



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(51) МПК  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61P 5/32** (2006.01)  
**A61P 15/08** (2006.01)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010139486/15, 24.09.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
24.09.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.09.2010

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2012 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 10.02.2013 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2297218 C2, 20.04.2007. SU 971250 A1, 07.11.1982. WO 02/17927 A1, 07.03.2002. T'SIOEN GG et al. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Oct; 90(10): 5717-22. DE BOER H. et al Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. Diabetes Obes Metab. 2005 May; 7(3): 211-5.

Адрес для переписки:

153012, г.Иваново, пр. Ф. Энгельса, 8, ГОУ ВПО "Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию"

(72) Автор(ы):

**Почерников Денис Геннадьевич (RU),  
Стрельников Александр Игоревич (RU),  
Винокуров Евгений Юрьевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ивановская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (RU)**

**(54) СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЭСТРАДИОЛЕМИИ И НОРМОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к андрологии, и может быть использовано для коррекции гиперэстрадиолемии и нормогонадотропного гипогонадизма у мужчин. Для этого используют блокатор ароматазы Летрозол в индивидуально подобранной по уровню эстрадиола и тестостерона в крови дозе. Изобретение обеспечивает снижение уровня

эстрогенов за счет блокирования их синтеза из андрогенов, увеличение уровня тестостерона вследствие блокады его ароматизации Летрозолом и симуляции выработки гонадотропинов. В результате роста уровня тестостерона и снижения уровня эстрадиола в крови повышается либидо, нормализуется эрекция, повышается фертильность спермы. 2 ил., 2 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
**A61K 31/4196** (2006.01)  
**A61P 5/32** (2006.01)  
**A61P 15/08** (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010139486/15, 24.09.2010**

(24) Effective date for property rights:  
**24.09.2010**

Priority:

(22) Date of filing: **24.09.2010**

(43) Application published: **27.03.2012 Bull. 9**

(45) Date of publication: **10.02.2013 Bull. 4**

Mail address:

**153012, g.Ivanovo, pr. F. Ehngel'sa, 8, GOU VPO  
"Ivanovskaja gosudarstvennaja meditsinskaja  
akademija Federal'nogo agentstva po  
zdravookhraniju i sotsial'nomu razvitiju"**

(72) Inventor(s):

**Pochernikov Denis Gennad'evich (RU),  
Strel'nikov Aleksandr Igorevich (RU),  
Vinokurov Evgenij Jur'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
"Ivanovskaja gosudarstvennaja meditsinskaja  
akademija Federal'nogo agentstva po  
zdravookhraniju i sotsial'nomu razvitiju" (RU)**

**(54) METHOD FOR CORRECTION OF HYPERESTRADIOLEMIA AND NORMOGONADOTROPIC HYPOGONADISM IN MALES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely andrology and may be used for correction of hyperestradiolemia and normogonadotropic hypogonadism in males. That is ensured by the aromatase blocker Letrosol in a dose individually prescribed by the blood estradiol and testosterone level. The invention provides reducing a level of

estrogens ensures by blocking their synthesis from androgens, increasing a testosterone level due to blocking its aromatisation with Letrosol and stimulating by gonadotropin development.

EFFECT: as a consequence of the growing blood testosterone level and the reduced blood estradiol level ensures improved libido, normalised erection and higher sperm fertility.

2 dwg, 2 ex

Способ коррекции гиперэстрадиолемии и нормогонадотропного гипогонадизма у мужчин.

Изобретение относится к медицине, а именно к андрологии, эндокринологии.

