РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 732 688**(13) **C1**

(51) МПК
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/185 (2020.05); A61K 38/02 (2020.05); A61K 2121/00 (2020.05); A61P 15/00 (2020.05)

(21)(22) Заявка: **2020105716, 06.02.2020**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.02.2020

Дата регистрации:
22.09.2020

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **06.02.2020**

(45) Опубликовано: **22.09.2020** Бюл. № **27**

Адрес для переписки:
305041, г. Курск, Курская обл., ул. Карла Маркса, 3, Лазаренко Виктор Анатольевич

(72) Автор(ы):
Мальцева Алла Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Курский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2063748 C1, 20.07.1996. RU 2163129 C1, 20.02.2001. CN 109942683 A, 28.06.2019. WO 2007084211 A2, 26.07.2007. АНДРЕЕВА Е.Н. и др. Терапевтические возможности в коррекции вегетативных нарушений и ановуляции при преждевременной недостаточности яичников. Российский вестник акушера-гинеколога, 2019, т.19, no.5, с.61-67. GHOSH H et al. Receptor** (см. прод.)

(54) **Способ лечения синдрома поликистозных яичников негормональными препаратами.**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к акушерству и гинекологии, и предназначено для лечения синдрома поликистозных яичников. Способ лечения синдрома поликистозных яичников включает в качестве патогенетического лечения с 1-го по 10-й день менструального цикла внутримышечное однократное введение препарата пинеамин 10 дней ежедневно в дозе 10 мг, в течение 3-х месяцев. Использование изобретения позволяет оптимизировать эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализовать функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов, тем самым способствуя высокой итоговой излеченности гормональных нарушений, включая нормализацию менструального цикла, восстановление фертильности без применения дополнительных методов, нормализацию гормональных и метаболических параметров. 2 пр.

(56) (продолжение):
Cross Talk and Interplay between Melatonin and Ovarian Thyroid Axis in a Letrozole Induced Polycystic (Pco) Rat. J Clin Cell Immunol, 2018, 9:3.

RU 2732688 C1

RU 2732688 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 732 688**(13) **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/185 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/185 (2020.05); A61K 38/02 (2020.05); A61K 2121/00 (2020.05); A61P 15/00 (2020.05)

(21)(22) Application: **2020105716, 06.02.2020**

(24) Effective date for property rights:
06.02.2020

Registration date:
22.09.2020

Priority:
(22) Date of filing: **06.02.2020**

(45) Date of publication: **22.09.2020** Bull. № **27**

Mail address:
305041, g. Kursk, Kurskaya obl., ul. Karla Marksa, 3, Lazarenko Viktor Anatolevich

(72) Inventor(s):
Maltseva Alla Nikolaevna (RU)

(73) Proprietor(s):
federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego obrazovaniia "Kurskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)

(54) METHOD OF TREATING POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH NON-HORMONAL PREPARATIONS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to obstetrics and gynecology, and aims at treating polycystic ovary syndrome. Method of treating polycystic ovarian syndrome involves, as a pathogenetic treatment from 1st to 10th day of the menstrual cycle, administering a single-dose intramuscular injection of Pineamine 10 days daily in dose of 10 mg for 3 months. Use of the invention enables optimizing the epiphyseal-hypothalamic relationships, normalizing the hypophysis anterior lobe function and balance of gonadotropic hormones.

EFFECT: method promotes high final cure of hormonal disorders, including normalization of menstrual cycle, restoration of fertility without application of additional methods, normalization of hormonal and metabolic parameters.

1 cl, 2 ex

RU 2732688 C1

RU 2732688 C1

Изобретение относится к области медицины, в частности акушерству и гинекологии, и может использоваться для лечения синдрома поликистозных яичников.

Синдром поликистозных яичников является одной из актуальных проблем гинекологической эндокринологии. В настоящее время частота встречаемости синдрома поликистозных яичников среди женщин репродуктивного возраста составляет около 5-10% и в 94% случаев приводит к бесплодию. При этом частота синдрома поликистозных яичников в структуре бесплодия 8,5-12%, а среди женщин с эндокринным бесплодием достигает 30-40%, а по некоторым данным 50-60%. При развитии заболевания происходит мультикомпонентное повреждение органов репродуктивной системы женщины, при этом на стадии клинических проявлений синдрома поликистозных яичников носит затяжной и необратимый характер. Все это подчеркивает актуальность проблемы синдрома поликистозных яичников и необходимость контролировать его проявления с применением различных методов терапии и профилактики. Актуальность синдрома поликистозных яичников в последнее десятилетие существенно возросла, в мире предпринимается все большее количество научных и экспериментальных исследований, посвященных синдрому поликистозных яичников. Продолжается интенсивное изучение механизмов развития синдрома поликистозных яичников на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса, яичников, надпочечников, жировой ткани. На сегодня весь спектр причин возникновения синдрома поликистозных яичников во многом остается неизвестным. Патогенетические механизмы синдрома поликистозных яичников до сих пор остаются предметом дискуссии ученых. В связи с этим не решено окончательно, какой из способов лечения этого синдрома наиболее эффективен, безопасен и патогенетически обоснован.

