

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042030**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.28

(51) Int. Cl. *A23L 1/30* (2006.01)

(21) Номер заявки
201270160

(22) Дата подачи заявки
2010.07.09

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ФОЛАТОВ В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

(31) 61/270,615; 61/270,741

(32) 2009.07.10; 2009.07.13

(33) US

(43) 2012.07.30

(86) PCT/US2010/041631

(87) WO 2011/006147 2011.01.13

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

СКОТТ ЛИНЗИ О. Ш (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20040258711

STREULI, R., et al. Macrocytic Anaemia with Folic Acid Deficiency in Hypothyroidism. Dtsch Med Wochenschr. June 1987, Vol. 103, No. 22; p. 936-939; abstract only

TAJIRI, J., et al. Hepatic Dysfunction in Primary Hypothyroidism. Endocrinol Jpn. February 1984, Vol. 31, No. 1; p. 83-91; abstract only

STREETMAN, D.D., et al. Diagnosis and Treatment of Graves Disease. Endocrinology. June 2003, Vol. 37, No. 7-8; p. 1100-1109; abstract; pg 1103, col 1, para 1-3; pg 1106, col 2, para 5 to pg 1107, col 1, para 1

MOMOTANI, N., et al. Effects of Propylthiouracil and Methimazole on Fetal Thyroid Status in Mothers with Graves' Hyperthyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. November 1997, Vol. 82, No. 11, p. 3633-3636; abstract; pg 3633, col 1, para 1

US-A1-20010049352

US-A1-20030198668

(57) Согласно изобретению предложены способы и композиции для лечения медицинских состояний, связанных со щитовидной железой. Существует много медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, которые остаются недиагностированными и невыпеченными. Данные состояния можно предотвращать и лечить с помощью восстановленных фолатов и витамина В₁₂. Введение восстановленных фолатов и витамина В₁₂ будет предотвращать или лечить дефицит фолатов в спинномозговой жидкости, связанный с медицинскими состояниями, связанными с щитовидной железой. Введение восстановленных фолатов и витамина В₁₂ также будет предотвращать или лечить состояния, связанные с латентной мегалобластной анемией и гипотиреозом, и другие состояния, вызванные ненадлежащим функционированием щитовидной железы. Кроме того, обычным явлением является лечение многих состояний щитовидной железы антитиреоидными лекарственными средствами или лекарственными средствами, стимулирующими щитовидную железу. Данная практика сама по себе также ответственна за вызывание или неустранение благоприятным образом нежелательных состояний, которые можно предотвращать или лечить посредством способов и композиций, предложенных в изобретении.

B1

042030

042030

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании предварительной заявки США № 61/270615, поданной 10 июля 2009 г., предварительной заявки США № 61/270741, поданной 13 июля 2009 г., которые включены в настоящий документ по ссылке в полном объеме.

Уровень техники

Проблемы развития, связанные с дефицитом фолиевой кислоты, хорошо известны в данной области техники. Возможно, дефекты нервной трубки у плода являются наиболее распространенной проблемой, связанной с дефицитом фолатов. Беременным женщинам обычно назначают режим приема фолиевой кислоты. Кроме того, кормящим матерям также дают в качестве добавки фолиевую кислоту для обеспечения питания новорожденного. В течение пренатального и перинатального периода фолат необходим для правильного закрытия нервной трубки кожными тканями. В недавних исследованиях было показано, что женщины с повышенными уровнями гомоцистеина в плазме крови и сниженными уровнями фолатов эритроцитов подвергаются более высокому риску рождения потомства с дефектом нервной трубки. Считается, что на ранних сроках беременности (до развития плаценты) перенос фолатов в плод главным образом осуществляется материнскими эритроцитами. Недостаточные уровни фолатов в материнских эритроцитах являются значительным фактором для отсутствия прогресса закрытия нервной трубки в утробе.

Фолат способствует продуцированию и сохранению новых клеток; это крайне важно в случае клеток с быстрым ростом, которые подвергаются частому клеточному делению, например, в грудном возрасте и во время беременности. Фолат необходим для формирования ДНК и РНК, и как взрослым, так и детям фолат необходим для образования нормальных эритроцитов. Необходимо, чтобы фолаты являлись частью ежедневного потребления питательных веществ для нормального здоровья человека.

Фолаты также играют ключевую роль в снижении уровней гомоцистеина в плазме крови. Повышенное количество гомоцистеина в плазме крови ассоциируют с болезнью сердца. Было показано, что фолаты уменьшают кальцификацию бляшек во время острой ишемической атаки; тем самым уменьшая отдаленные последствия сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, фолаты представляют собой основные компоненты для сердечно-сосудистой функции.

Фолат представляет собой важнейший водорастворимый витамин В, встречающийся в природе в пище. Вследствие данной важной метаболической активности несколько пищевых производных фолата изготавливают в качестве добавок. Несмотря на то, что большинство указанных производных способны превращаться в метаболически активную форму (6S) 5-метилтетрагидрофолат, ферментативная кинетика такого превращения может резко отличаться, так же как и скорость абсорбции, и именно данные отличия имеют важное значение в определении уровней эффективности.

Фолаты представляют собой группу птероилглутаминовых кислот, которые структурно и функционально изменяются при восстановлении (добавлении электронов) или окислении (удалении электронов). У людей фолаты легче всего абсорбируются в виде 5-метилтетрагидрофолата, и он представляет собой главную циркулирующую форму фолата. Другие производные гидролизуются в тонкой кишке и печени с образованием активной формы с промежуточной стабильной формой (5,10-метилентетрагидрофолат).

