



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98498** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61P 5/00**

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<p>(21) Номер заявки: <b>u 2014 12989</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>04.12.2014</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.04.2015</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.04.2015, Бюл.№ 8</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Горбатюк Ольга Григорівна (UA), Шатковська Анеля Станіславівна (UA), Григоренко Анатолій Петрович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018 (UA)</b></p>
---	---

**(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ КЛІМАКТЕРИЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ТА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ**

**(57) Реферат:**

Спосіб корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку полягає у застосуванні естроген-прогестагенного комплексу препаратів у вигляді наскірної аплікації пластирем, що містить 600 мкг етинілестрадіолу і 6000 мкг норелгестроміну, 1 раз на місяць тривалістю до 3-х років.

**UA 98498 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до гінекології, і стосується корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку.

Терапія клімактеричних розладів включає обов'язкове використання засобів, які корегують гормональний статус, та симптоматичне лікування порушень, що виникають на фоні менопаузи.

5 Корекція ранніх клімактеричних порушень (вазомоторні симптоми та психоневротичні: порушення сну, пам'яті, головний біль, зміни настрою) передбачає проведення замісної гормонотерапії (ЗГТ) відповідними естрогеновими та естроген-гестагенними препаратами, а також використання альтернативних методів лікування препаратами рослинного походження і такими, що не містять гормони [Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. - М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2006. - 784 с.].

10 Корекція середньочасових симптомів (диспареунія, дизуричні явища, атрофія слизової оболонки піхви, артеріальна гіпертензія, остеоартроз, ендокринно-обмінні порушення) передбачає проведення лікування основного захворювання на тлі ЗГТ.

15 Фармакологічні засоби, що використовуються для ЗГТ, включають естрогенові та естроген-гестагенні пероральні препарати, естрогенові мазі, естрогенові вагінальні препарати, а також естрогенові трансдермальні системи [Сметник В.П. Заместительная гормональная терапия: уроки последних лет / В.П. Сметник // Практическая гинекология. - 2005. - № 4. - С. 5-6].

20 При лікуванні клімактеричних розладів провідне місце відводять препаратам замісної гормонотерапії, які містять естрогени: естрадіол або естріол. Естрогени покращують газообмін та метаболізм речовин, позитивно впливають на функції органів-мішеней, зокрема матки, піхви, молочної залози; покращують сексуальну функцію; коригують дисбаланс вегетативної нервової системи, психологічні зміни; здійснюють виражений кардіопротекторний та остеопротекторний вплив [Татарчук Т.Ф. Принципи діагностики, профілактики та лікування клімактеричних розладів / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // Журнал української лікарської еліти. - Т. 10, № 4. - 2009. - С. 24-29].

25 Чисті естрогенові препарати існують у вигляді пероральних, вагінальних форм та трансдермальних систем.

Однак немає даних щодо безпеки тривалого (більше 1 року) використання чистих естрогенових препаратів. На думку багатьох дослідників, вони можуть призводити до виникнення гіперплазії та раку ендометрія, раку молочної залози [Застосування замісної гормонотерапії: рекомендації Британського товариства вивчення менопаузи і охорони здоров'я жінки [Електронний ресурс] // 3 турботою про Жінку. - 2014. - Т. 54, № 6. - С. 62-66. - Режим доступу до журн.:

<http://min.sagepub.com/content/early/2013/05/23/1754045313489645>].

35 Крім того, естрогеновмісні препарати мають багато побічних ефектів, зокрема: маткові кровотечі прориву, біль та дискомфорт в молочних залозах, збільшення маси тіла та ін.

Щоб уникнути небажаних ризиків, що виникають при використанні чистих естрогенових препаратів, використовують комбіновані естроген-прогестагенні препарати, або ж паралельне призначення препаратів прогестерону [Зайдиева Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе // Южно-Российский медицинский журнал. - 2003. - № 2. - С. 64-70.]. Основним ефектом прогестерону, для досягнення якого його залучають до ЗГТ є секреторна трансформація ендометрію. Однак, численні побічні ефекти прогестагенів (затримка рідини в організмі, маскулінізація, перепади настрою, та ін.) знижують комплаєнс ЗГТ та не дозволяють рутинно використовувати дану групу препаратів.

45 Використання ж комбінованих естроген-прогестагенних препаратів в даній ситуації не завжди дає очікуваний ефект, оскільки вони існують лише у вигляді пероральних форм.

Під час адсорбції і першого проходження через печінку пероральні естрадіолвмісні препарати розщеплюються на естрадіол та валеріанову кислоту. Одночасно естрадіол значно метаболізується до естрону, естріолу та естрону сульфату. Тільки приблизно 3 % естрадіолу стає біодоступним після перорального приймання. Тому пероральні препарати, що використовуються для замісної гормонотерапії (ЗГТ), містять, як правило, великі дози естрадіолу (фемостон - 1000-2000 мкг, естрифарм - 2000 мкг, естрифарм-форте - 4000 мкг, прогинова - 2000 мкг.).