В настоящее время по данным Kraus W. et al. 1992; Kotoulas I.G. et al. 1994; Patankar S.S. et al 2000; Adamopoulos D.A et al. 2003; Hussein A. et al. 2005; Check J.H. 2007; 5 Артифексов С.Б. 1996; Тер-Аванесов Г.В. 2004; Курбатов Д.Г. и соавт. 2009 для коррекции гиперэстрадиолемии и нормогонадотропного гипогонадизма у мужчин предлагают использовать антиэстрогены (кломифена цитрат и тамоксифен) и 10 гормонозаместительную терапию препаратами тестостерона. По нашему мнению, при использовании предложенного метода лечения, может происходить значительный рост не только тестостерона, но также и эстрадиола за счет синтеза последнего из тестостерона путем ароматизации, что крайне негативно сказывается на эректильной и 15 репродуктивной функциях. Применение антиэстрогенов, механизм которых заключается в конкурентном связывании с эстрогеновыми рецепторами, зачастую недостаточно эффективно. По-видимому, это связано со стимуляцией синтеза 20 гонадотропинов, который приводит к одновременному росту уровня как тестостерона, так и эстрадиола, а также за счет ароматизации тестостерона в производные эстрадиола. При проведении заместительной гормонотерапии введенный тестостерон также подвергается ароматизации, тем самым вместо повышения уровня тестостерона получается рост эстрадиола.

В современной фармакотерапии появилась принципиально новая группа 25 препаратов, снижающих уровень эстрадиола за счет блокады ароматазы и не вызывающих снижения уровня тестостерона. Наиболее изученный и безопасный препарат из этой группы - это Летрозол. В настоящее время Летрозол применяется по следующим показаниям: в качестве препарата первой линии терапии 30 распространенных форм рака молочной железы у женщин в постменопаузе и для лечения распространенных форм рака молочной железы у женщин в постменопаузе (естественной или вызванной искусственно), получавших предшествующую терапию антиэстрогенами («Справочник Видаль». Лекарственные препараты в России: Справочник. М.: АстраФармСервис, 2007. - С.1130-1131).

По данным Guy G. T'Sjoen, Vito A. Giagulli, Hans Delva et al. 2005, Летрозол у 35 здоровых мужчин в дозе 2,5 мг в сутки в течение 28 дней позволил повысить уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона и снизить уровень эстрадиола.

В доступной нам литературе Летрозол для коррекции гиперэстрадиолемии при 40 нормогонадотропном гипогонадизме у мужчин с эректильной дисфункцией и бесплодием до настоящего времени не применялся.

Технический результат предлагаемого способа заключается в снижении уровня эстрогенов за счет блокирования их синтеза (в первую очередь эстрона и эстрадиола) 45 из андрогенов (тестостерона, андростендиона), увеличении уровня тестостерона вследствие блокады его ароматизации Летрозолом и стимуляции выработки ЛГ. В результате роста уровня тестостерона и снижения уровня эстрадиола в крови повышается либидо, нормализуется эрекция, улучшаются количественные и качественные показатели спермы.

Сущность технического решения заключается в назначении индивидуально 50 подобранных доз Летрозола в зависимости от уровня эстрадиола и тестостерона в крови в течение 3 месяцев у больных с гиперэстрадиолемией и гипотестостеронемией при неэффективности антиэстрогенов и заместительной гормонотерапии препаратами тестостерона.

Летрозол - нестероидный ингибитор ароматазы (ингибитор синтеза эстрогенов);  
противоопухолевый препарат. Он ингибирует ароматазу путем конкурентного  
связывания с субъединицей этого фермента - гемом цитохрома P<sub>450</sub>, что в итоге  
снижает биосинтез эстрогенов во всех тканях. Летрозол - высокоспецифичный  
ингибитор активности ароматазы. Супрессия синтеза эстрогенов поддерживается на  
протяжении всего лечения. Нарушения синтеза стероидных гормонов в надпочечниках  
не обнаружено. Дополнительного назначения глюкокортикоидов и  
минералокортикоидов не требуется. На фоне приема Летрозола изменения  
концентраций ЛГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), изменений функций  
щитовидной железы, изменений липидного профиля, повышения частоты инфарктов  
миокарда и инсультов отмечено не было («Справочник Видаль». Лекарственные  
препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис, 2007. - С.1130-1131).

