



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/4045 (2019.05); A61P 15/08 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018132521, 11.09.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.09.2018

Дата регистрации:
01.07.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.09.2018

(45) Опубликовано: 01.07.2019 Бюл. № 19

Адрес для переписки:

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская
линия, 3, ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта",
Научная часть

(72) Автор(ы):

Ярмолинская Мария Игоревна (RU),
Молотков Арсений Сергеевич (RU),
Тхазаплизева Саимат Шауаловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
"Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2541089 C1, 10.02.2015. US
20170333371 A1, 23.11.2017.

ЯРМОЛИНСКАЯ М.И. и др. Мелатонин
и генитальный эндометриоз-новые
возможности терапии// Журнал акушерства
и женских болезней, том LXIV выпуск 1/
2015, с.67-74. PAUL S. et al. Melatonin protects
against endometriosis via regulation of matrix
metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway/
/ J (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно
к акушерству и гинекологии, и может быть
использовано для лечения наружного
генитального эндометриоза (НГЭ). Для этого
вводят мелатонин в дозе 6 мг перорально один

раз в сутки ежедневно в течение не менее 6
месяцев. Способ позволяет повысить
эффективность лечения, уменьшить побочные
эффекты, повысить частоту наступления
беременности. 3 пр.

(56) (продолжение):

Pineal Res. 2010 Sep;49(2):156-68.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
A61K 31/4045 (2019.05); A61P 15/08 (2019.05)

(21)(22) Application: **2018132521, 11.09.2018**

(24) Effective date for property rights:
11.09.2018

Registration date:
01.07.2019

Priority:

(22) Date of filing: **11.09.2018**

(45) Date of publication: **01.07.2019** Bull. № 19

Mail address:
**199034, Sankt-Peterburg, Mendeleevskaya liniya,
3, FGBNU "NII AGiR im. D.O. Otta", Nauchnaya
chast**

(72) Inventor(s):

**Yarmolinskaya Mariya Igorevna (RU),
Molotkov Arsenij Sergeevich (RU),
Tkhazaplizheva Saimat Shauvalovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
nauchnoe uchrezhdenie
"Nauchno-issledovatel'skij institut akusherstva,
ginekologii i reproduktologii imeni D.O. Otta"
(RU)**

(54) **METHOD OF TREATING EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to obstetrics and gynecology, and can be used for treating external genital endometriosis (EGE). That is ensured by administering melatonin 6 mg orally once

a day daily for at least 6 months.

EFFECT: method enables higher clinical effectiveness, reduces side effects and increases pregnancy rate.

1 cl, 3 ex

RU 2 693 050 C 1

RU 2 693 050 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и гинекологии, и может быть использовано для лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

На сегодняшний день не существует универсального способа, который бы гарантировал полное излечение и отсутствие рецидивов НГЭ. Однако, в лечении больных НГЭ наряду с хирургическим удалением очагов, ведущее место занимает гормональная терапия. Выявлено, что гормональная терапия после оперативного вмешательства достоверно улучшает качество жизни больных и снижает число рецидивов заболевания (Генитальный эндометриоз: Различные грани проблемы. М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян; 2017, Изд. Эко-Вектор, 2017. - С. 383-418.). В ряде случаев гормональная терапия может выступать и как полноценная альтернатива хирургическому лечению.

Известно, что препараты, снижающие выработку половых гормонов (агонисты гонадотропин-рилизинг гормона - аГнРГ, ингибиторы ароматазы), могут благотворно влиять на течение заболевания - подавлять рост очагов НГЭ и уменьшать выраженность болевого синдрома.

Известен способ лечения НГЭ, заключающийся в том, что больным назначают агонист гонадотропин-рилизинг гормона в комбинации с иммуномодулятором, например, диферелин и циклоферон (Генитальный эндометриоз: Различные грани проблемы. (Генитальный эндометриоз: Различные грани проблемы. М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. - СПб, Изд. Эко-Вектор, 2017. - С. 425). Этот способ является ближайшим аналогом.

Недостатком данного способа, как и других существующих схем гормональной терапии, является невозможность наступления беременности на фоне лечения из-за антигонадотропного действия препарата, наличие серьезных побочных эффектов и неэффективность стандартных схем лечения у части больных.

Техническим результатом изобретения является повышение эффективности лечения и уменьшение побочных эффектов терапии, повышение частоты наступления беременности.