5-Метилтетрагидрофолат является преобладающей формой фолата в системе кровообращения и представляет собой тип фолата, который может проходить через гематоэнцефалический барьер. 5-Метилтетрагидрофолат имеет критическое значение для развития головного мозга и нормального психического здоровья.

Эндокринная система представляет собой систему желез, каждая из которых секретирует определенные типы гормонов в кровоток для регуляции организма.

Эндокринная система представляет собой систему информационных сигналов, подобную нервной системе. Гормоны регулируют многие функции организма, включая настроение, рост и развитие, функцию тканей и метаболизм.

Известно, что медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, и лекарственные препараты, используемые применительно к состояниям щитовидной железы, вызывают гематологические проблемы у индивидуумов, а также у плода указанных индивидуумов, которые могут быть беременными, или у детей, получающих материнское молоко указанных индивидуумов, страдающих от медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, и/или получающих лекарственный препарат для лечения щитовидной железы. Кроме того, известно, что данные медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, и лекарственные препараты, используемые применительно к состояниям щитовидной железы, вызывают нежелательные состояния со стороны печени, а также оказывают отрицательное влияние на другие органы. Более того, помимо людей, которые страдают от связанных со щитовидной железой заболеваний или которые принимают лекарственные препараты для лечения состояний щитовидной железы, известно, что условия окружающей среды и вещества, загрязняющие окружающую среду, также влияют на щитовидную железу индивидуума, а также плода указанного индивидуума или ребенка, которого кормит грудью указанный индивидуум. Таким образом, на щитовидную железу могут влиять медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, развивающиеся в собственном организме, некоторые лекарственные препараты и окружающая среда.

Как правило, состояния щитовидной железы лечат лекарственным препаратом для оказания действия на состояние щитовидной железы и приведения пациента в эутиреоидное состояние. Это находится в центре внимания медицинского сообщества и фармацевтического сообщества. Однако приведение индивидуума в эутиреоидное состояние не устраняет в достаточной степени нежелательные состояния, связанные с низким содержанием фолатов, а также витамина В₁₂ и, в частности, низким содержанием фолатов в спинномозговой жидкости. Медицинские и фармацевтические сообщества не могут в достаточной степени устранять дальнейшие осложнения, которые вызывают медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, и/или лекарственные препараты, используемые применительно к состояниям щитовидной железы. Например, известно, что анти тиреоидные лекарственные средства вызывают (а) многочисленные расстройства крови (включая, но не ограничиваясь ими, мегалобластную анемию, панцитопению, апластическую анемию, нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопению и лейкопению); (б) подавление деятельности костного мозга и (с) дисфункцию печени. Кроме того, известно, что медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, вызывают подобные состояния. Например, известно, что гипотиреоз вызывает дефицит железа, фолатов и/или витамина В₁₂, который в отношении дефицита фолатов или витамина В₁₂ может вызывать "макроцитарные" или "мегалобластные" гематологические состояния, в некоторых случаях приводящие к подавлению деятельности костного мозга и дисфункции печени, а также дисфункции других органов (например, синдром плюригландулярной недостаточности).

Кроме того, аутоиммунные состояния, такие как хронический аутоиммунный тиреоидит и тиреоидит Хашимото, связанные с пернициозной анемией, могут даже вызывать дополнительный дефицит витамина В₁₂, который не будет скорректирован только путем замещения тиреоидных гормонов, но также потребует специальной добавки витамина В₁₂. Более того, дополнительными состояниями, которые осложняют клиническую картину, являются (1) состояния "латентной мегалобластной анемии", которые могут возникать в результате одновременного дефицита железа и фолата/витамина В₁₂; (2) недостаток витамина В₁₂, который имеет критическое значение, в метаболическом пути превращения фолата в биологически полезную форму; и (3) "полиморфизмы", которые стали обычным явлением. Например, полиморфизм метилентетрагидрофолата (МТНFR) широко распространен, по некоторым оценкам до 40% населения США. В результате некоторые индивидуумы по природе более подвержены проблемам с фолатами в спинномозговой жидкости или проблемам со вспомогательными фолатами и/или витамином В₁₂, чем другие, в зависимости от того, есть у них полиморфизм или нет. Тем не менее, несмотря на вышеизложенное, медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, и лекарственные средства, применяемые для лечения состояний щитовидной железы, не усиливаются при подходящих назначениях добавки фолата и В₁₂, достаточных для предупреждения или облегчения побочных эффектов низкого содержания фолата в спинномозговой жидкости.

Область техники

Настоящее изобретение в целом относится к области лечения состояний щитовидной железы с помощью фолата и витамина В₁₂. Фолат представляет собой витамин, имеющий важнейшее значение и необходимый для правильного питания. Фолат играет важную роль в формировании ДНК и РНК, поэтому он имеет огромное значение в растущих клетках или клетках, которые подвергаются частому делению клетки. Дефицит фолатов приводит к опасным и серьезным состояниям здоровья у детей, а также у взрослых. Таким образом, фолат имеет особенно важное значение для беременных женщин, кормящих матерей и новорожденных.

Ранее была неизвестна или по меньшей мере недооценена связь между щитовидной железой и уровнями фолата, а также витамина В₁₂ в крови. Было обнаружено, что индивидуумы с гипотиреозом испытывают дефицит фолатов, а также витамина В₁₂; и в связи с этим они подвержены другим проблемам, которые также связаны с низкими уровнями фолатов. В настоящее время обнаружено, что состояния гипотиреоза приводят к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Недавно был выявлен случай, включающий лечение гипертиреоза, который также приводил к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Причина этого заключается в том, что лекарственные средства, которые принимают для лечения гипертиреоза, подавляют щитовидную железу и в некоторых случаях подавляют ее до такой степени, что это приводит к гипотиреозу и дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Кроме того, данные анти тиреоидные лекарственные средства могут вызывать нежелательные гематологические состояния и состояния печени, которые также могут способствовать дефициту фолатов, а также витамина В₁₂, приводя к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости.

