



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 232 023** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 33/06, A 61 P 15/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2002114913/14, 06.06.2002
(24) Дата начала действия патента: 06.06.2002
(43) Дата публикации заявки: 10.01.2004
(46) Дата публикации: 10.07.2004
(56) Ссылки: СТАРКОВА А.Т. Фармакотерапия в эндокринологии. - М.: Медицина, 1989, с.288. RU 2032404 C1, 10.04.1995. RU 2157254 C1, 10.10.2000. RU 99102625 A1, 10.12.2000. IL 82769, 18.07.1991. СМЕТНИК В.П. и др. Неоперативная гинекология, кн.2. - С.-Пб.: Сотис, 1995, с.61-63, 99-100.
(98) Адрес для переписки:
153731, г.Иваново, ул. Победы, 20, ГУ
Ивановский НИИ материнства и детства им.
В.Н. Городкова

(72) Изобретатель: Герасимов А.М. (RU),
Штрыголь С.Ю. (RU), Посисеева Л.В. (RU)
(73) Патентообладатель:
ГУ Ивановский НИИ материнства и детства им.
В.Н. Городкова (RU)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОЙ ГИПОЭСТРОГЕНИИ

(57)
Изобретение относится к медицине, в частности к гинекологии, и касается лечения вторичной гипопэстрогении у женщин. Для этого предлагают внутримышечное введение

25%-ного раствора сульфата магния по 10 мл ежедневно, в течение 5 дней. Способ позволяет повышать уровень эстрогена за счет конверсии эстрадиола из тестостерона. 2 табл.

RU 2 232 023 C2

RU 2 232 023 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 232 023** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 33/06, A 61 P 15/08**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2002114913/14, 06.06.2002

(24) Effective date for property rights: 06.06.2002

(43) Application published: 10.01.2004

(46) Date of publication: 10.07.2004

(98) Mail address:
153731, g.Ivanovo, ul. Pobedy, 20, GU
Ivanovskij NII materinstva i detstva im.
V.N. Gorodkova

(72) Inventor: Gerasimov A.M. (RU),
Shtrygol' S.Ju. (RU), Posiseeva L.V. (RU)

(73) Proprietor:
GU Ivanovskij NII materinstva i detstva im.
V.N. Gorodkova (RU)

(54) **METHOD FOR TREATING SECONDARY HYPOESTROGENY**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gynecology.

SUBSTANCE: it is suggested to inject
25%-magnesium sulfate solution
intramuscularly for women per 10 ml daily,

for 5 d. The method enables to increase
estrogen level due to estradiol conversion
out of testosterone.

EFFECT: higher efficiency of therapy.
3 ex, 2 tbl

Изобретение относится к медицине, а именно к акушерству и гинекологической эндокринологии, и позволяет лечить вторичную гипозестрогению у женщин при различных патологических состояниях.

Известно, что ряд заболеваний вызывают нарушение функции яичников по типу вторичной гипозестрогении, тем самым приводя к снижению концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Это в свою очередь ведет к развитию нарушений менструальной функции, бесплодию, гипогонадизму, явлениям раннего климакса [1, 2]. Вторичная гипозестрогения (Нормальный уровень эстрадиола у женщин в сыворотке крови в фолликулярную фазу 20,67-85,82 пг/мл со средним значением 52,52 пг/мл (Fritz M.A., Speroff L., 1985; Ratcliffe W.A., Carter G.D., Dowsset M., 1988).) сопровождается различными гинекологическими заболеваниями в 20-50% [1, 4] и не имеет четких рекомендаций для лечения в федеральных отраслевых стандартах. В известных схемах терапии этого состояния применяется большое количество разнообразных официальных медикаментозных средств.

Самым распространенным способом лечения вторичной гипозестрогении является применение клостилбегита [2, 3], который предусматривает применение 100-150 мг препарата в течение 5 дней со 2 по 6 дни менструального цикла. Однако применение данного способа имеет существенные недостатки:

1. Неэффективность при уровне эстрогенов менее 10 пг/мл.

2. Его нельзя назначать лицам, профессиональная деятельность которых требует повышенного внимания, т.к. вызывает сонливость.

3. Может усугублять проявления гипозестрогении в связи с антиэстрогенными свойствами.

4. Также имеет большое количество побочных эффектов и осложнений: головная боль, головокружение, расстройства зрения, гиперстимуляция яичников вплоть до развития явлений "острого живота" [5].

5. Отсутствие данных об эффективности способа.