Указанный технический результат достигается в способе лечения наружного генитального эндометриоза путем гормональной терапии, в котором больной вводят мелатонин в дозе 6 мг перорально один раз в сутки ежедневно в течение не менее 6 месяцев.

В исследование были включены 236 пациенток с наружным генитальным эндометриозом, у которых оценивали эффективность мелатонина в купировании болевого синдрома и стабилизации психоэмоционального фона как в качестве монотерапии, так и в комбинации со стандартной гормономодулирующей терапией.

У всех пациенток репродуктивного возраста с верифицированным диагнозом НГЭ I-IV ст., подтвержденным на основании лапароскопии и гистологического исследования, был отмечен синдром хронических тазовых болей в сочетании с бесплодием. Больные получали терапию мелаксеном (мелатонин) 6 мг (Юнифарм, США) в течение 6 месяцев.

147 больных НГЭ с наличием синдрома хронических тазовых болей на фоне применения мелаксена получали инъекции аГнРГ, 89 пациенток - диеногест 2 мг в сочетании с мелаксеном. Также были сформированы две группы сравнения, в которую вошли пациентки с НГЭ, болевым синдромом и бесплодием, получающими только стандартную гормономодулирующую терапию. 69 пациенток из первой группы сравнения получали монотерапию аГнРГ, 56 больных НГЭ из первой группы сравнения - диеногест 2 мг.

Отдельную группу составили 26 больных НГЭ, получавшие монотерапию мелаксеном 6 мг, у которых имелись противопоказания для назначения стандартной гормональной

терапии.

На основании оценки по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у больных, получавших комбинированную терапию с мелаксеном, отмечено достоверно более выраженное уменьшение болевого синдрома по сравнению со стандартной гормонотерапией. При
5 сочетанном применении мелаксена с аГнРГ болевой синдром отсутствовал у 95,9% больных, при совместном назначении с диеногестом 2 мг - у 96,6% больных; по сравнению с группой, получавшей только аГнРГ - у 84,1%, при применении монотерапии диеногестом 2 мг - у 87,5%.

На фоне проводимой комбинированной терапии НГЭ с применением мелаксена 6
10 мг не отмечено ни одного случая рецидива заболевания.

На основании шкалы тревоги и депрессии у большинства пациенток, принимавших мелаксен, наблюдалась более выраженная стабилизация и улучшение психоэмоционального фона: при сочетании мелаксена с аГнРГ у 72,1% больных, при
15 совместном применении с диеногестом 2 мг - у 93,3% больных; по сравнению с группой, получавшей только аГнРГ - у 46,4%, при применении монотерапии диеногестом - у 75%.

У 14% больных отмечалась плохая переносимость препарата и побочные эффекты в виде сонливости, частых просыпаний по ночам, головных болей, в связи с которыми прием препарата пришлось отменить.

За год наблюдения у 39,5% больных НГЭ с бесплодием после терапии мелаксеном с аГнРГ наступила беременность, у 42,7% - в группе, получающей мелаксен с
20 диеногестом 2 мг, после монотерапии аГнРГ - у 31,9%, после применения диеногеста 2 мг - у 32,1%. Таким образом, на фоне комбинированного применения мелатонина с гормональной терапией аГнРГ или диеногестом 2 мг, частота наступления беременности
25 была достоверно выше по сравнению со стандартной гормональной монотерапией.

Пациентки, получавшие монотерапию мелаксеном 6 мг в течение 6 месяцев и более, отмечали отсутствие болевого синдрома, улучшение самочувствия и качества жизни.

Таким образом, применение мелатонина (мелаксена) у больных НГЭ с болевым синдромом, страдающих бесплодием, может рассматриваться в качестве эффективного
30 способа лечения НГЭ, как в качестве монотерапии, так и в дополнение к стандартным схемам лечения НГЭ. Заявляемый способ достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома, улучшает психоэмоциональный фон и характеризуется более высокой частотой наступления беременности по сравнению со стандартными схемами
35 гормональной терапии.

Выбор препарата, дозы и длительности курса основаны на результатах фундаментальных исследований (236 пациенток с НГЭ), которые позволили выявить эффективность препарата в подавлении очагов эндометриоза и купировании болевого
40 синдрома у больных.

Эффективность способа также подтверждают результаты применения мелатонина на экспериментальной модели хирургически-индуцированного эндометриоза у крыс
(достоверное уменьшение или полная резорбция очагов эндометриоза на фоне терапии мелаксеном по сравнению с контрольной группой).