Таким образом, синдром поликистозных яичников является полиэтиологическим синдромом, патогенез которого реализуется различными механизмами у пациенток с нормальной массой тела и у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью.

Несмотря на это ключевыми факторами формирования синдрома поликистозных яичников во всех случаях являются первичные или вторичные нарушения регуляции в системе гипоталамус-гипофиз, приводящие к усиленной секреции ЛГ и, как следствие, к увеличению соотношения ЛГ/ФСГ. Увеличение секреции ЛГ способствует атрезии фолликулов, овариальной гиперандрогении. Андрогены приводят к гиперплазии белочной оболочки, стромы, тека-клеток, увеличению объема яичников, что клинически проявляется гирсутизмом и другими симптомами синдрома поликистозных яичников.

Известен хирургический метод лечения синдрома поликистозных яичников, начиная от клиновидной резекции при лапаротомии до разнообразных эндоскопических методов коррекции поликистозных яичников. Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Волков Н.И. и др. «Способ хирургической коррекции ановуляции при яичниковой гиперандрогении» патент на изобретение №2203627.

Технический результат изобретения достигается тем, что под постоянным ультразвуковым контролем трансвагинальным датчиком, при помощи иглы, закрепленной в пункционной насадке к трансвагинальному датчику, пунктируют задний свод влагалища с последующей перфорацией лазерным излучением капсулы яичника в 10-15 точках. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдались рост, созревание и овуляция фолликула, сопровождающиеся циклическими изменениями резистентности кровотока в изучаемых сосудах матки и яичников, аналогичные таковым у здоровых женщин.

Положительным является то, что данный способ позволяет устранить основные клинические проявления заболевания, такие как гиперплазия белочной оболочки,

стромы яичников.

Недостатком способа является его временная эффективность, которая не ведет к полному восстановлению менструальной функции, частота наступления беременности до 52%.

Известен способ лечения синдрома поликистозных яичников (патент РФ №2665969). Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и гинекологии, и может быть использовано для лечения синдрома поликистозных яичников у женщин. Для этого в начале лечения определяют уровень витамина Д в крови и затем ежедневно вводят витамин Д в дозе 6000 МЕ до достижения значений 25(OH)D3 не ниже 45 нг/мл, после чего продолжают введение поддерживающей дозы, обеспечивающей содержание витамина Д в крови на достигнутом уровне под динамическим контролем витамина Д в крови.

Положительным является то, что данный способ позволяет устранить метаболические нарушения в патогенезе синдрома поликистозных яичников, помогает уменьшить риски отдаленных осложнений, связанных с развитием метаболических нарушений, а именно с риском сердечно-сосудистых заболеваний, гиперпластических процессов женских половых органов, онкологической патологии, ожирения и сахарного диабета путем восстановления уровня эндогенного 25(OH)Д с помощью больших доз витамина Д.

Технический результат изобретения достигается тем, что в начале лечения определяют уровень витамина Д в крови, затем ежедневно вводят витамин Д в дозе 6000 МЕ до достижения значений 25(OH)D3 не ниже 45 нг/мл, затем продолжают введение поддерживающей дозы, обеспечивающей содержание витамина Д в крови на достигнутом уровне, под динамическим контролем витамина Д в крови.

Недостатком данного способа является то, что в основе лечения синдрома поликистозных яичников лежит достижение нормализации только метаболических нарушений путем достижения уровня витамина Д в крови.

Наиболее близким к предлагаемому способу лечения синдрома поликистозных яичников является способ лечения синдрома поликистозных яичников (патент № 2063748). Данное изобретение относится к медицине, в частности к гинекологии и касается лечений. Для этого вводят дифенин в течение 3 - 6 месяцем и в течение 15 - 20 дней от начала лечения фолиевую кислоту в средних терапевтических дозах. Способ позволяет восстанавливать менструальную и генеративную функции.