Наиболее близким к заявляемому способу является лечение гипозестрогении препаратами с гонадотропной активностью. Используются препараты менопаузального гонадотропина в динамике формируемого менструального цикла в дозе 75-150 ЕД в течение 5 дней внутримышечно. Способ имеет следующие недостатки:

1. Отсутствие стандартизированной схемы применения.

2. Недостаточная прогнозируемость эффекта - от 30 до 90%.

3. Необходимость ежедневного врачебного контроля состояния больной.

4. Высокая стоимость лечения.

5. Возможность возникновения гиперстимуляции яичников.

6. Неэффективность применения ввиду выработки антител к самому препарату (встречается в 30% случаев).

Указанный способ избран нами в качестве ближайшего аналога. Недостатки данного способа лечения предлагается устранить в заявляемом способе.

Технический результат заявляемого способа заключается в том, что у женщин с вторичной гипозестрогией при внутримышечном введении 10 мл 25% сульфата магния в течение 5 дней происходит повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови в 83,3% случаев.

Эффект от использования способа оценивался по повышению концентрации эстрадиола в сыворотке венозной крови после применения сульфата магния в сравнении с исходной в 1,59-2,78 раза (табл.2).

Способ осуществляется следующим образом: ежедневно в течение 5 дней подряд женщине внутримышечно (в верхненаружный квадрант ягодичной мышцы или в область квадрицепса) вводится 10 мл 25%-ного раствора сульфата магния один раз в сутки.

Сульфат магния, вводимый парентерально, применяется в медицинской практике как токолитическое, гипотензивное, противосудорожное, противоотечное, антиаритмическое, противовоспалительное, антигестозное средство [4].

Новизна: впервые данный препарат применен для повышения содержания эстрадиола в сыворотке крови, обусловленного эстрогенповышающим эффектом сульфата магния.

В основе выявленного эффекта, как показали наши ранее проведенные экспериментальные исследования на животных (самках белых крыс линии Вистар), очевидно, лежит повышение конверсии эстрадиола из его предшественника - тестостерона - за счет повышения активности ароматазной реакции [2]. Ионы магния могут выступать в качестве кофактора для данного фермента [4]. В результате внутримышечного ежедневного введения животным сульфата магния в дозе 0,125 г/кг массы тела в течение 5 дней произошло снижение концентраций тестостерона в сыворотке крови и повышение содержания эстрадиола (таблица 1). Содружественность изменения концентраций гормонов подтверждается результатами корреляционного анализа. Так, в исходном состоянии у интактных крыс между концентрациями тестостерона и эстрадиола существует тесная прямая связь (коэффициент корреляции 0,800; $p < 0,05$). После курсового введения магния сульфата значимая связь между этими показателями утрачивается (коэффициент корреляции 0,471), что может отражать усиление конверсии андрогенов в эстрогены.

Отличительными признаками способа являются:

1. Применяется для повышения содержания эстрадиола в сыворотке крови у женщин при гипозестрогении.

2. Схема введения: в течение 5 дней, по 10 мл 25%-ного раствора магния сульфата внутримышечно ежедневно.

3. Использование в качестве официального разрешенного к применению Министерством здравоохранения Российской Федерации препарата - 25% ампульного раствора сульфата магния.

Данным способом пролечено 18 женщин: 8 с овulatoryным менструальным циклом, 10 - с явлениями ановуляции и снижением уровня эстрадиола, из них повышение уровня эстрадиола произошло у 83,3% (таблица 2).

Существо способа поясняется следующими примерами.

1. Больная З., 28 лет. Поступила на обследование и лечение с диагнозом: Вторичное бесплодие. Нарушение менструальной функции по типу недостаточности лютеиновой фазы. При догоспитальном этапе обследования были проведены тесты функциональной диагностики. Их результаты: базальная температура имеет двухфазный характер, с подъемом температуры до 37,0-37,2°C длительностью 10 дней, концентрация эстрадиола на 7-й день менструального цикла составила 21,06 пг/мл (норма 20,7-85,8 пг/мл), прогестерона на 21-й день менструального цикла - 16,5 нг/мл, биопсия эндометрия - начальная фаза секреции. Диагноз был поставлен на основании укорочения фазы гипертермии менее 12 дней, снижения концентрации прогестерона, характера секреторных преобразований эндометрия и отсутствия факта беременности в течение 2 лет при половой жизни в браке без контрацепции.

При госпитализации больной был взят анализ крови на содержание эстрадиола на 5 день менструального цикла, который показал, что концентрация гормона составила 20,5 пг/мл. После проведенной по заявляемому способу схемы лечения уровень эстрадиола в сыворотке крови возрос до 45,6 пг/мл, т.е. произошло существенное (в 2,22 раза) повышение содержания данного гормона. В следующем менструальном цикле полностью восстановилась адекватность лютеиновой фазы.