Этот неожиданно обнаруженный факт привел к созданию настоящего изобретения.

Было показано, что обеспечение индивидуумов, у которых имелись или которые подвергаются риску возникновения связанных со щитовидной железой заболеваний, фолатом и витамином В₁₂ оказывает благоприятное воздействие и облегчает нежелательные последствия, связанные с низким уровнем фолатов в спинномозговой жидкости. Настоящее изобретение также адресовано тем, кто должен принимать анти тиреоидные лекарственные средства или лекарственные средства, стимулирующие щитовидную железу, или гормоны. Добавка фолатов и витамина В₁₂ наряду либо с анти тиреоидными лекарственными средствами, либо с лекарственными средствами, стимулирующими щитовидную железу, может обеспе-

чить более эффективный способ предупреждения и/или лечения дефицита фолатов и проблем, связанных с указанным дефицитом.

Настоящее изобретение будет помогать предупреждать, а также помогать диагностировать причину дефицита фолатов у некоторых индивидуумов, так как медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, в настоящее время не находятся в центре внимания медицинских и фармацевтических сообществ. Кроме того, ведущие исследователи в области дефицита фолатов в спинномозговой жидкости в основном фокусируют внимание на антителах, атакующих рецептор фолата, или дефектах митохондрий как причине дефицита фолатов в спинномозговой жидкости.

Существует очевидная потребность в установлении связи между функцией щитовидной железы и дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости таким образом, чтобы его можно было предупреждать и лечить. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение указанной потребности.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены способы и композиции для предупреждения и/или лечения людей с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой, от возникающих проблем, связанных с дефицитом фолатов. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ введения фолата людям с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ введения фолата и витамина В₁₂ людям с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению также предложен способ введения восстановленного фолата людям с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению также предложен способ введения восстановленного фолата и витамина В₁₂ людям с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. В еще одном варианте реализации согласно настоящему изобретению также предложен способ введения фолиновой кислоты и витамина В₁₂ людям с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. Также в некоторых вариантах реализации указанное введение фолата и витамина В₁₂ будет обеспечивать лечение или предупреждение дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, латентной мегалобластной анемии, других макроцитарных анемий (включая анемии, которые могут представлять собой латентные макроцитарные анемии) или дисфункции печени. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение будет включать введение фолата и витамина В₁₂ и будет комбинировано с введением железа. Другие варианты реализации будут включать введение L-карнитина, и/или кальция, и/или витамина D наряду с введением фолата и витамина В₁₂. Что касается кальция и витамина D, они являются предпочтительными вариантами реализации, которые также устраняют дефицит паратиреоидных гормонов.

В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ введения фолата и витамина В₁₂ людям с гипотиреозом или гипертиреозом. В других вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложен способ введения фолата и витамина В₁₂ людям, которых лечили радиоактивным йодом, или которые перенесли хирургическую операцию на щитовидной железе или операцию, связанную со щитовидной железой, или которые перенесли какую-либо процедуру, которая уменьшила размер или активность щитовидной железы. В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложен способ введения фолата и витамина В₁₂ индивидууму с гипотироксинемией или другой временной стадией гипотиреоза. В еще одном варианте реализации согласно настоящему изобретению предложен способ введения фолата и витамина В₁₂ индивидууму, который представляет собой плод, или грудного ребенка у матери, или лица, осуществляющего уход, имеющих медицинское состояние, связанное со щитовидной железой.

В некоторых вариантах реализации согласно настоящему изобретению предложена композиция лекарственного средства, стимулирующего щитовидную железу, фолата и витамина В₁₂.

Данный вариант реализации будет способствовать предупреждению и лечению дефицита фолатов у субъектов с гипотиреозом. В других вариантах реализации указанная композиция будет дополнительно содержать железо, и/или L-карнитин, и/или кальций, и/или витамин D. В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложена композиция антигипотиреоидного лекарственного средства, фолата и витамина В₁₂. Данный вариант реализации будет способствовать предупреждению и лечению дефицита фолатов у субъектов, которых лечат от гипертиреоза, и также может быть дополнен железом, и/или L-карнитином, и/или кальцием, и/или витамином D.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения для способов и композиций для предотвращения и лечения медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, будут необходимы 5-метилтетрагидрофолиевая кислота или другой восстановленный фолат и витамин В₁₂. В другом предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения для композиции для предотвращения и лечения медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, будут необходимы 5-метилтетрагидрофолиевая кислота или другой восстановленный фолат и витамин В₁₂ совместно с либо антигипотиреоидным лекарственным средством, либо лекарственным средством, стимулирующим щитовидную железу. В другом предпочтительном варианте реализации композиция антигипотиреоидного лекарственного средства или лекарственного средства, стимулирующего щитовидную железу, фолата или друго-

го восстановленного фолата и витамина В₁₂ также будет содержать железо, и/или L-карнитин, и/или кальций, и/или витамин D. Что касается кальция и витамина D, они являются предпочтительными в вариантах реализации и также действуют на дефицит паратиреоидных гормонов.

Подробное описание изобретения

I. Определения.

В настоящем описании "фолат (фолаты)" представляет собой группу птероилглутаминовых кислот, которые структурно и функционально меняются при восстановлении. Термин "фолат" относится к фолиевой кислоте и любым производным указанной кислоты.

