

Изобретение относится к медицине, в частности к андрологии.

Наиболее близким потехнической сущности к заявленному изобретению (прототип) является способ лечения гипогонадизма у мужчин репродуктивного возраста. Для лечения используется сочетание гонадотропина хорионического (в дозе 1500 ЕД, 3 раза в неделю, всего 15 инъекций), тестостерона пропионат (5% масляный раствор внутримышечно через день - 10 инъекций) и кло-стильбэгит (25,0 мг о течение 30-ти дней) [1].

Особенностью прототипа явилось то, что тестостерон вводился с кло-стильбэгитом, - последний угнетает в организме выработку эстрогенов.

Недостатком известного способа является то, что:

а) при их применении корректируется только гипогонадизм, но не устраняются нарушения, в основе которых лежат психогенные причины;

б) указанный способ лечения не предусматривают восстановление функционального состояния ЦНС больных с гипогонадизмом. Известно, что терапия андрогенной недостаточности только препаратами половых гормонов, применяемых даже в больших дозах, не может компенсировать весь спектр нейрохимических и функциональных изменений, которые развиваются в ЦНС на фоне гипогонадизма.

Заявленное изобретение направлено на решение задачи по созданию способа лечения мужского гипогонадизма, способствующего восстановлению функциональной дееспособности ЦНС при мужском гипогонадизме на фоне проведения заместительной гормонотерапии. Поставленная задача решается тем, что на фоне применения комбинированного андрогенного препарата "тестенат" больному дополнительно вводится пирацетам и альфа-токоферола ацетат.

Существо способа заключается в следующем.

Больному с диагнозом вторичный мужской гипогонадизм назначают заместительную терапию комбинированным гормональным препаратом "тестенат" в дозе 1 мл в виде 10-ти внутримышечных масляных инъекций, с интервалом 14 дней между инъекциями. С 30-го дня недели после начала лечения больному дополнительно вводят пи-препараты пирацетам в дозе 0,4 г, 3 раза в день, а также альфа-токоферола ацетат в дозе 0,05 г, 2 раза в день, в течение 30-60-ти дней, после чего пирацетам и альфа-токоферола ацетат отменяют, а лечение продолжают согласно первоначальной прописи.

Пирацетам, являясь ноотропным препаратом, оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение мозга. Стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает утилизацию глюкозы, улучшает региональный кровоток в ишемизированных участках мозга. Препарат повышает энергетический потенциал организма за счет ускорения оборота АТФ, путем повышения активности аденилатциклазы и ингибирования нуклеотидфосфатазы. Препарат облегчает выработку условных рефлексов и передачу информации в структурах головного мозга, защищает ЦНС от повреждающего действия регулярных стрессовых факторов.

Кроме этого, пирацетам является гормонально-активным средством, стимулирующим функции гипоталамико-гипофизарно-гонадной системы.

Считают, что одним из факторов в механизма действия пирацетама является его влияние на биосинтез стероидных гормонов, которые играют существенную роль в интегративных процессах головного мозга.

Альфа-токоферола ацетат обеспечивает противовоспалительное (антиоксидантное) действие и является одним из необходимых липотропных компонентов биологических мембран, обеспечивая их структурно-функциональные механизмы участия в различных процессах клеточного метаболизма: в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, в тканевом дыхании. В качестве антиоксиданта он участвует в утилизации метаболитов в тканях и ЦНС.

Совместное же введение пирацетама и альфа-токофо-рола ацетата обеспечивает не только суммацию действия этих препаратов, но и эффект синергизма, потенцирования ими друг друга, что при меньших дозах препаратов обеспечивает такие внутриклеточные эффекты, как стабилизация биологических мембран, улучшение трофики тканей и усиление кинетики нейромедиаторных аминокислот. По сравнению с раздельным иу введением, при совместном введении этих препаратов наблюдается также усиление биосинтеза гормонов тканями мозга и железами внутренней секреции.