Технический результат изобретения достигается тем, что больной назначается дифенин перорально в течение 3-6 месяцев и параллельно с ним в течение 15 -20 дней фолиевая кислота.

Положительным является то, что данный способ позволяет восстанавливать менструальную и генеративную функцию у больных, страдающих синдрома поликистозных яичников.

Недостатком данного способа является то, что в основе лечения синдрома поликистозных яичников лежит длительное применение до 6 месяцев противосудорожного средства, производного гидантоина - дифенина, которое оказывает противосудорожное действие. Полагают, что противосудорожное действие обусловлено стабилизацией мембран нейронов, аксонов и синапсов, а также ограничением распространения возбуждения и судорожной активности. Как и другие гидантоиновые противосудорожные средства, фенитоин оказывает возбуждающее действие на мозжечок, активируя тормозные пути, распространяющиеся на кору головного мозга. Этот эффект также может приводить к снижению судорожной активности, которая связана с усилением разрядов в мозжечке. Таким образом, можно предположить, что

терапевтический эффект восстановления менструальной функции при назначениии дифенина достигается на фоне возбуждающее действие на мозжечок, распространяющиеся на кору головного мозга.

Техническим результатом изобретения является получение высокой итоговой излеченности синдрома поликистозных яичников. Способ применения пинеамина в лечении синдрома поликистозных яичников на основании заявленного способа дает возможность полного восстановления менструальной функции и репродуктивной функции.

Технический результат изобретения достигается тем, что в качестве патогенетического лечения с 1-го по 10-й день менструального цикла внутримышечно однократно вводят препарат пинеамин 10 дней ежедневно в дозе 10 мг, в течение 3-х месяцев.

Способ осуществляется следующим образом: содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1-2 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутримышечно однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней с 1-го по 10-й день менструального цикла.

Действующим веществом препарата ПИНЕАМИН®является комплекс низкомолекулярных водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из эпифиза крупного рогатого скота. Пинеамин 10 мг содержит: комплекс водорастворимых полипептидных фракций эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота не старше 12-месячного возраста, выделенных из экстракта сухого. Дезорганизации процессов на уровне гипоталамуса, согласно современным взглядам, пусковым механизмом формирования синдрома является расстройство цирхорального ритма секреции релизинг-гормона лютеинзирующего гормона. Существуют эндогенные и экзогенные факторы данного процесса, которые могут оказывать свое воздействие либо на уровне надгипоталамической области, либо на уровне самого гипоталамуса. Формирование нарушений секреции на уровне гипоталамуса провоцирует сдвиги секреции на уровне гипофиза. На уровне гипофиза нарушения цирхорального цикла выделения релизинг-фактора лютеинзирующего гормона вызывают нарушение секреции гонадотропинов, а именно - фолликулостимулирующего гормона и лютеинзирующего гормона. В норме для эффективного фолликулогенеза и овуляции необходимо четко определенное соотношение гонадотропинов. Отношение содержания лютеинзирующего гормона к содержанию фолликулостимулирующего не должно превышать 2,5. Однако при синдроме поликистозных яичников в результате нарушения релизинг-гормонов секреция лютеинзирующего гормона повышается, а секреция фолликулостимулирующего гормона либо не меняется, либо снижается. Данные изменения в соотношении влекут за собой дезорганизацию процессов на уровне яичников. Препарат оптимизирует эпифизарно-гипоталамические взаимоотношения, нормализует функцию передней доли гипофиза и баланс гонадотропных гормонов. Введение пинеамина не вызывает негативного воздействия на основные системы (нервную, сердечно-сосудистую, кроветворную, мочевыделительную и дыхательную), а также на обмен веществ и общее состояние организма пациентки.

Пример конкретного выполнения:

Пример 1.

Больная А., 25 лет находилась на амбулаторном лечении с диагнозом: «Синдром поликистозных яичников. Бесплодие первичное, эндокринного генеза». В анамнеза: менархе в возрасте 14 лет, менструальный цикл нерегулярный, с 17 лет развилась вторичная аменорея. В браке 4 года. Половая жизнь регулярная. Муж здоров. Беременность отсутствует. Проведенное лечение: эстроген-гестагенными препаратами с ответной менструально-подобной реакцией в течение 6 месяцев. Аменорея в течение

6-ти месяцев. Проведено полное обследование:1.исследование уровня гормонального фона пациентки в периферической крови: лютеинизирующий гормон (ЛГ) соответствовал 14.2МЕ/л, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в пределах 4,8 МЕ/л (индекс Л Г/ ФСГ >2,5), пролактин (ПРЛ) равен 386 МЕ/л, эстрадиол (Е2) в пределах 121 нмоль/л, прогестерон (П) на уровне 0,2 нмоль/л, тестостерон (Т) 5,4 нмоль/л, кортизол (К) 520 нмоль/л.