Фолиевая кислота (N-[4-(2-амино-3,4-дигидро-4-оксо-6-птеридиниламино)бензоил]-L-глутаминовая кислота), также известная как витамин В₉ или фолицин, а также N-птероил-L-глутаминовая кислота и N-птероил-L-глутамат, представляет собой невосстановленный фолат.

У субъектов фолаты легче всего абсорбируются в виде наиболее активной формы 6-(R,S)-5-метилтетрагидрофолата (6-(S)-5-метилтетрагидрофолат наиболее биологически активен), и она представляет собой главную циркулирующую форму фолата (в настоящем описании называется "восстановленным фолатом").

В не исключающий перечень других восстановленных фолатов (также включенных в определение "восстановленных фолатов") входят 10-метилтетрагидрофолат, 10-формилтетрагидрофолиевая кислота, 5-формилтетрагидрофолиевая кислота, 5-форминотетрагидрофолиевая кислота, 5,10-метенилтетрагидрофолиевая кислота, 5,10-метилтетрагидрофолиевая кислота, L-метилфолат, 6-(R,S)-5-формилтетрагидрофолат (фолиновая кислота) и тетрагидрофолиевая кислота/тетрагидрофолат.

В настоящем описании термин "фолат" употребляется в качестве вида и, в целом, относится к любой из данных форм фолата: фолиевая кислота, любая форма восстановленных фолатов и 5-метилтетрагидрофолиевая кислота.

Витамин В₁₂, также называемый кобаламином, представляет собой водорастворимый витамин. Витамин В₁₂ относится к группе кобальтсодержащих соединений-витамеров, известных как кобаламины, они включают цианокобаламин, гидроксокобаламин и две встречающиеся в природе кофакторные формы В₁₂ в организме человека: 5'-дезоксиаденозилкобаламин (аденозилкобаламин-AdoВ₁₂), кофактор метилмалонил-кофермент А-мутазы (MUT) и метилкобаламин (MeВ₁₂), кофактор 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансферазы (MTR).

Термин "дефицит фолатов в спинномозговой жидкости" (также называемый дефицитом фолатов в мозге) связан с низкими уровнями 5-метилтетрагидрофолата в спинномозговой жидкости (СМЖ). При некоторых состояниях низкие уровни фолата в СМЖ также связаны с нормальными уровнями фолатов в плазме крови и эритроцитах. Появление симптомов, вызываемых дефицитом фолатов в головном мозге, как правило, наблюдают в течение первого года жизни, но в примерах, приведенных в настоящем описании, проявлялось при рождении или в течение ближайших месяцев. За этим следует замедленное развитие с замедлением роста головы, гипотония и атаксия во многих случаях с последующей дискинезией (хореоатетоз, гемипарез), спастичностью и затрудненностью речи, а также многими другими когнитивными, социальными, поведенческими, психологическими и физическими состояниями.

Термин "латентная мегалобластная анемия" характеризуется дефицитом фолатов и/или витамина В₁₂, возникающим одновременно с дефицитом железа, так, что указанный дефицит железа маскирует изменения эритроцитарных индексов при мегалобластной анемии.

Термин "латентные макроцитарные анемии" относится к состояниям, при которых макроцитарная анемия замаскирована, и включает (а) латентную мегалобластную анемию; (б) состояние, при котором макроцитарная анемия замаскирована микроцитарной-нормоцитарной анемией, возникающей одновременно с указанной макроцитарной анемией; или (с) нейтропению, латентную при рождении, частично явлением, при котором содержание нейтрофилов и число лейкоцитов повышаются сразу же после рождения.

Термин "гипотироксинемия" относится к состояниям, связанным с наличием аномально низкой концентрации тироксина в крови.

Термин "железо" в отношении пищевой добавки относится к любой форме железа, которая, как в целом известно, дополняет питание; например соль железа(II), соль железа(III) или карбонильное железо.

Термин "анти тиреоидное лекарственное средство" представляет собой лекарственное средство, агент или лекарственный препарат, направленный на щитовидную железу с целью снижения функции щитовидной железы. Указанные анти тиреоидные лекарственные средства включают, но не ограничиваются ими, карбимазол (carbimazole), метимазол (methimazole), перхлорат калия и пропилтиоурацил (propylthiouracil) (PTU). Данные лекарственные средства применяют для лечения гипертиреоза (гиперактивности щитовидной железы) для снижения избыточной активности щитовидной железы до операции и для лечения и поддержания пациентов без хирургической операции.

Термин "лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу" представляет собой лекарственное средство, агент, лекарственный препарат или гормон, выполняющий функцию замены гормона, который обычно вырабатывается щитовидной железой для регуляции энергии и метаболизма в организме. Данные лекарственные средства применяют с целью повышения функции щитовидной железы. Ле-

карственные средства, стимулирующие щитовидную железу, включают, но не ограничиваются ими, Левотироксин (Levothyroxine), Левотироксин натрия (Levothyroxine Sodium), Лиотиронин натрия (Liothyronine Sodium), Лиотрикс (Liotrix), Тиреоглобулин (Thyroglobulin), Тироид (Thyroid), Тироксин (Thyroxine), Трийодтиронин (Triiodothyronine), Левоксил (Levoxyl), Синтроид (Synthroid), Лево-Т (Levo-T), Унитроид (Unithroid), Левотроид (Levothroid), Левоксин (Levoxine), Леволет (Levolet), Новотирокс (Novothyrox), Триостат (Triostat), Цитомел (Cytomel) и Тиролар (Thyrolar).