Способ осуществляют, например, следующим образом.

После верификации диагноза НГЭ по результатам лапароскопического исследования
45 проводят лечение НГЭ. Вводят мелаксен (мелатонин) в дозе 6 мг перорально один раз в сутки ежедневно в течение не менее 6 месяцев в качестве монотерапии или дополнительно к стандартной схеме лечения НГЭ.

Способ подтверждается следующими клиническими примерами.

Пример 1. Пациентка И., 38 лет, обратилась впервые в 2013 году в возрасте 33 лет, в связи с жалобами на хронические тазовые боли, альгодисменорею, мажущие темно-коричневатые выделения до и после менструации, в течение последних 6 месяцев стала отмечать запоры, появление крови в кале.

5 Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, по 3-4 дня, через 28-30, регулярные, умеренные, болезненные.

Акушерско-гинекологический анамнез: 1 беременность (2003 год) - искусственный аборт при сроке 8/9 недель - без осложнений.

10 В 2005 г - операционная лапароскопия. Коагуляция очагов эндометриоза. Иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата. Гистероскопия.

Гистологическое исследование: фрагмент рубцовой ткани с эндометриальными железами.

Послеоперационный диагноз: НГЭ II степени. Ретроцервикальный эндометриоз. Спаечный процесс органов малого таза.

15 Получала неместран 2,5 мг 2 раза в неделю в течение 6 месяцев, затем комбинированные контрацептивы в течение 3,5 лет, однако болевой синдром в нижних отделах живота сохранялся.

В 2009 г - в связи с рецидивом НГЭ выполнена повторная лапароскопия. Цистэктомия слева. Иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата.

20 Гистологическое исследование: Эндометриоидная киста яичника. Жировая и фиброзная ткань с эндометриальными железами и эндометриальной стромой.

Послеоперационный диагноз: НГЭ IV степени, рецидив. Эндометриоидная киста левого яичника. Ретроцервикальный эндометриоз.

25 Получала терапию агонистами ГнРГ - Золадекс 3,6 мг один раз в 28 дней №6, затем гормональную терапию не получала.

Результаты объективного обследования при обращении в НПО «НИИ АГиР» в 2013 году:

PS: шейка матки покрыта неизменной слизистой. В заднем своде визуализируются множественные крупные темно-фиолетовые очаги эндометриоза.

30 PV: Матка в retroflexio versio, обычных размеров, ограничено подвижная, безболезненная. За маткой пальпируется рубцовый инфильтрат размерами 3x4 см, болезненный при исследовании. Крестцово-маточные связки вовлечены в инфильтрат. Придатки с обеих сторон отчетливо пропальпировать не удается. Признаки грубого рубцово-спаечного процесса в малом тазу.

35 В 2013 г выполнена повторная (третья) лапароскопия. Сальпингоовариолизис слева. Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза. Иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата с резекцией купола и задней стенки влагалища. Резекция ректо-сигмоидного отдела кишки.

40 Гистологическое исследование: эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточной связки; эндометриоз стенки влагалища с прорастанием в подлежащую жировую клетчатку и фиброзную ткань. Эндометриоз стенки ректо-сигмоидного отдела кишки.

45 Заключительный послеоперационный диагноз: НГЭ IV ст., рецидив. Позадишеечный эндометриоидный инфильтрат с прорастанием во влагалище. Эндометриоидный инфильтрат ректосигмоидного отдела кишки с инфильтрацией крестцово - маточных связок и передней стенки прямой кишки. Спаечная болезнь органов малого таза II ст. ОГА (комбинированное лечение НГЭ в анамнезе, 2 лапароскопии, аГнРГ №6).

Гормональное обследование после операции - ФСГ 6,02 МЕ/л; ЛГ 4,58 МЕ/л; АМГ 0,48, нг/мл.

Получала терапию диеногестом 2 мг в течение 7 месяцев, однако отмечала тянущие боли внизу живота (на основании визуально-аналоговой шкалы выраженность болевого синдрома составила 2-4 балла), изменение настроения, мастодинию, прибавку веса. К проводимой гормональной терапии был добавлен мелаксен 6 мг, болевой синдром на фоне комбинированной терапии отсутствовал (ВАШ-0), однако пациентка продолжала отмечать прибавку веса на фоне комбинированной терапии.