55 Вагінальні препарати діють локально, забезпечуючи оптимальну біодоступність у зоні використання. Вони містять малоактивний естроген - естріол або синтетичний естроген - промєстрієн (овестин, естріол-м, кольпосептин, кольпотрофін). Естріол також потрапляє в системний кровотік. Середня концентрація некон'югованого естріолу в плазмі крові складає 40 пг/мл після 3 тижнів щоденного вагінального введення естріолу в дозі 500 мкг. Однак вагінальні естрогеновмісні препарати призначаються для лікування атрофічних процесів місцево, а що стосується вегето-судинних розладів, то їх дія - відсутня.

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) забезпечують альтернативний спосіб призначення препаратів, якщо традиційний спосіб їх введення менш ефективний через нестабільність в ШКТ, вузький терапевтичний коридор чи короткий період напіввиведення. Однак ТТС, що використовуються на сучасному етапі для корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та менопаузального віку також містять лише чисті естрогени (естрамон - 17-бета-естрадіол, естрадерм - естрадіол, дерместрил - естрадіол, климара-100 - естрадіол). Після 1 місяця використання такого пластира необхідно приймати гестагени протягом 7-10 днів.

Таким чином, результати використання засобів, що містять чисті естрогени, не настільки переконливі, як при використанні комбінованих естроген-прогестагенних препаратів, крім того, тривале застосування даних препаратів не рекомендоване через можливість виникнення онкопроцесів у естрогенозалежних органах. Застосування ж пероральних естроген-прогестагенних препаратів через низьку біодоступність вимагає використання великих доз етинілестрадіолу, що збільшує ризик естрогензалежних ускладнень.

Отже, корекція клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку потребує подальшого інтенсивного вивчення, оскільки є багато перспективних механізмів впливу на патогенетичні ланки виникнення даної патології.

Недоліком способу є неможливість повного усунення всіх побічних ефектів естроген-гестагенних препаратів (нагрубання молочних залоз, менструально-подібні виділення на зниження концентрації гормонів), а також місцеві алергічна реакції на ТТС.

В основу корисної моделі "Спосіб корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку" поставлено задачу зменшити прояви клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та менопаузального віку, мінімізуючи кількість побічних ефектів та ускладнень у вигляді гіперпластичних процесів в гормонозалежних органах.

Поставлена задача здійснюється способом використання ТТС, що містить комплекс естрогенів та гестагенів: Евра. Дія естрогенів - це, власне, лікування проявів клімактеричного синдрому, а гестагенний компонент - профілактика ускладнень, пов'язаних з дією естрогенів. Крім того, вміст етинілестрадіолу в даній ТТС є на 400 мкг меншим, ніж у будь-якому пероральному естроген-гестагенному препараті.

До складу ТТС Евра входить 600 мкг етинілестрадіолу та 6000 мкг норелгестроміну.

За даними виробника [ЕВРА®, інструкція, застосування препарату ЕВРА® Пластир - трансдермальна терапевтична система (ТТС)] щодоби вивільняється 33,9 мкг етинілестрадіолу, що відповідає 17 дням використання і 203 мкг норелгестроміну, що відповідає 30 дням використання. Саме такий склад препарату є найбільш клінічно оптимальним для лікування клімактеричних порушень та запобігання гіперпластичним процесам, оскільки перших 17 днів естрогени та гестагени виділяються разом, а наступні 13 днів, іде вивільнення чистих гестагенів, які запобігають появі гіперпластичних процесів, пов'язаних з дією естрогенів.

Рівноважна концентрація (плато) норелгестроміну і етинілестрадіолу в сироватці досягається приблизно через 48 год. після аплікації пластиру (ТТС) Евра®. Стабільний рівень концентрації норелгестроміну і етинілестрадіолу протягом 1 тижня використання пластиру становить майже 0,8 нг/мл і 50 нг/мл, відповідно, яка тримається протягом місяця.

Середній період напіввиведення норелгестроміну і етинілестрадіолу становить майже 28 год. і 17 год. відповідно.

Відомо, що в ТТС молекула лікарської речовини дифундує з медикамента в поверхню шкіри, потім проходить через роговий шар і досягає епідермісу, а далі - дерми, звідти васкулярна сітка переносить молекули лікарської речовини до органів-мішеней, виключаючи первинний метаболізм у печінці.

Трансдермальна доставка ліків має декілька переваг:

- порівняно з пероральними препаратами - більш швидка дія ліків;
- можливість уникнути проблем, пов'язаних з пероральним прийомом;
- можливість негайного припинення лікування при розвитку несприятливих реакцій;
- забезпечення постійної концентрації препарату в крові, без коливань концентрації;
- зменшення частоти призначень препарату;
- покращення комплаєнсу препарату, за рахунок легкості у використанні;
- зменшення дози препарату через зниження втрат, пов'язаних з метаболізмом.

Тому використання комбінованих естроген-гестагенних препаратів у вигляді ТТС - це поєднання найзручнішого способу введення препарату з найоптимальнішою фармакологічними речовинами для корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та менопаузального віку.