Термин "медицинское состояние, связанное со щитовидной железой" относится к медицинским состояниям, возникающим, когда щитовидная железа не функционирует должным образом. Такое состояние может включать гипотиреоз (недостаточно активная функция щитовидной железы), гипертиреоз (гиперактивная функция щитовидной железы), анатомические нарушения и опухоли (включая рак щитовидной железы). "Медицинские состояния, связанные со щитовидной железой" также возникают в результате и включают применение агентов, лекарственных средств или лекарственных препаратов для лечения щитовидной железы или в результате действия токсинов окружающей среды или условий окружающей среды, которые влияют на щитовидную железу. Термин "медицинские состояния, связанные со щитовидной железой" также включает осложнения, связанные с сахарным диабетом, гипопаратиреозом и синдромом полигландулярной недостаточности, вызванные щитовидной железой, которая не функционирует должным образом.

II. Введение.

Согласно настоящему изобретению предложены способы и композиции для предотвращения и лечения медицинских состояний, связанных со щитовидной железой. В основе настоящего изобретения лежит обнаруженный факт, что неправильно функционирующая щитовидная железа может вызывать опасные состояния. Некоторыми не исключаящими примерами являются дефицит фолатов в спинномозговой жидкости, и латентные макроцитарные анемии, и дисфункция печени. Данные состояния можно предупреждать или лечить путем введения фолата и витамина В₁₂. Кроме того, есть определенная группа индивидуумов, которые также подвергаются риску развития состояний, которые можно лечить с помощью введения фолата и витамина В₁₂. Некоторые медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, такие как гипотиреоз и гипертиреоз, лечат антииреодными лекарственными средствами или лекарственными средствами, стимулирующими щитовидную железу. Антииреодные лекарственные средства могут вызывать опасные состояния, такие как макроцитарные расстройства крови, которые могут представлять собой латентные макроцитарные анемии, а также дисфункция печени, которая сама по себе может быть идиосинкразической или труднодиагностируемой, учитывая ее непредсказуемость и внезапное возникновение. Вышеуказанные гематологические состояния и состояния печени также могут приводить к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Таким образом, настоящее изобретение включает композицию данных лекарственных средств с добавлением фолата и витамина В₁₂.

III. Группа пациентов.

Для целей настоящего изобретения пациентами являются те, кто страдает от медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, или те, кто подвергается риску возникновения медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, при этом состояния щитовидной железы или риск возникновения состояний щитовидной железы могут быть вызваны рядом обстоятельств, включая, но не ограничиваясь ими, биологические состояния в организме пациента, агенты, лекарственные средства или лекарственные препараты, воздействию которых подвергали пациента, или воздействие токсинов на окружающую среду, или другие неблагоприятные условия окружающей среды.

В одном из вариантов реализации индивидуум с медицинским состоянием, связанным со щитовидной железой, может страдать от гипотиреоза или гипертиреоза. В целом, гипотиреоз представляет собой состояние, при котором щитовидная железа не вырабатывает достаточное количество гормона щитовидной железы. В целом, гипертиреоз представляет собой состояние, при котором щитовидная железа вырабатывает слишком много гормона щитовидной железы. В предпочтительном варианте реализации пациент принимает антииреодное лекарственное средство или лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу. Тогда как данные типы пациентов могут подвергаться наивысшему риску, другие схожие состояния представляют риск, который можно лечить посредством способов и композиций согласно настоящему изобретению. Например, субъектов с медицинским состоянием, связанным со щитовидной железой, страдающих от макроцитарного состояния крови, латентной мегалобластной анемии, латентной макроцитарной анемии или дисфункции печени, и субъектов, подвергающихся воздействию агентов, лекарственных средств, лекарственных препаратов, токсинов и условий окружающей среды, которые вызывают любое из вышеуказанных гематологических состояний и состояний печени, можно лечить посредством способов и композиций согласно настоящему изобретению.

В другом варианте реализации пациент имеет медицинское состояние, связанное со щитовидной железой, связанное с гипотироксинемией.

В другом варианте реализации пациент может представлять собой любого индивидуума, которого лечат радиоактивным йодом, или который перенес операцию на щитовидной железе или операцию, связанную со щитовидной железой, или который перенес какой-либо процесс или процедуру, изменяющую нормальную функцию щитовидной железы.

В другом варианте реализации пациент может представлять собой плод или новорожденного с матерью или человеком, осуществляющим уход, при этом указанные люди имеют медицинское состояние, связанное со щитовидной железой.

IV. Определение состояний.

a) Щитовидная железа.

Одним из ключевых новых обнаруженных фактов согласно настоящему изобретению является то, что медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, могут вызывать дефицит фолатов в спинномозговой жидкости и человек с состоянием щитовидной железы подвержен всем вредным воздействиям, связанным с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости. В одном из вариантов реализации настоящее изобретение обеспечивает лечение субъектов с состояниями, связанными со щитовидной железой.

b) Гипотиреоз.

В другом варианте реализации настоящее изобретение обеспечивает лечение субъектов с гипотиреозом. Гипотиреоз или неправильно функционирующая щитовидная железа, в частности, не вырабатывающая достаточное количество гормонов щитовидной железы, может приводить к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости у человека. Одна из целей настоящего изобретения заключается в лечении субъектов с гипотиреозом.

c) Гипертиреоз.

Несмотря на то, что, как было обнаружено, что дефицит фолатов в спинномозговой жидкости чаще связан с гипотиреозом, субъекты с гипертиреозом также являются субъектами для реализации настоящего изобретения, так как они принимают антигипотиреозные лекарственные средства для лечения гипертиреозных состояний. Данные лекарственные средства обладают действием снижения выработки щитовидной железой до уровней, при которых может возникать дефицит фолатов, или могут вызывать нежелательные макроцитарные гематологические состояния или нежелательные состояния со стороны печени, приводящие к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Соответственно, гипертиреоз представляет собой состояние, относящееся к настоящему изобретению.

d) Диабет, гипопаратиреозидизм и синдром плюригландулярной недостаточности.