Исследование гормонов проводилось на базе изотопной лаборатории МУЗ ГКБ №4  
г.Иваново. В исследовании принимали участие мужчины, обратившиеся по поводу  
бесплодия и (или) эректильной дисфункции, у которых при исследовании  
гормонального профиля был выявлен нормогонадотропный гипогонадизм,  
сопровождающийся снижением уровня тестостерона в крови и гиперэстрадиолемией.  
У обследованных нами больных на фоне терапии кламоксифена циртатом и  
тамоксифеном вместо снижения отмечался резкий рост эстрадиола. Таким больным  
назначался Летрозол в дозе 2,5 мг в сутки. Ежемесячно осуществлялся контроль  
уровня тестостерона и эстрадиола в крови. По результатам анализов доза Летрозола  
корректировалась.

При использовании Летрозола в индивидуально подобранной дозе в течение 3  
месяцев отмечался рост тестостерона и резкое снижение эстрадиола. При  
нормализации гормонального профиля восстанавливалась эрекция, либидо,  
улучшались качественные и количественные показатели спермы.

#### Клинический пример 1

Пациент «В», 29 лет, обратился с жалобами на эректильную дисфункцию, снижение  
либидо. По данным УЗИ - умеренное увеличение правой доли печени. В анамнезе  
перенесенный вирусный гепатит В, ремиссия.

Как видно из рисунка 1, до лечения уровень тестостерона был снижен, в то время  
как эстрадиол выше нормы. На фоне лечения тамоксифеном и кломифеном вырос  
уровень эстрадиола, жалобы сохранялись. При отмене лечения гормональный профиль  
вернулся к исходному уровню. При назначении Летрозола по 2,5 мг ежедневно  
произошел резкий рост уровня тестостерона, а концентрация эстрадиола снизилась. В  
дальнейшем подобрана доза Летрозола 0,625 мг через день, при которой уровень как  
тестостерона, так и эстрадиола оставался в пределах нормы. Эрекция стала  
достаточной, либидо не нарушено.

#### Клинический пример 2

Доброволец «К», 50 лет, обратился с жалобами на эректильную дисфункцию,  
либидо не нарушено.

Как видно из рисунка 2, на фоне лечения сустанолом и тамоксифеном вырос  
уровень и тестостерона, и эстрадиола. При назначении Летрозола по 2,5 мг в сутки  
резко вырос уровень тестостерона и эстрадиола. При снижении дозы до 1,25 мг  
произошло снижение обоих гормонов. При присоединении андрогеля нормализовался  
уровень как тестостерона, так и эстрадиола. При отмене терапии концентрация  
гормонов вернулась к исходному уровню. Назначение изолировано андрогеля  
вызвало рост как тестостерона, так и эстрадиола.

Формула изобретения

Способ коррекции гиперэстрадиолемии и нормогонадотропного гипогонадизма у  
5 мужчин, включающий использование антиэстрогеновых препаратов, отличающийся  
тем, что используют блокатор ароматазы Летрозол в индивидуально подобранной по  
уровню эстрадиола и тестостерона в крови дозе.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Динамика изменений уровней тестостерона и эстрадиола больного «В» в зависимости от проводимого лечения.