Эффективность способа обоснована экспериментально на белых крысах-самцах, у которых моделировалась андрогенная недостаточность. Подопытным животным хирургическим путем моделировали двухсторонний брюшной крипторхизм. Под внутрибрюшинным гексеналовым (80 мг/кг) наркозом из па-хово-мошоночного доступа длиной 2,0 см послойно вскрывали брюшную полость. Оба яичка поднимали в брюшную полость и подшивали шелковой лигатурой за жировое тело придатка и переходную складку между головкой придатка и верхним полюсом яичка - к передней брюшной стенке. Рану послойно зашивали. Животных содержали в стандартных условиях вивария.

Спустя 2,5 месяца после операции у крыс-крипторхов уровень тестостерона в плазме крови составлял 67% от уровня контроля, в качестве которого служили интактные половозрелые животные. На таком фоне проводилось испытание препаратов.

Животным всех опытных серий для компенсации андроген ной недостаточности назначали комбинированный гормональный препарат "тестенат" в виде внутримышечных масляных инъекций по 10 мг/кг, с интервалом 14 дней, всего 10 инъекций на курс. С 30-го дня после начала лечения животным некоторых серий эксперимента дополнительно вводили различные лекарственные препараты, в том числе и по предложенной авторами схеме.

Целью эксперимента было сравнение реагирования ткани головного мозга крыс на проводимую терапию гипогонадизма как известными, так и предложенными авторами способами.

Пример осуществления способа в эксперименте.

Пирацетам в дозе 400,0 мг/кг и альфа-токоферола ацетат в дозе 50,0 мг/кг вводились внутримышечно ежедневно, начиная после 3-й инъекции "тестената", то есть с 30-го дня после начала лечения, в течение 30-ти дней.

В 6-ти сериях опытов, включающих 60 подопытных и 54 контрольных крысы, изучалась интегративная функция головного мозга с использованием теста "открытого поля" который позволял оценить двигательную, ориентировочно-исследовательскую активность, а также скорость эмоционально-вегетативного реагирования на воздействия внешней среды.

Мнестические процессы изучались с помощью метода условной реакции пассивного избегания (УРПИ), которая вырабатывалась на основе однократного электроногенного подкрепления, а затем в течение 14-ти дней наблюдали скорость ее спонтанного угасания.

Результаты опытов отражены в таблицах 1 и 2.

Из данных, представленных в таблице 1, можно видеть, что у животных-крипторхов (гр. 1) на протяжении всего эксперимента наблюдалось изменение характера поведенческих реакций по сравнению с контрольной группой крыс. Это проявлялось в снижении двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, о чем свидетельствовало уменьшение числа пересеченных квадратов с 27,0% до 35,0% ( $p < 0,05$ ) и заглядываний в норку с 18,5% до 47,8% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с интактными животными. В то же время у крыс-крипторхов наблюдалось резкое увеличение +51,7% до +90,0% числа болюсов, что свидетельствовало о повышении их эмоционально-вегетативного реагирования на внешние раздражители.

Подобная направленность поведенческих реакций у крыс-крипторхов сохранялась как при введении им "тестената" в дозе 10,0 мг/кг (гр. II), так и при совместном введении "тестената" с пирацетамом и альфа-токоферола ацетатом (соответственно группы III и IV).

В то же время при сочетанном введении животным-крипторхам "тестената" с пирацетамом и альфа-токоферола ацетатом (гр. V) происходило восстановление двигательной активности и ориентировочно-исследовательской деятельности до уровня контроля. Одновременно с этим у них уменьшалось число болюсов, что свидетельствовало о снижении эмоционально-вегетативного реагирования.

Анализ динамики спонтанной утраты условного навыка (Табл. 2) свидетельствует о том, что у крыс-крипторхов (гр. 1) этот процесс ускорялся. Так, уже на 2-й день после выработки условного рефлекса его утрачивало 25% подопытных животных (в контроле - 0%). На 7-й и 14-й день эксперимента выработанную условную реакцию утрачивало соответственно 68,8% и 93,8% крыс-крипторхов. У контрольных животных в этот период времени аналогичные показатели составили соответственно 20,0% и 46,7%.

Введение подопытным животным "тестената" в дозе 10,0 мг/кг не улучшало процессов сохранения энграмм памяти.