Известно, что медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, вызывают или способствуют развитию диабета, сахарного диабета, гипопаратиреозидизма и синдрома плюригландулярной недостаточности. Соответственно, состояния диабета, сахарного диабета, гипопаратиреозидизма и синдрома плюригландулярной недостаточности, вызванные медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой, также являются объектом настоящего изобретения.

e) Беременные.

Беременные, страдающие от медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, также являются субъектами для настоящего изобретения, поскольку состояния щитовидной железы у беременной женщины могут вызывать осложнения у указанной женщины, а также у плода и/или новорожденного.

f) Плод.

Поскольку осложнения, вызываемые медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой, могут передаваться от матери к плоду, плод или новорожденный матери с медицинским состоянием, связанным со щитовидной железой, также является субъектом для настоящего изобретения.

g) Ребенок, которого кормят грудью.

Поскольку осложнения, вызываемые связанными со щитовидной железой заболеваниями, могут передаваться через молоко кормящей матери новорожденному, новорожденный у матери с медицинским состоянием, связанным со щитовидной железой, также является субъектом для настоящего изобретения.

h) Гипотироксинемия.

Осложнения, возникающие в результате медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, также могут возникать временно, когда человек страдает от гипотироксинемии. Периоды гипотироксинемии возникают во время беременности у матери или у плода. Даже если это может быть только временный период, в котором щитовидная железа не функционирует должным образом, могут возникнуть опасные результаты в течение этого времени. Соответственно, гипотироксинемия также является объектом настоящего изобретения.

i) Антигипотиреозные лекарственные средства.

Человек, принимающий антигипотиреозные лекарственные средства, также является субъектом для настоящего изобретения. Было обнаружено, что иногда прием антигипотиреозного лекарственного средства может снижать функцию щитовидной железы по существу в достаточной степени для того, чтобы вызвать дефицит фолатов в спинномозговой жидкости, на устранение которого направлено настоящее изобретение. Кроме того, указанный агент, лекарственное средство или лекарственный препарат также вызывают нежелательные гематологические состояния и состояния печени, которые также могут приводить к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости, на устранение которого направлено настоящее изобретение.

j) Лекарственные средства, стимулирующие щитовидную железу.

Человек, принимающий лекарственные средства, стимулирующие щитовидную железу, также явля-

ется объектом настоящего изобретения. В соответствии с настоящим изобретением гипотиреоз связан с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости. До приема лекарственного средства, стимулирующего щитовидную железу, субъект в большинстве случаев уже страдал от медицинского состояния, связанного со щитовидной железой. В некоторых случаях гипотиреоз только выявляют у индивидуума и в течение периода, в котором указанный индивидуум оставался недиагностированным, у указанного индивидуума мог развиться дефицит фолата или витамина В₁₂ или дефицит фолатов в спинномозговой жидкости. В других случаях индивидуума могли лечить антитиреоидным лекарственным средством от гипертиреоза, и указанное лекарственное средство вызвало развитие гипотиреоза у индивидуума, и поэтому указанный индивидуум страдает от нежелательных явлений, не только связанных с антитиреоидным лекарственным препаратом (вызываемые которым осложнения уже рассмотрены в настоящем описании), но также от нежелательных состояний наличия гипотиреоза. В еще одном примере у индивидуума гипотиреоз, но разные степени гипотиреоза у него меняются так, что указанный индивидуум может получать в какой-либо определённый момент времени недостаточное количество лекарственного средства, стимулирующего щитовидную железу, что, таким образом, по-прежнему позволяет возникать неблагоприятным осложнениям гипотиреоза. Во всех вышеприведенных случаях настоящее изобретение позволит предупреждать или лечить состояние у указанного индивидуума.

к) Радиоактивный йод, хирургическая операция или любой другой способ уменьшения размера или активности щитовидной железы.

Способы согласно настоящему изобретению также предназначены для субъекта, который получал радиоактивный йод, или который перенес хирургическую операцию на щитовидной железе или операцию, связанную со щитовидной железой, или который перенес какую-либо другую процедуру, которая уменьшила размер и, следовательно, активность щитовидной железы.

l) Гематологические состояния.

Также было обнаружено, что макроцитарные состояния крови, включая латентные макроцитарные анемии, могут быть вызваны у субъектов с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. Соответственно, целью настоящего изобретения является предупреждение или лечение состояний, вызванных дефицитом фолатов и витамина В₁₂ у субъектов с латентными макроцитарными анемиями.

m) Дисфункция печени.

Также было обнаружено, что дисфункция печени может быть вызвана у субъектов с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой, и в некоторых случаях указанная дисфункция печени может быть идиосинкразической или трудно диагностируемой, учитывая ее непредсказуемость и внезапное возникновение. Соответственно, целью настоящего изобретения является предупреждение или лечение состояний, вызванных дефицитом фолатов и витамина В₁₂ у субъектов с дисфункцией печени.

V. Способы предупреждения.

Несмотря на то, что многие виды применения фолата, в целом, хорошо известны, были обнаружены новые состояния, для которых необходимо применение фолатов. В данной области техники хорошо известно, что фолат следует применять в качестве пищевой добавки для беременных женщин и кормящих матерей. Это связано с тем, что фолат необходим для репликации ДНК и РНК и, следовательно, необходим для роста и деления клеток, которые преобладают у кормящих матерей и новорожденных. Также известно, что фолат, а также витамин В₁₂ можно применять для устранения неврологических состояний, включая депрессию. Однако не было известно, что некоторые медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, могут приводить к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Следовательно, целью настоящего изобретения является описание способов и композиций для введения фолата и витамина В₁₂ людям, подверженным развитию дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, и, следовательно, предупреждение опасных нежелательных состояний, возникающих в результате дефицита фолатов.