Враховуючи патогенетичну спрямованість дії естроген-гестагенних препаратів на рецепторний апарат естрогензалежних органів, пропонується новий підхід щодо корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку.

5 Обґрунтуванням для застосування ТТС "Евра" у лікуванні клімактеричних порушень сприяли дані про позитивний вплив естрогенів та гестагенів на різні ланки патогенезу клімактеричного синдрому та мінімізація ризику від використання естрогенів за допомогою гестагенів [Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова, И.М. Боголюбова и др. - М.: МЕД пресс - информ, 2006. - 416 с.].

10 Відомо, що передумовою виникнення клімактеричних розладів у жінок перименопаузального та постменопаузального віку є зниження рівня естрогенів та, відповідно, підвищення рівня гіпофізарних гормонів ФСГ та ЛГ. Екзогенне введення естрогенів по механізму "негативного зворотного зв'язку" гальмує синтез ФСГ гіпофізом, а екзогенне введення гестагенів гальмує синтез ЛГ гіпофізом. Зниження рівня гіпофізарних гормонів і насичення організму естрогенами та прогестинами, рецептори до яких є майже у всіх органах та системах організму [Сметник А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А.А. Сметник // Проблемы репродукции. - 2011. - № 3. - С. 31-37.], не тільки нівелює прояви клімактеричного синдрому, а й сповільнює процеси старіння жіночого організму загалом.

20 Спосіб здійснюється таким чином. На чисту шкіру верхньо-зовнішнього квадранта сідниць або верхню частину лопатки чи верхню частину плеча клеять 1 пластир з упаковки, що містить 3 штуки. Не бажано його клеїти на шкіру передньої черевної стінки, заборонено на грудну клітку. Термін застосування 1 пластира ТТС "Евра" коригується в залежності від ступеню клімактеричних порушень та індивідуальної переносимості препарату. Оптимальна тривалість дії 1 пластира ТТС "Евра" - 1 місяць. Одна упаковка (3 пластира) може використовуватись  
25 протягом 3 місяців.

Клінічний приклад. Хвора М, 53 р.

Скарги на припливи жару, пітливість більше 20 разів на добу, особливо вночі; приступи серцебиття до 10 разів на добу до 100 уд/хв.; підвищену дратівливість порушення сну, періодичний головний біль, зниження працездатності.

30 Об'єктивні дані: жіночий фенотип, нормостенік правильної будови тіла. Ps-76/хв., АТ 130/90 мм рт. ст.

Огляд per vaginam - без особливостей.

Обстежена клініко-лабораторно та інструментально:

35 ФСГ - 27,3 мМЕ/мл, ЛГ - 29,7 мМЕ/мл, естрадіол - 25,2 пг/мл, прогестерон - 0,1 нг/мл, пролактин - 5,2 нг/мл, АМГ - 0,01 нг/мл. Гормони щитовидної залози та ТТГ - в нормі. ЕКГ - патології не виявлено. Коагулограма та протеїнограма - в нормі. УЗД - М-відлуння 2 мм, ознаки вікової норми.

Клінічний діагноз: Менопауза 4 роки. Клімактеричний синдром, II-III ступінь тяжкості.

40 Пацієнтці призначена ЗГТ у вигляді ТТС "Евра" з експозицією у верхньо-зовнішній квадрант сідниці тривалістю 1 місяць. Контроль впливу ТТС "Евра" проводили через 10 днів та 28 днів від першого дня аплікації.

Спостерігали:

45 - на 10-й день - відсутність скарг на вегето-судинні порушення; зникнення головного болю; відновлення сну та працездатності. ФСГ - 19,5 мМЕ/мл, ЛГ - 20,1 мМЕ/мл, естрадіол - 37,4 пг/мл, прогестерон - 0,3 нг/мл, пролактин - 5,1 нг/мл, АМГ - 0,01 нг/мл. Коагулограма та протеїнограма - без змін. УЗД - М-відлуння 2 мм, ознаки вікової норми;

50 - на 28-й день скарги на поодинокі припливи жару та пітливості, загальне самопочуття, працездатність та сон не порушені. ФСГ - 20,1 мМЕ/мл, ЛГ - 20,3 мМЕ/мл, естрадіол - 33,7 пг/мл, прогестерон - 0,3 нг/мл, пролактин - 5,3 нг/мл, АМГ - 0,01 нг/мл. Коагулограма та протеїнограма - без змін. УЗД - М - відлуння 3 мм, ознаки вікової норми.

Побічних ефектів препарату не спостерігалось.

55 Таким чином, даний спосіб корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку сприяє покращенню функції гормонозалежних органів і систем організму у вигляді зменшення ранніх проявів клімактеричного синдрому та профілактики пізніх його проявів.

Методика є простою, доступною та може знайти широке застосування в практичній гінекології.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб корекції клімактеричних порушень у жінок перименопаузального та постменопаузального віку, який полягає у застосуванні естроген-прогестагенного комплексу препаратів у вигляді нашкірної аплікації пластирем, що містить 600 мкг етинілестрадіолу і 6000 мкг норелгестроміну, 1 раз на місяць тривалістю до 3-х років.

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

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

---

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