При совместном введении крысам-крипторхам "тестената" с пирацетамом (гр. III), а также "тестената" с альфа-токоферола ацетатом (гр. IV) наблюдалось улучшение сохранения энграмм памяти. Особенно это проявлялось на 2-7-й день на фоне введения "тестената" с пирацетамом и на 2-й день эксперимента при введении "тестената" и альфа-токоферола ацетата. Однако, на более поздних этапах наблюдения (14-й день) количество животных, утративших условные навыки в группах III и IV было выше, чем в контроле.

При сочетанном введении "тестената" с пирацетамом и альфа-токоферола ацетатом (гр. V) у крыс-крипторхов наблюдалось существенное улучшение сохранения памятного следа как по сравнению с подопытными животными, не получавшими препаратов, так и с контролем. Об этом свидетельствовал тот факт, что на 2-й и 7-й день опыта на фоне сочетанного введения препаратов крысы-крипторхи в 100% случаев сохраняли выработанную условную реакцию, а на 14-й день число забывших крыс на 15,4% было меньшим, чем в контроле.

Учитывая, что поведенческие реакции и мнестические процессы тесно связаны с состоянием нейромедиаторных механизмов в структурах головного мозга, следующим этапом на 48-ми подопытных крысах-крипторхах и 32-х контрольных животных с помощью аминокислотного анализатора LC-5001 (BJotronic, ФРГ) были изучены уровни нейромедиаторных аминокислот (таурин, аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, глицина, ГАМК) в тканях коры больших полушарий, гипоталамуса, гиппокампа и среднего мозга до введения препаратов и после введения "тестената", а также "тестената" в сочетании с пирацетамом и альфа-токоферола ацетатом. Полученные данные представлены в табл. 3.

Установлено, что у крыс-крипторхов (гр. I) имеют место нарушения аминокислотного спектра в среднем мозге, гипоталамусе и особенно в гиппокампе.

При введении крысам-крипторхам "тестената" в дозе 10,0 мг/кг (гр. II) сдвиги аминокислотного пула в исследуемых структурах головного мозга сохранялись.

На фоне введения "тестената" с пирацетамом и альфа-токоферола ацетатом сдвиги аминокислотного спектра у подопытных животных происходили только в гипоталамусе и среднем мозге. При этом у крыс-крипторхов, получавших препараты, в отличие от животных-крипторхов, которым препараты не вводились, наблюдалось увеличение уровня тормозных аминокислот, таких, как таурин и в гипоталамусе и ГАМК в гиппокампе. Одновременно с этим происходило снижение уровня возбужденной аспарагиновой кислоты в гипоталамусе, что могло свидетельствовать об усилении тормозных процессов в этих структурах головного мозга.

Как видно из таблицы 1, сочетанное введение пирацетама и альфа-токоферола ацетата на фоне "тестената" является самой эффективной комбинацией и практически устраняет нарушения со стороны двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, нормализует эмоционально-вегетативное реагирование животных-крипторхов.

Как видно из таблицы 2, сочетанное введение пирацетама и альфа-токоферола ацетата на фоне "тестената" является наиболее эффективной терапевтической схемой, которая способствует сохранению у животных-крипторхов условного навыка.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о том, что введение пирацетама и альфа-токоферола ацетата на фоне вводимого "тестената" способствует нормализации уровня нейромедиаторных аминокислот в тканях головного мозга.

Способ осуществляют следующим образом.

Больному с диагнозом вторичный мужской гипогонадизм назначают заместительную терапию

комбинированным гормональным препаратом "тестенат" в дозе 1,0 мл в виде 10-ти внутримышечных масляных инъекций, с интервалом 14 дней между инъекциями. С 30-го дня недели после начала лечения больному дополнительно вводят химйопрепараты пирацетам в дозе 0,4 г, 3 раза в день, а также альфа-токоферола ацетат в дозе 0,05 г, 2 раза в день, в течение 30-ти дней, после чего пирацетам и альфа-токоферола ацетат отменяют, а лечение продолжают согласно первоначальной прописи.

Пример выполнения способа.

1. История болезни № 196. Б-й Недвига Ю.В., 18 лет, обратился в медицинский центр ДМА 22.03.94 г. с диагнозом; правосторонний крипторхизм. Вторичный гипогонадизм.