Некоторые из опасных состояний, возникающих в результате дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, влияют на развитие плода и новорожденных. Однако проблемы развития не ограничиваются плодом и новорожденными, так как дети более старшего возраста, подростки, молодые люди и взрослые также могут быть поражены. Некоторыми первыми симптомами, связанными с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости, являются более низкие коэффициенты умственного развития (IQ) и когнитивная дисфункция. По мере прогрессирования указанного состояния может наблюдаться задержка в развитии, регресс психомоторного развития, судороги, задержка умственного развития, признаки аутизма, поведенческие проблемы и социальные проблемы. По мере ухудшения состояний нарушается физическая функция. Это только некоторые из состояний, которые могут возникать в результате дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, вызванного медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. Способы и композиции, рассмотренные в настоящем описании, будут предупреждать и, как было показано, облегчать и помогать устранять данные симптомы.

В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложен способ предупреждения опасных состояний, возникающих в результате медицинских состояний, связанных со щитовидной железой. Данный вариант реализации включает введение фолата и витамина В₁₂ людям, страдающим от указанных медицинских состояний, связанных со щитовидной железой.

Введение фолата и витамина В₁₂ можно осуществлять любым способом, известным в данной области техники.

В предпочтительном варианте реализации согласно настоящему изобретению предложен способ предупреждения и/или лечения опасных состояний, возникающих в результате гипотиреоза. Гипотиреоз приводит к пониженной функции щитовидной железы и пониженной выработке гормонов, регулирующих эндокринную систему. Недавно и неожиданно было обнаружено, что гипотиреоз может приводить к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости и ко всем проблемам, возникающим в результате пониженных уровней фолатов. И ещё большую озабоченность вызывает то, что многие из данных пациентов, страдающих от дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, являются младенцами, у которых нервная система еще развивается, и которые испытывают недостаток фолата в критический момент своего развития. В некоторых случаях поражение не может быть полностью исправлено. Поскольку существует дефицит фолата в такой критический момент развития, нежелательные состояния могут быть тяжелыми. Один из вариантов реализации настоящего изобретения заключается во введении фолата и витамина В₁₂ людям с гипотиреозом. Данное введение фолата и витамина В₁₂ будет помогать предупреждать проблемы и состояния, возникающие в результате дефицита фолатов в спинномозговой жидкости.

В предпочтительном варианте реализации восстановленный фолат вводят совместно с витамином В₁₂ субъекту с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. Не исключающий перечень примеров восстановленных фолатов представляет собой: 10-формилтетрагидрофолиевую кислоту, 5-формилтетрагидрофолиевую кислоту, 5-форминотетрагидрофолиевую кислоту, 5,10-метилтетрагидрофолиевую кислоту и 5,10-метилтетрагидрофолиевую кислоту. В более предпочтительном варианте реализации 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту вводят совместно с витамином В₁₂ субъектам с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой.

Количество фолата, вводимого посредством способов и композиций согласно настоящему изобретению будет зависеть от массы тела, возраста и тяжести состояния пациента. В целом, будет достаточно общих рекомендованных Национальными институтами здравоохранения (National Institutes of Health, NIH), Отделом пищевых добавок (Office of Dietary Supplements) (NIH) указаний доз. Это также относится к введению витамина В₁₂, железа, кальция, витамина D и L-карнитина. В тяжелых случаях указанные количества могут быть увеличены. Может быть необходимо, чтобы величина дозы была ниже, чем общие рекомендованные NIH указания доз в случае профилактических мер, или в случае, если пациент уже принимает добавки, содержащие вышеуказанное, или в случае, если пациент представляет собой недоношенного ребенка или только что родившегося новорожденного.

В одном из вариантов реализации количество фолата для введения посредством способов и композиций согласно настоящему изобретению должно составлять от 0,5 до 0,1 мг фолата на 1 кг массы (пациента) в сутки. В других случаях необходимы более высокие дозы фолата, составляющие 2-3 мг/кг/сутки, для нормализации уровней фолатов в спинномозговой жидкости. Тем не менее в других случаях, когда принимают профилактические меры или когда пациент представляет собой плод, недоношенного новорожденного и новорожденного, родившегося в срок, величина дозы может быть ниже, чем вышеуказанная.

В одном из вариантов реализации количество восстановленного фолата для введения посредством способов и композиций согласно настоящему изобретению должно составлять от 0,1 до 1,0 мг фолата на 1 кг массы (пациента) в сутки.

В предпочтительном варианте реализации количество восстановленного фолата для введения посредством способов и композиций согласно настоящему изобретению должно составлять от 0,5 до 0,1 мг фолата на 1 кг массы (пациента) в сутки. В других случаях необходимы более высокие дозы фолата, составляющие 2-3 мг/кг/сутки, для нормализации уровней фолатов в спинномозговой жидкости. Тем не менее в других случаях, когда принимают профилактические меры или когда пациент представляет собой плод, недоношенного новорожденного или новорожденного, родившегося в срок, величина дозы может быть ниже, чем вышеуказанная.

Следующие таблицы предложены NIH в качестве рекомендованной нормы потребления фолата и других витаминов и минералов.

