцева, Д.И. Бурчаков // Медицинский совет. – 2016. – № 2. – С. 64-66

Ярмолинская М.И. Мелатонин и генитальный эндометриоз – новые возможности терапии / М.И. Ярмолинская, Д.В. Зайцев, С.Ш. Тхазапличева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – 64(1). – С. 67-75

Zhao H. mt1 Receptor-mediated antiproliferative effects of melatonin on the rat uterine antimesometrial stromal cells / H. Zhao, S.F. Pang, A.M. Poon // Mol Reprod Dev. – 2002 Feb. – 61(2). – P. 192-199

Инструкция по медицинскому применению препарата Вита-мелатонин® [Интернет-публикация], URL: <http://web.archive.org/web/20180130221213/https://www.vitamin.com.ua/ru/catalog/pr=44>

(збережено Way Back Machine 30.01.2018, знайдено 06.01.2021)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПЛАСТИЧНОГО СТАНУ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНКИ В ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОМУ ВІЦІ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, а саме акушерства і гінекології, та може бути використаний для лікування гіперпластичного стану ендометрія в жінок у перименопаузальному віці. Згідно зі способом, протягом трьох менструальних циклів проводять гестагенну терапію та додатково вводять мелатонін у дозі 1,5 мг щодобово за 30-40 хвилин до сну протягом першого та третього місяців лікування.

UA 123444 C2

Винахід належить до галузі медицини, а саме акушерства і гінекології, та може бути використаний для терапевтичного лікування в жінок у перименопаузальному віці.

Гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ) - одна із найбільш поширених патологій слизової оболонки тіла матки. Останнім часом спостерігається стійка тенденція до росту онкологічної захворюваності на тлі зменшення віку маніфестації. В економічно розвинутих країнах рак ендометрія займає одне із провідних місць у структурі онкогінекологічної патології. Атипові форми гіперплазії в перименопаузальному віці малігнізуються від 8 % до 44 % і є з морфологічної точки зору актуальними для розробки рішень щодо канцеропривенції [1].

В сучасних умовах ГПЕ набувають частого рецидивування та появи нових форм, резистентних до гестагенної терапії, особливо в період міжсезоння. В результаті проведення ретроспективного аналізу документації за період 2011-2014 рр. був виявлений слабопозитивний кореляційний зв'язок між частотою виникнення атипових форм гіперплазій ендометрія та середньою тривалістю світлового дня ($r=0,41$). Як відомо, дисинхроноз організму обумовлений змінами продукції ендогенного мелатоніну, який має виражені антиоксидантні властивості, а порушення його синтезу призводить до розвитку гіперпластичних та проліферативних процесів у молочних залозах, ендометрії [2].

Аналогом заявленого технічного рішення є спосіб комплексного лікування рецидиву поліпів ендометрія в жінок 2 репродуктивного віку з додатковим призначенням препарату Ізопринозин в середньотерапевтичних дозах протягом місяця [3].

Недоліками способу є застосування протизапальної терапії лише при поліпах ендометрія з метою протирецидивного ефекту, крім того в жінок лише репродуктивного віку, що не дозволяє досягти ефективності лікування у повному обсязі гіперпластичного стану ендометрія в перименопаузальному періоді.

За технічною суттю найбільш близьким до заявленого рішення вибрано застосування 3 мг мелатоніну протягом 3 місяців на фоні стандартної гестагенної терапії при лікуванні гіперпластичних процесів ендометрія [4].

Додаткове призначення до стандартної терапії мелатоніну підвищує ефективність лікування, а саме у більш короткі терміни нормалізує стан ендометрія, а також профілактує виникнення рецидивів ГПЕ, що дозволяє рекомендувати даний спосіб лікування гіперпластичних станів ендометрія для впровадження в клінічну медицину.

Однак зазначений підхід до лікування включає тривале та безперервне введення високої терапевтичної дози, що може призвести до пов'язаних із цим можливих негативних наслідків.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування гіперпластичного стану ендометрія в жінок у перименопаузальному віці шляхом запровадження щадного ефективного режиму, що, вочевидь, є переважним з огляду на можливу бічну дію терапії мелатоніном.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, гестаген вводять протягом трьох менструальних циклів та додатково вводять мелатонін у дозі 1,5 мг щодобово за 30-40 хвилин до сну протягом першого та третього місяців лікування.

Після курсу лікування проводять моніторинг стану ендометрія і при необхідності вказану терапію повторюють, а при подальшому спостереженні рекомендують в періоди осінь і весна місячну терапію Мелатоніном у тому самому дозуванні до настання менопаузи.