Молодой человек не женат. Не работает. В анамнезе несколько половых связей, которые были преимущественно неудачными из-за недостаточной эрекции. Имеет опыт мастурбации.

Жалобы на ослабление эрекции и либидо, эмоциональную неустойчивость, плохое настроение и ослабление памяти.

Об-но: Б-ной евнухоидного телосложения, вторичные половые признаки слабо развиты. Оволосение по мужскому типу. Правое яичко пальпируется высоко у входа в паховый канал, размерами 1,5 x 1,4 x 1,2 см; левое яичко в мошонке, размерами 4,6 x 2,8 x 1,9 см.

Общий анализ эякулята 22.03.94 г.: К-во 3,0 мл, молочно-белого цвета, запах - обычный, pH - щелочная, разжижение - через 45 мин; подвижность сперматозоидов: нормокинетических - 71%, гипокинетических - 15%, акинетических - 14%; к-во спермиев в эякуляте - 295 млн (59 млн/мл); патологических форм сперматозоидов - 8%; клеток сперматогенеза - ед. в п/з; лейкоцитов - нет.

Исследование крови на содержание половых гормонов 23.03.94: тестостерон - 5,1 нг/мл, прогестерон - 0,5 нмоль/л, эстрадиол - 0,3 нмоль/л, пролактин - 166,4 мкмоль/мл.

С 1.04.93 больному назначен курс заместительной терапии препаратом "тестенат" в дозе 1 мл внутримышечно по одной инъекции с интервалом 14 дней, всего на курс 10 инъекций.

29.04.94 одновременно с третьей инъекцией гормонального препарата "тестенат" дополнительно больной стал принимать таблетки "пирацетам" по 0,2 г, по 2 таблетки (0,4 г), 3 раза в день, а также масляный раствор альфа-токоферола ацетата (витамина Е) в капсулах (по 0,1 мл 50% р-ра в каждой), по 1-й капсуле (0,05 г), 2 раза в день, после еды.

Такое лечение больной получал в течение 30-ти дней. В дальнейшем пирацетам и альфа-токоферола ацетат отменяли и больному вводили "тестенат" по первоначальной прописи, до конца курса.

К 30-м суткам после начала лечения общее состояние больного несколько улучшилось: молодой человек стал более энергичен, у него усилились эрекции, появилось желание удовлетворять себя путем мастурбации. Однако, сохранялся и даже усилился тревожно-мнительный настрой больного, мужчина все так же жаловался на эмоциональную неустойчивость, у него появились головные боли, а также сердцебиение и одышка.

Уже через 14 дней после назначения, согласно предложенному способу, препаратов "пирацетам" и альфа-токоферола ацетат общее состояние больного значительно улучшилось. Мужчина стал выглядеть подтянутым, уверенным в себе, разговорчивым и любознательным: стал читать медицинские справочники, задавать вопросы на темы сексуальной жизни. Жалоб на головные боли, сердцебиение, одышку и тревожно-мнительное настроение не предъявляет.

Через 3 месяца после начала лечения пациент доложил о нескольких "удачных" половых актах и о своем желании вступить в брак.

При пальпации левое, мошоночное яичко упругое, размерами 4,7 x 2,0 x 3,0 см;

правое, абдоминальное яичко пальпируется глубоко у входа в паховый канал, размерами 1,5 x 1,4 x 1,2 см.

Контрольное исследование эякулята выполнено через 5 месяцев после начала лечения - 2.09.94 к-во - 4,0 мл; цвет - молочно-белый, запах - обычный, pH - щелочная, разжижение - через 67 мин; подвижность сперматозоидов; нормокинетических - 89%; гипокинетических - 6%; акинетических - 5%; патологических форм - 4%; к-во спермиев в эякуляте - 416 млн (104 млн/мл); клеток сперматогенеза - нет; лейкоцитов - нет.

Контрольное исследование крови на содержание половых гормонов 2.09.94: Тестостерон - 8,2 нг/мл, прогестерон - 1,5 нмоль/л, эстрадиол - 0,2 нмоль/л, пролактин - 87,2 мкмоль/мл.

В результате проведенного лечения наступило состояние стойкой компенсации мужского гипогонадизма. Улучшились показатели сперматогенеза и гормональный статус. Пациент ведет нерегулярную (1-2 раза в месяц) половую жизнь. Эмоционально устойчив и социально адаптирован. Нашел интересную работу.