С ноября 2016 года пациентка получает монотерапию мелатонином (мелаксен 6 мг) 1 год 7 месяцев, на фоне терапии отмечает улучшение психоэмоционального состояния, жалоб нет. Данные за рецидив заболевания отсутствуют. Оценка болевого синдрома по ВАШ альгодисменорея-диффузная тазовая боль- диспареуния 0-0-0 соответственно.

Пример 2. Пациентка Р., 29 лет, обратилась с жалобами на первичное бесплодие в течение 2,5 лет, альгодисменорею, диспареунию, тянущие боли внизу живота.

В 2016 году выполнена операционная лапароскопия. Хромгидротубация (++). Цистэктомия слева. Иссечение и коагуляция очагов эндометриоза.

Заключительный послеоперационный диагноз: НГЭ III ст. Эндометриодная киста левого яичника.

Гистологическое исследование: эндометриодная киста; фиброзно-жировая ткань с железами эндометрия и гемосидерофагами.

Результаты гормонального обследования после оперативного лечения: ФСГ 8,33 МЕ/л; ЛГ 7,42 МЕ/л, АМГ 0,75, нг/мл.

При углубленном обследовании свертывающей системы крови - (гены наследственной тромбофилии) - гетерозиготная мутация фактора V (лейденовская мутация). Заключение гематолога: гормональная терапия половыми стероидными гормонами противопоказана.

Часовая экскреция 6-сульфатоксимелатонина в моче ночью снижена 730,5 нг/час (Норма 1050-2300 нг/час).

Лечение: получала монотерапию мелаксеном 6 мг в течение 8 месяцев, болевой синдром отсутствовал, жалоб не предъявляла. Через 2 месяца после отмены мелаксена самостоятельно наступила беременность, которая закончилась срочными родами в июне 2017 г. Ребенок здоров, лактация 1 год.

Пример 3. Пациентка И., 27 лет, обратилась с жалобами на тянущие боли внизу живота, выраженную альгодисменорею (прием анальгетиков в первые 5 дней менструального цикла), длительно существующее образование (1,5 года) в левом яичнике, бесплодие в течение 2 лет.

Обследована, СА-125, HE-4 - в пределах нормы, Индекс ROMA 8,7%.

В октябре 2016 года выполнена операционная лапароскопия. Овариолизис слева. Хромогидротубация (++). Цистэктомия слева. Иссечение и коагуляция очагов эндометриоза. Гистерорезектоскопия. Полипэктомия. Биопсия эндометрия.

Гистологическое исследование: эндометриодная киста, фрагменты мышечной ткани с эндометриодной гетеротопией, железистый полип эндометрия с очагами кровоизлияний и хроническим воспалением.

Заключительный послеоперационный диагноз: НГЭ III ст. Эндометриодная киста левого яичника. Железистый полип эндометрия.

Болевой синдром после оперативного вмешательства на основании ВАШ составил: альгодисменорея - диффузная тазовая боль - диспареуния - 8-7-6 баллов соответственно.

Результаты гормонального обследования после оперативного вмешательства: ФСГ 9,5 МЕ/л; ЛГ 9,67 МЕ/л; АМГ 1,2, нг/мл.

Пациентке был рекомендован курс терапии агонистами ГнРГ (Диферелин 3,75 мг

один раз в 28 дней №6), однако через три месяца терапии пациентку продолжал беспокоить болевой синдром в нижних отделах живота и диспареуния (ВАШ 5 и 4 балла соответственно).

5 Часовая экскреция 6-сульфатоксимелатонина в моче ночью снижена 610,7 нг/час (Норма 1050-2300 нг/час).

На фоне терапии агонистами ГнРГ пациентке был назначен 2-месячный курс терапии мелатонином (мелаксен 6 мг). Болевой синдром на фоне комбинированной терапии практически отсутствовал (ВАШ 0 и 1 балл соответственно). В апреле 2017 г самостоятельно наступила беременность, которая закончилась срочными родами в 10 2018 г (мальчик 3570, 52 см). Ребенок здоров.

Способ позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить побочные эффекты, повысить частоту наступления беременности, может быть использован в качестве монотерапии или дополнительно к стандартным схемам гормонотерапии НГЭ.

15 (57) Формула изобретения

Способ лечения наружного генитального эндометриоза путем гормональной терапии, отличающийся тем, что больной вводят мелатонин в дозе 6 мг перорально один раз в сутки ежедневно в течение не менее 6 месяцев.

20

25

30

35

40

45