2. Больная В. 32 года. Поступила в стационар с диагнозом: Хронический сальпингит, болевой синдром.

Нарушение менструальной функции по типу олигоменореи. Диагноз был поставлен по типичной клинической картине хронического сальпингита. По тестам функциональной диагностики у пациентки сохранялась стойкая умеренная гипозестрогения, причем без динамики к повышению или снижению уровня эстрогенизации. Больная в стационаре получила согласно федеральным стандартам схему лечения хронического сальпингита. На фоне лечения по тестам функциональной диагностики сохранялась стойкая монотонная гипозестрогения. Перед назначением сульфата магния уровень эстрадиола в сыворотке крови составил 6,2 пг/мл, к этому моменту у больной был 72-й день цикла. После проведенного лечения по заявляемому способу концентрации эстрадиола составила 15,8 пг/мл, т.е. произошло существенное (в 2,55 раза) повышение содержания гормона. В ближайшие 3 месяца после лечения цикл у больной принял нормопонирующий характер.

3. Больная К., 24 лет. Диагноз при поступлении:

Привычное невынашивание беременности. Нарушение менструальной функции по типу недостаточности лютеиновой фазы. При исходном амбулаторном обследовании: длительность фазы гипертермии 8 дней с колебаниями базальной температуры 36,9-37,2°C; содержание эстрадиола на 7 день менструального цикла - 11,2 пг/мл, прогестерона на 21 день менструального цикла - 10,85 нг/мл, биопсия

эндометрия соответствует начальной фазе секреции. Антикоагулянт волчаночного типа отрицательный.

При госпитализации исходный уровень эстрадиола составил 11,8 пг/мл. После проведенного курса лечения по заявляемому способу уровень эстрадиола составил 12,0 пг/мл; таким образом, прирост составил всего 0,2 пг/мл, т.е. в 1,01 раза, что соответствует погрешности метода исследования.

Преимущества способа:

1. Высокая эффективность - 83,3%.
2. Фармакоэкономические преимущества - дешевизна способа.
3. Простота в исполнении.
4. Отсутствие необходимости ежедневного врачебного контроля.
5. Отсутствие противопоказаний и осложнений, характерных для гормональных способов лечения.

Таблица 1

Средние показатели содержания тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови самок крыс (n=6)

Гормон	До введения сульфата магния	После введения сульфата магния
Тестостерон, нг/мл	0,393±0,17	0,157±0,062*
Эстрадиол, пг/мл	0,046±0,005	0,081±0,008**

* - достоверность различий: * - p<0,05, ** - p<0,02

Таблица 2

Индивидуальные показатели концентраций эстрадиола (пг/мл) сыворотки крови женщины до и после лечения сульфатом магния

№ п/п	Пациентки	До лечения	После лечения	Кратность увеличения
1	З.	20,5	45,6	2,22
2	Н.	32,5	68,9	2,12
3	К.	11,2	19,5	1,7
4	Л.	4,8	10,9	2,27
5	А.	22,5	35,9	1,59
6	С.	45,8	84,9	1,85
7	К.	11,8	12,0	1,01
8	И.	18,5	48,7	2,63
9	П.	20,1	20,5	1,01
10	С.	7,8	21,4	2,74
11	П.	23,9	24,3	1,01
12	Щ.	6,2	12,7	2,04
13	У.	32,8	59,4	1,81
14	В.	15,4	27,5	1,78
15	И.	22,5	35,8	1,59
16	К.	6,2	15,8	2,55
17	Г.	23,5	65,4	2,78
18	В.	38,4	76,5	1,99

Источники информации

1. Клиническая эндокринология: Руководство/ Под ред. Н.Т. Старковой. - М.: Медицина, 1991. - 512 с.
2. Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. Том 1: Пер. с англ./ Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. - М.: Медицина, - 1998. - 704 с.
3. Старкова А.Т. Фармакотерапия в эндокринологии/ АМН СССР. - М.: Медицина, - 1989. - 288 с.
4. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. - М.: Медицина, 1996. - 256 с.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай Л.С. Магний в медицине. - Кишинев: Штиинца, 1992. - 102 с.
6. Энциклопедия лекарств/ Под ред. Г.Л. Вышковского//Ежегодный сборник. - ООО "РЛС-2002", Москва. - 2002. - № 9. - 1504 с.

Формула изобретения:

Способ лечения вторичной гипозестрогении, отличающийся тем, что используется 25%-ный раствор сульфата магния по 10 мл внутримышечно, ежедневно, в течение 5 дней.