Больному рекомендована операция орхидопексия - справа.

Способ испытан на 6-ти больных, мужчинах, в возрасте от 18-ти до 38-ми лет. У всех пациентов наступило состояние стойкой клинической компенсации вторичного мужского гипогонадизма (См.,: Табл. 4).

Таким образом, заявленный "Способ лечения мужского гипогонадизма" включающий тестостеронотерапию и заключающийся в том, что больному с 30-го дня после начала лечения и до 60-го дня вводят препараты пирацетам в дозе 0,4 г, 3 раза в день и альфа-токоферола ацетат в дозе 0,05 г, 2 раза в день, более эффективен по сравнению с ранее использовавшимися способами, так как при 99% клинической компенсации мужского гипогонадизма в клинике и эксперименте он также позволяет улучшить показатели сперматогенеза, гормональный и эмоциональный статус андрологических больных.

Предложенный способ лечения мужского гипогонадизма может быть рекомендован в практику здравоохранения для применения у андрологических больных в клиниках урологии и дерматовенерологии.

Преимущества предлагаемого способа лечения мужского гипогонадизма:

1. Предлагаемые для решения поставленной задачи препараты малотоксичны и сами по себе не вызывают побочных явлений (нарушения работоспособности, миорелаксации, угасания рефлекторной деятельности ЦНС).

2. На фоне лечения андрогенами они нормализуют функциональное состояние ЦНС, что значительно повышает эффективность гормональной терапии и улучшает половую функцию.

**Динамика показателей поведенческих реакций подопытных животных по тесту  
(данные контрольных животных приняты за 100%)**

Группы животных	К-во пересеченных квадратов					К-во заглядыв. в "норку"				
	Дни эксперимента					Дни эксперимента				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Животные-крипторхи, n=16	89,6	45,0 ж	73,0 ж	58,3 ж	108,7	81,5 ж	52,2 ж	53,4 ж	71,5 ж	88,8 ж
Животные-крипторхи+тес- тэнат 10 мг/кг, n=16	94,5	65,2 ж	62,8 ж	58,7 ж	81,5 ж	82,0 ж	59,6 ж	46,7 ж	87,4 ж	105,7 ж
Животные-крипторхи+тес- тэнат 10 мг/кг+пираце- там 400 мг/кг, n=12,	61,7 ж	68,8 ж	68,1 ж	84,6 ж	84,8 ж	77,8 ж	52,7 ж	73,8 ж	86,1 ж	91,9 ж
Животные-крипторхи+тес- тэнат 10 мг/кг+токоферол 50 мг/кг, n=10	83,7 ж	74,7 ж	67,3 ж	88,6	71,2 ж	80,3 ж	76,0 ж	92,4	72,1 ж	92,8
Животные-крипторхи+тес- тэнат 10 мг/кг+пираце- там 400 мг/кг+токоферол 50 мг/кг, n=16	92,0	93,8	98,5	91,8	88,9	97,2	103,3	96,9	79,4 ж	93,6

ж – статистически достоверная разница по сравнению с контролем

Динамика спонтанной утраты условного навыка у подопытных животных и

Группы животных	Дни эксперимен			
	2 день		7 день	
	к-во животных, сохранивших навык	к-во животных, утративших навык	к-во животных, сохранивших навык	к-во жи утрат на
Животные-крипторхи, n=16	75,0	25,0ж	31,2	68
Контроль, n=15	100,0	0	80,0	2
Животные-крипторхи+тестэнат, n=16	26,6	73,4ж	20,0	8
Контроль, n=15	100,0	0	80,0	2
Животные-крипторхи+тестэнат 10 кг/мг+	100,0	0	80,0	2
пирацетам 400 мг/кг, n=12,	100,0	0	83,3	2
Контроль, n=12				
Животные-крипторхи+тестэнат 10 кг/мг+	71,4	28,6ж	57,1	42
токоферол 50 мг/кг, n=10	100,0	0	80,0	2
Контроль, n=12				
Животные-крипторхи+тестэнат 10 кг/мг+	100,0	0	100,0ж	
пирацетам 400 мг/кг+токоферол 50 мг/кг, n=16	100,0	0	80,0	2
Контроль, n=15				