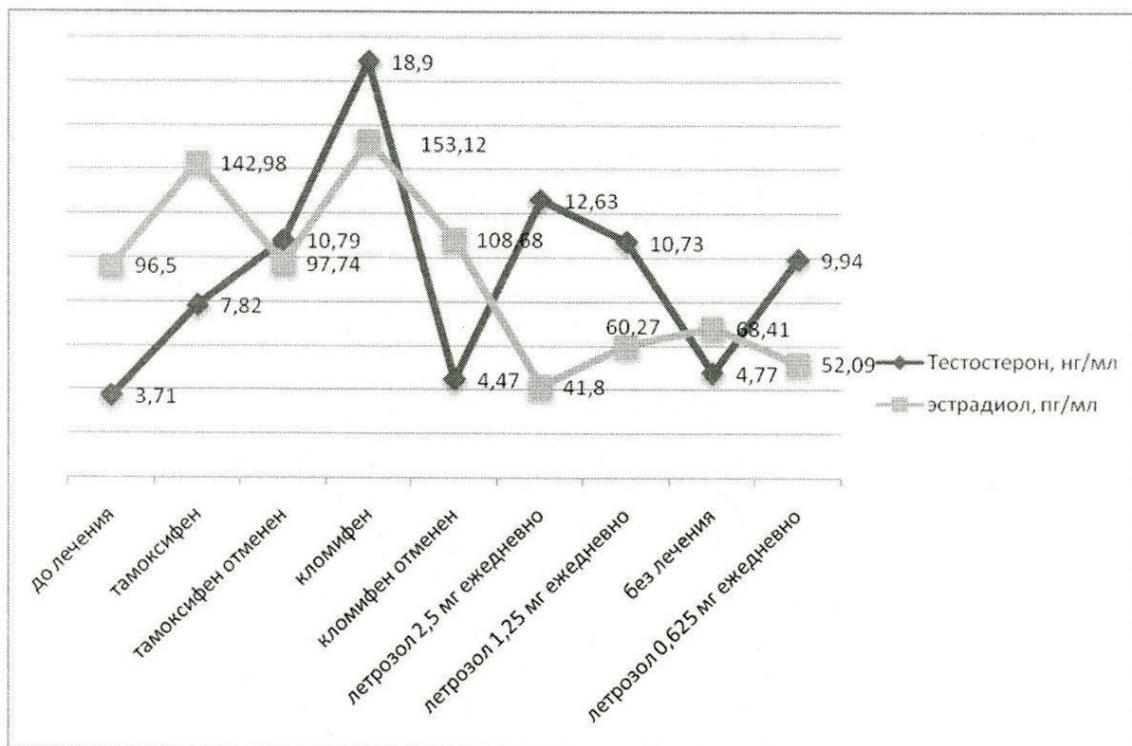


Рис.1

Динамика изменений уровней тестостерона и эстрадиола больного «К» в зависимости от проводимого лечения.

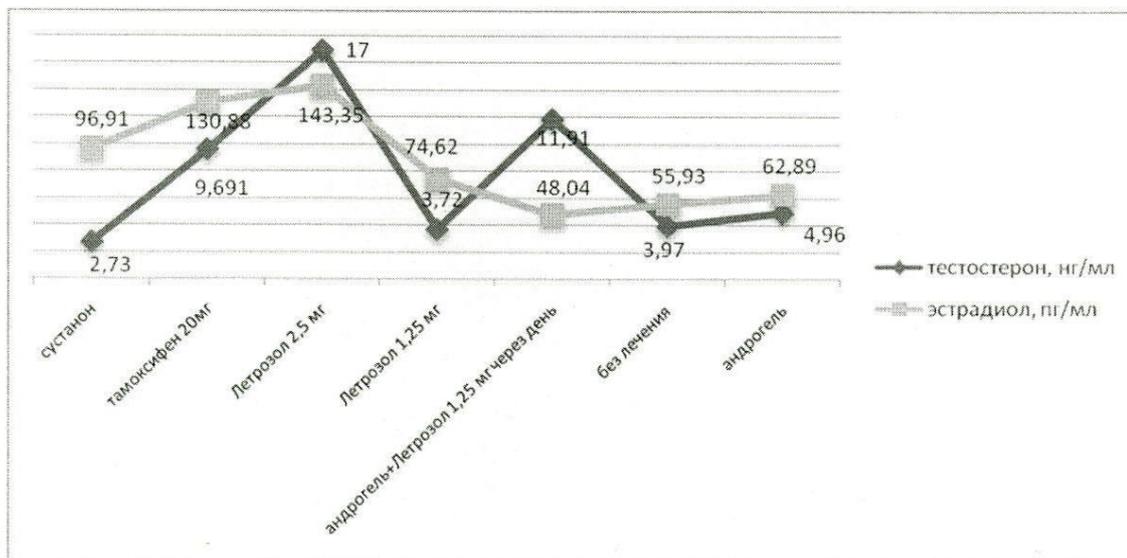


Рис.2