Спосіб виконується наступним чином.

Терапію призначають при встановленому морфологічному діагнозі: проста чи комплексна гіперплазія ендометрія, при наявності атипових форм - проста атипова та комплексна атипова гіперплазія ендометрія, а також при стійкому бажанні жінки зберегти репродуктивну функцію й відмові від оперативних втручань.

Заявлений комплекс лікування спрямований на пригнічення проліферативних процесів, нормалізацію гормонального фону, має антиоксидантний, антистресовий та імуностимулюючий впливи на організм жінки.

Приклад конкретного використання способу.

Жінка Х., 43 роки, звернулася до лікаря зі скаргами на тривалі кров'янисті виділення в період менструації, що тривали до 10 днів протягом 4 місяців. Проведено клініко-лабораторне обстеження, УЗД органів малого таза; на 19 день менструального циклу ендометрій становив - 17,5 мм. Проведено фракційне лікувально-діагностичне вишкрібання тіла та шийки матки.

Морфологічний діагноз: комплексна неатипова гіперплазія ендометрія. Пацієнтці призначено: Дідрогестерон по 20 мг на добу з 5 по 25 день менструального циклу, курсом - 3 менструальні цикли, а також Мелатонін у дозі 1,5 мг щоденно, за 30 хв до сну протягом першого та третього місяців лікування під контролем УЗД на 5-6 день циклу та відсутності клінічних проявів.

Через 3 місяці жінка відмічає нормалізацію менструального циклу, зменшення тривалості та об'єму крововтрати. Дані УЗД на 5 день циклу ендометрій - 5,2 мм. Спостереження протягом року не виявило порушень менструального циклу, моніторинг стану ендометрія відповідав встановленим нормам. Терапію Мелатоніном повторювали в періоди осінь-весна в запропонованому дозуванні, курсом 1 місяць до настання менопаузи.

Заявлений спосіб лікування гіперпластичних станів ендометрія було застосовано в 23 пацієнток з гіперпластичними процесами ендометрія в перименопаузальному періоді. Середній вік пацієнток склав $48,09 \pm 0,47$ роки. Всім жінкам було проведено загально-клінічне обстеження, УЗД, патоморфологічне дослідження зразків ендометрія, після вишкрібання порожнини матки виявлено: проста неатипова гіперплазія ендометрія - в 15 пацієнток; комплексна неатипова гіперплазія ендометрія - в 7; атипова комплексна гіперплазія ендометрія - в 1 пацієнтки.

Всім пацієнткам паралельно з гестагенною терапією Дідрогестероном 20,0-30,0 мг у монофазному режимі (з 5 по 25 день циклу) призначали двомісячну терапію Мелатоніном - 1,5 мг за 30-40 хв перед сном. З метою профілактики проводили щомісячну терапію в період осінь і весна до настання менопаузи. Рецидиви гіперпластичних станів протягом першого року були виявлені лише у двох пацієнток (проста неатипова гіперплазія ендометрія), які порушили схему медикаментозного лікування й при перших проявах позитивного ефекту відмовились від подальшого проведення лікування.

Таким чином, у порівнянні з прототипом, запропоноване рішення дозволяє за рахунок адекватного планування гормональної, антиоксидантної, антистресової, імунорегуючої терапії досягти найбільшої її ефективності, а саме у більш короткі терміни нормалізувати стан ендометрія, а також профілактувати виникнення рецидивів ГПЕ, що дозволяє рекомендувати даний спосіб лікування гіперпластичних станів ендометрія в жінок у перименопаузальному періоді для впровадження в клінічну медицину.

Джерела інформації:

1. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия // Репродуктивная медицина. - 2012. - № 3. - С. 18-24.

2. Toffol E, Kalleinen N, Haukka J, Vakkuri O, Partonen T, Polo-Kantola P: Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life. Menopause. - 2014. - 21. - 493-500.

3. UA 122071 U, 26.12.2017.

4. Гарипова Г.Х. Клиническое значение мелатонина в течении и прогрессировании гиперпластических процессов эндометрия: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01 / КГМА. - Казань, 2008. - 24 с.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Спосіб лікування гіперпластичного стану ендометрія в жінки в перименопаузальному віці, що включає гестагенну терапію, який **відрізняється** тим, що гестаген вводять протягом трьох менструальних циклів та додатково вводять мелатонін у дозі 1,5 мг щодобово за 30-40 хвилин до сну протягом першого та третього місяців лікування.