ж – статистически достоверная разница по сравнению с контролем

Содержание нейромедиаторных аминокислот в тканях мозга подопытных  
(данные контрольной группы животных приняты за 100%)

Группы животных	Кора больших полушарий					Средний мозг					Гипоталамус			
	Таурин	Аспарагин. кислота	Глутамин. кислота	Глицин	ГАМК	Таурин	Аспарагин. кислота	Глутамин. кислота	Глицин	ГАМК	Таурин	Аспарагин. кислота	Глутамин. кислота	Глицин
Животные-крипторхи	96,8	107,5	98,3	99,5	93,0	73,4 ж	95,7	98,6	97,6	85,0 ж	100,1	117,5 ж	76,4 ж	102,1
Жив.крипторхи+тестостерон	94,2	116,9 ж	108,8	112,3	82,5	100,1	98,2	117,9 ж	110,5	106,3	86,8	107,5	125,3 ж	117,9 ж
Жив.крипторхи+тестостерон+пирролизидин+ацетамид+токоферол	101,6	91,2	112,9	103,0	98,1	99,7	100,4	87,4	106,3	99,7	146,5 ж	82,1 ж	117,4 ж	101,6

ж – статистически достоверная разница по сравнению с контролем

## Результаты клинического испытания "Сособа лечения мужского гипогонадизма"

На амбулаторном лечении при медицинском центре Днепропетровской медицинской Академии в период июня-сентября 1994 года находились следующие больные вторичным мужским гипогонадизмом:

- |                   |          |   |
|-------------------|----------|---|
| 1. Коробков В.А.  | 20 лет,  | и.б. № 221, левосторонний крипторхизм.  |
| 2. Чеботарев М.Г. | 24 года, | и.б. № 215, хронич. простатит (сост. п/антибиотикотерапии)                      |
| 3. Головки А.В.   | 37 лет,  | и.б. № 118, хронич. простатит (сост. п/антибиотикотерапии)                      |
| 4. Недвига Ю.В.   | 18 лет,  | и.б. № 196, правосторонний крипторхизм  |
| 5. Чуб А.В.       | 26 лет,  | и.б. № 209, хронич. двусторонний орхоэпидидимит<br>(сост. п/антибиотикотерапии) |
| 6. Симанько Е.В.  | 38 лет,  | и.б. № 200, хронич. простатит (сост. п/антибиотикотерапии)                      |

## А. Сперматологические исследования

	До лечения							После лечения						
	разж	норм	гип	ак	пат	сп	лей	разж	норм	гип	ак	пат	сп	лей
1.	46	70	16	14	3	61	-	60	90	5	5	1	87	-
2.	48	89	7	7	2	7	+	61	95	4	1	1	109	-
3.	45	71	15	14	8	39	-	67	89	6	5	4	104	-
4.	51	71	18	11	5	55	-	68	89	9	2	3	96	-
5.	62	86	10	4	0	87	+	70	95	5	0	0	121	-
6.	44	72	11	7	2	64	-	68	88	6	6	0	110	-
М	49	76	13	10	3	67		66	91	6	3	2	105	
м	2,5	2,9	1,6	1,5	1,0	4,4		1,5	1,2	0,6	0,9	0,2	4,4	

## Б. Гормональные исследования

	До лечения				После лечения			
	тест	прог	эст	прол	тест	прог	эст	прол
1.	7,0	0,3	0,4	171,5	7,9	1,3	0,2	99,4
2.	6,3	0,9	0,3	111,8	8,7	1,4	0,1	86,0
3.	5,1	0,5	0,3	166,4	8,2	1,5	0,2	87,2
4.	5,4	0,6	0,3	131,8	8,0	1,2	0,1	107,1
5.	7,4	0,7	0,2	117,3	9,5	1,2	0,1	86,1
6.	6,3	0,5	0,4	140,5	8,1	1,3	0,2	96,4
М	6,2	0,6	0,3	140,0	8,4	1,3	0,2	93,7
м	0,3	0,1	0,1	9,2	0,2	0,1	0,1	3,2