



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к предварительному патенту Кыргызской Республики

(19) **KG** (11) **30** (13) **C1**

(51)⁵ **A61K 33/20**

(21) 940044.1

(22) 22.06.1994

(46) 01.02.1995, Бюл. №1, 1996

(71)(73) Кыргызский медицинский институт (KG)

(72) Рыжиков В.Д. (KG)

(56) Предварительный патент Кыргызской Республики №19, кл. A61K 33/20, 1995

(54) **Способ лечения больных гипоталамическим пубертатным синдромом**

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к эндокринологии. В целях сокращения сроков лечения, достижения более полной и стойкой ремиссии заболевания, в качестве лекарственных средств впервые применяются хлодитан в сочетании с парлоделом, первый по 1,5 - 2 г в сутки, второй по 0,5 мг в сутки под контролем клинической картины заболевания, снижения уровней АКТГ и кортикостероидных гормонов до нормальных показателей. 1 табл., 2 пр.

Изобретение относится к области медицины, а именно к эндокринологии и предназначено для лечения больных гипоталамическим пубертатным синдромом (ГПС).

Известно лечение больных ГПС хлодитаном. Имея в своей сути активное начало - воздействие на кору надпочечников и снижение биосинтеза кортикостероидных гормонов, его рекомендовано применять при ГПС по 1,5 - 2 г в сутки с курсами лечения 24 - 60 дней под контролем клинической картины заболевания и снижения уровня кортикостероидных гормонов до нормы.

Однако при этом хлодитан не влияет на гипоталамо-гипофизарную область и не подавляет секрецию АКТГ, повышение которого также отмечено при этом заболевании.

Известен парлодел, применяемый при болезни Иценко-Кушинга для лечебного воздействия на гипоталамо-гипофизарную область и подавление АКТГ, повышенного при этом заболевании.

Однако парлодел далеко не всегда вызывает полную ремиссию заболевания из-за слабого опосредованного влияния на биосинтез кортикостероидов, повышенных при ГПС.

Сведений о применении хлодитана в сочетании с парлоделом для лечения больных ГПС в литературе не обнаружено.

Задача изобретения - сокращение сроков лечения, достижение более полной и стойкой ремиссии заболевания путем нормализации кортикостероидных гормонов и АКТГ.

Задача изобретения осуществляется путем применения хлодитана в сочетании с парлоделом. При этом парлодел воздействует на патогенетические механизмы развития заболевания - гипоталамического синдрома, оказывает нормализующее действие на секрецию бета-эндорфина и АКТГ. Хлодитан блокирует синтез кортикостероидных гормонов, повышение которых установлено при ГПС.

Сущность изобретения заключается в том, что применение хлодитана и парлодела в сочетании создает в отличие от аналогов стойкую ремиссию. В результате хлодитан выступает как блокатор кортикостероидной функции коры надпочечников, повышенную при ГПС, оказывает при этом благоприятный клинический эффект, но не действует благоприятно на гипоталамо-гипофизарную область, не снижает АКТГ, повышенный при заболевании гипоталамическим пубертатным синдромом. Назначение хлодитана в комплексе с парлоделом осуществляет одновременное воздействие на гипоталамо-гипофизарную область и на понижение уровня АКТГ, что ранее не достигалось другими способами лечения.

Предложенный метод лечения принципиально отличается от других методов терапии, способствует более быстрому клиническому улучшению состояния больных из-за снижения АКТГ и кортикостероидной функции коры надпочечников, что позволяет сокращать сроки лечения больных, вызывает более стойкую ремиссию.

Способ лечения осуществляется следующим образом. Хлодитан назначают в виде таблеток через 15 - 20 мин после еды по 1,5 - 2 г в сутки в течение 24 - 40 дней (на курс 60 - 80 г) совместно с парлоделом по 2,5 - 5 мг в сутки в течение 1 - 2 месяцев, при необходимости оставляя поддерживающие дозы (2,5 мг в сутки) на 30 - 45 дней.

Длительность курса лечения хлодитаном и парлоделом определяется клиническим состоянием больных под контролем уровня снижения кортикостероидных гормонов и АКТГ, концентрация которых при лечении нормализуется.

Применение хлодитана в сочетании с парлоделом при ГПС вызывает значительное клиническое улучшение состояния больных - прекращаются головные боли, улучшается состояние кожи (уменьшается и в дальнейшем исчезает фолликулярный гиперкератоз, акне вульгарис, гиперпигментация кожи шеи, аксилярных областей, локтей, бледнеют стрии), нормализуется артериальное давление (АД), улучшается или нормализуется углеводный обмен, менструальная функция, нормализуются уровень АКТГ и кортикостероидных гормонов.

В указанных дозировках препараты не оказывают побочного действия.

Пример 1. Больная К.Г., 17 лет (ист. болезни №3405), поступила с жалобами на головную боль, слабость, повышенный аппетит, избыточный вес, нарушение менструального цикла, жажду.

Избыточный вес с 6 лет. В семье все с нормальной массой тела. С 1991 года после перенесенной ангины значительно повысился аппетит, стала резко прибавлять в весе, периодически отмечалось повышение АД до 160/90 мм рт.ст. Появились ярко розовые стрии на коже грудных желез, живота, бедер. Потемнела кожа шеи. При поступлении вес больной - 92 кг при росте 170 см, избыток веса составил 32 %, что соответствует 2 степени ожирения. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно. Наблюдается легкий матронизм. На коже лица, туловища - акне вульгарис, шершавость, выраженная мраморность кожи плеч, бедер. Множественные яркие розовые стрии на грудных железах,

животе, бедрах, гиперпигментация кожи шеи, локтей, аксилярных областей. АД 145/85 мм рт. ст. На краниограмме - признаки внутричерепной гипертензии. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) участки тета-ритма в церебральных отделах мозга, что свидетельствует о поражении диэнцефальных структур мозга.