2.УЗИ органов малого таза матка размерами 3.8х 4,6х 3,4; эндометрий до 3 мм, правый яичник 3.4х4,5х4,8; с фолликулами до 10, диаметром до 8мм; левый яичник 4.8х4,0х3,5; с фолликулами до 15, диаметром до 10мм.

3. Соноскопия- маточные трубы проходимы.

Пациентке рекомендовано с 1-го по 10-ый день менструального цикла введение пинеамина внутримышечно, однократно, ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней, в течение 3-х месяцев. Через 3 месяца лечения отмечено восстановление менструального цикла. При контрольном исследовании уровня гормонального фона в периферической крови отмечено: снижение уровня ЛГ до 6.6 МЕ/л, повышение ФСГ16.4 МЕ/л, нормализация индекса ЛГ/ФСГ=1/3, пролактин (ПРЛ) равен 253 мМЕ/л, эстрадиол (Е2) в пределах 170 нмоль/л, прогестерон (П) на уровне 5,8 нмоль/л, тестостерон (Т) 2,4 нмоль/л, кортизол (К) 326 нмоль/л. По данным ультразвукового исследования уровень эндометрия на 16 день менструального цикла соответствовал 12 мм, визуализировано желтое тело. Побочных проявлений при лечении предлагаемым способом не отмечено. На 2-м месяце после лечения предлагаемым способом наступила самостоятельная беременность.

Пример 2.

Больная Б., 26 лет. Находится на амбулаторном лечении с диагнозом: «Синдром поликистозных яичников. Бесплодие первичное". Менархе в 14 лет, с 17 лет аменорея. В браке в течение 5лет, муж здоров. Беременностей не было. В анамнезе: оперативное лечение в объеме: «Лапаротомия. Клиновидная резекция яичников». В последующем проведено лечение эстроген-гестагенными препаратами с последующей стимуляцией овуляции клостильбегитом в течение 3-х циклов, максимальная доза 150мг в сутки. Беременность не наступала. Отмечает нарушение менструальной функции. При обращении проведено полное клинико-лабораторное обследование: 1.уровень гормонов крови на момент обращения: лютеинизирующий гормон (ЛГ) соответствовал 19 МЕ/ л, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) в пределах 3,9 МЕ/л (индекс Л Г/ ФСГ >2,5), пролактин (ПРЛ) равен 256 МЕ/л, эстрадиол (Е2) в пределах 151 нмоль/л, прогестерон (П) на уровне 0,2 нмоль/л, тестостерон (Т) 4,4 нмоль/л, кортизол (К) 481 нмоль/л. 2.по данным ультразвукового исследования органов малого таза констатировано: матка размерами 3.8х 3,9х 4.7; эндометрий в пределах 4мм; правый яичник 5,1х4.8х4,3, с фолликулами до 10, диаметром до 10мм; левый яичник 4,9х 4,6х 3,6, с фолликулами до 14, диаметр до 8мм. Пациентке проведено лечение: с 1-го по 10-ый день менструального цикла внутримышечно введение пинеамина однократно ежедневно в дозе 10 мг в течение 10 дней, в течение 3-х месяцев. Побочных проявлений при лечении предлагаемым способом не отмечено. На фоне данной терапии диагностировано восстановление менструальной функции в виде регулярного овариального менструального цикла, отмечено увеличение эндометрия на 14-ый день менструального цикла до 10мм, доминирующий фолликул размером 21 мм. В последующем, после проведенной терапии заявленным способом на 4-ом месяце от лечения констатирована маточная беременность.

Таким образом, заявленный способ применения пинеамина в лечении синдрома

поликистозных яичников позволяет восстанавливать менструальную и репродуктивную функцию, а также дает возможность получить высокую итоговую излеченность, способ является легко доступным, не имеет канцерогенных, мутагенных и токсических свойств может быть применен как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара.

(57) Формула изобретения

Способ лечения синдрома поликистозных яичников негормональными препаратами, отличающийся тем, что в качестве патогенетического лечения с 1-го по 10-й день менструального цикла внутримышечно однократно вводят препарат пинеамин, 10 дней ежедневно в дозе 10 мг, в течение 3-х месяцев.