На основании объективных данных, результатов исследования ЭЭГ и краниограммы поставлен диагноз: гипоталамический пубертатный синдром.

В крови выявлено повышение уровня АКТГ - 125,8 нг/мл, кортизола - 150 нг/мл, кортизона - 43 нг/мл, иммуннореактивного инсулина (ИРИ) - 22 мкЕД/мл; уровень кортикостерона - 18 нг/мл, дегидроэпиандростерона (ДГА) - 2800 нг/мл, ренина 20 нг/мл - на верхней границе нормы. Концентрация в крови T_3 - 1,4 нмоль/л, T_4 - 92 нмоль/л, ТТГ - 1,1 нмоль/л - соответствует норме. В моче умеренно повышены уровень 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) - 16 мкмоль/с и 17-кетостероидов - 17-КС - мкмоль/с.

Данные гормональных исследований указывают на глюкокортикоидную гиперфункцию коры надпочечников.

Больной назначено по 1 т (0,25 мг) 2 раза в день парлодела и по 0,5 г 3 раза в день после еды хлодитана. Больная хорошо переносила эти препараты.

При назначении терапии самочувствие больной стало улучшаться. Прекратились головные боли, слабость, улучшилось состояние кожи (уменьшились акне вульгарис, гиперпигментация, побледнели стрии). За 3,5 недели больная потеряла в весе 1,9 кг.

При контрольном исследовании гормонов через 24 дня отмечена нормализация в крови концентрации АКТГ - 26 нг/мл, кортизона - 92 нг/мл, ИРИ - 16 мкЕД/мл; снизились уровень кортикостерона - 9 нг/мл, ДГА - 2100 нг/мл; содержание 17-КС снизилось до 20 мкмоль/с.

Больная приняла на курс лечения 36 г хлодитана и 12 мг парлодела. Выписана из стационара в хорошем состоянии. Рекомендовано продолжить прием парлодела по 0,25 мг в сутки (поддерживающая доза). Через 40 дней после выписки из стационара при контрольном обследовании самочувствие больной оставалось хорошим, полностью исчезла гиперпигментация кожи шеи, локтей, аксилярных областей. Нормализовался менструальный цикл. АД оставалось нормальным. Содержание глюкокортикоидных гормонов было на нижней границе нормы.

Таким образом, отмечен хороший лечебный эффект совместного применения хлодитана и парлодела.

Пример 2. Больной А.К., 18 лет (ист. болезни № 3743), поступил с жалобами на жажду, избыточный вес, головную боль. Из анамнеза установлено, что больной ежегодно болел ангиной. В семье полных нет. Считает себя больным с 16 лет, когда после перенесенной в тяжелой форме ангины и пневмонии стал резко прибавлять в весе, появились ярко-красные стрии на животе, подмышечных областях и бедрах. Вес больного - 91 кг при росте 176 см, избыток веса соответствует 1 степени ожирения. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, отмечается умеренная гиперпигментация кожи шеи и подмышечных впадин. На коже плеч явления фолликулярного гиперкератоза, на животе и бедрах стрии багрового цвета, розовые стрии в аксилярных областях. АД 120/75 мм рт.ст. На ЭЭГ выявлены значительные общемозговые изменения ирритативного характера - отсутствие альфа-ритма, преобладание бета-активности, наличие пиков, быстрых асинхронных колебаний; участки тета-ритма могут указывать на заинтересованность диэнцефальных структур. Сахарная кривая: натощак - 5,8 ммоль/л, через 1 час после перорального приема 75 г глюкозы - 8,9 ммоль/л, через 2 часа - 8,6 ммоль/л, что соответствует нарушению толерантности к глюкозе. Данные гормонального исследования указывают на повышение в крови уровня АКТГ-140,1 нг/мл, кортизола - 146 нг/мл, ИРИ - 28 мкЕД/мл; в моче повышено содержание 17-КС - 64 мкмоль/с и 17-ОКС - 20 мкмоль/с. После четырехнедельной терапии хлодитаном (1,5 г в сутки) и парлоделом (0,5 мг в сутки) уровень указанных гормонов нормализовался. Исчезла жажда, гиперпигментация кожи стрии стали бледными, нормализовалась сахарная кривая.

Таким образом, отмечается хороший клинический эффект с нормализацией углеводного обмена, уровня АКТГ и кортикостероидных гормонов при назначении хлодитаном в сочетании с парлоделом.

Сравнительный анализ лечения гипоталамического пубертатного
синдрома традиционным методом и применением хлодитана в
сочетании с парлоделом

Показатели	До лечения	Традиционный метод	Хлодитан	Хлодитан + парлодел
АКТГ нг/мл	120,6±14,7 повышен	180,0±13,2 повышен	124,9±16,0 повышен	28,9±3,9 норма
Кортизол нг/мл	150,2±18,9 повышен	139,9±19,1 повышен	112,0±10,8 норма	91,1±7,8 норма
Кортикостерон нг/мл	40,2±3,9 повышен	34,0±4,2 повышен	24,7±3,1 норма	20,1±3,0 норма
Клиническая картина	выражена	умеренное улучшение -72 %	улучшение - 94% ремиссия - 77 %	ремиссия -96 %

Формула изобретения

Способ лечения больных гипоталамическим пубертатным синдромом на основе хлодитана, отличающийся тем, что хлодитан назначают по 1,5 - 2 г в сутки с курсом лечения 24 - 40 дней в сочетании с парлоделом по 0,5 мг в сутки в течение 40 -60 дней под контролем клинической картины заболевания, снижения уровня АКТГ и кортикостероидных гормонов до нормальных показателей.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Абдрасилова Б.А.
Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03