Таблица 1

Адекватное потребление фолата для младенцев

Возраст (месяцы)	Мужчины и женщины (мкг/сутки)
от 0 до 6	65
от 7 до 12	80

Таблица 2

**Рекомендованные нормы потребления фолата
для детей и взрослых**

Возраст (годы)	Мужчины и женщины (мкг/сутки)	Беременность (мкг/сутки)	Лактация (мкг/сутки)
1-3	150	Нет данных	Нет данных
4-8	200	Нет данных	Нет данных
9-13	300	Нет данных	Нет данных
14-18	400	600	500
19+	400	600	500

Таблица 3

Рекомендованные нормы потребления (RDA) витамина B₁₂

Возраст	Мужчина	Женщина	Беременность	Лактация
От рождения до 6 месяцев*	0,4 мкг	0,4 мкг		
7-12 месяцев*	0,5 мкг	0,5 мкг		
1-3 года	0,9 мкг	0,9 мкг		
4-8 лет	1,2 мкг	1,2 мкг		
9-13 лет	1,8 мкг	1,8 мкг		
14+ лет	2,4 мкг	2,4 мкг	2,6 мкг	2,8 мкг

Таблица 4

**Рекомендованное адекватное потребление для младенцев и
рекомендованные нормы потребления железа для младенцев
(от 7 до 12 месяцев), детей и взрослых**

Возраст	Мужчины (мг/сутки)	Женщины (мг/сутки)	Беременность (мг/сутки)	Лактация (мг/сутки)
Младенцы	0,27	0,27	Нет данных	Нет данных
от 7 до 12 месяцев	11	11	Нет данных	Нет данных
от 1 до 3 лет	7	7	Нет данных	Нет данных
от 4 до 8 лет	10	10	Нет данных	Нет данных
от 9 до 13 лет	8	8	Нет данных	Нет данных
от 14 до 18 лет	11	15	27	10
от 19 до 50 лет	8	18	27	9
51+ год	8	8	Нет данных	Нет данных

Таблица 5

Адекватное потребление (AI) кальция

Возраст	Мужчина	Женщина	Беременность	Лактация
От рождения до 6 месяцев	210 мг	210 мг		
7-12 месяцев	270 мг	270 мг		
1-3 года	500 мг	500 мг		
4-8 лет	800 мг	800 мг		
9-13 лет	1,300 мг	1,300 мг		
14-18 лет	1,300 мг	1,300 мг	1,300 мг	1,300 мг
19-50 лет	1,000 мг	1,000 мг	1,000 мг	1,000 мг
51+ год	1,200 мг	1,200 мг		

Таблица 6

Адекватное потребление (AI) витамина D

Возраст	Дети	Мужчины	Женщины	Беременность	Лактация
От рождения до 13 лет	5 мкг (200 МЕ)				
14-18 лет		5 мкг (200 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)
19-50 лет		5 мкг (200 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)	5 мкг (200 МЕ)
51-70 лет		10 мкг (400 МЕ)	10 мкг (400 МЕ)		
71+ год		15 мкг (600 МЕ)	15 мкг (600 МЕ)		

Рекомендованное количество L-карнитина для введения составляет от 400 до 3000 мг для взрослых и от 20 до 400 мг для детей. Более низкие количества могут быть необходимы в случаях профилактики или случаях недоношенных/новорожденных младенцев.

Несмотря на то, что данные диапазоны являются ориентировочными, врачу лучше всего определять количество исходя из возраста, массы и тяжести состояния.

Например: пациент (далее обозначаемый пример 2) испытывал дефицит фолатов в спинномозговой жидкости от рождения до получения лечения более чем через пять лет после рождения. Указанного ребенка лечили фолиновой кислотой в количестве 5 мг дважды в сутки. Данная доза была необходима для устранения крайнего дефицита, развившегося у ребенка, начиная с внутриутробного периода. В других случаях, особенно в случае новорожденных, у которых могут еще не проявляться какие-либо клинические картины, более низких норм может быть достаточно для целей предупреждения.

В другом примере: пациент (далее обозначаемый пример 1, а также близнец согласно примеру 2) страдал от клинических признаков дефицита фолатов в спинномозговой жидкости при рождении. Пример 1 получал молочную смесь для детского питания, содержащую витамин B₁₂. Однако только когда пример 1 получал отдельную поливитаминную пищевую добавку, содержащую 2 мкг витамина B₁₂ (на 500% больше, чем рекомендованная НИН суточная норма 0,4 мкг), пример 1 демонстрировал гематологический ответ. Как далее рассмотрено в примерах ниже, несмотря на то, что пример 1 проявлял при рождении и в первые месяцы после него признаки дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, со временем повреждения, которые испытывал пример 1 в результате дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, были не такими тяжелыми, как у примера 2. Это связано с тем, что пример 1 получал дополнительную добавку витамина B₁₂ после рождения и получал гематологический ответ.

В той степени, в которой настоящее изобретение обеспечивает лечение плода, недоношенного новорожденного или новорожденного, родившегося в срок, который также может получать подходящую пищевую добавку из других источников, учитывая текущий медицинский статус указанного индивидуума, следовых количеств фолата и B₁₂ может быть достаточно для предупреждения медицинских состояний, связанных со щитовидной железой. Важное значение имеет определение общих количеств данных витаминов из всех источников потребления матерью питательных веществ при определении подходящих количеств для введения в данном варианте реализации настоящего изобретения.

В другом варианте реализации согласно настоящему изобретению предложен способ предупреждения и/или лечения опасных состояний, возникающих в результате гипертиреоза. Тогда как дефицит фолатов чаще возникает в результате гипотиреоза, пациенты с гипертиреозом также подвергаются риску вследствие того, что они принимают лекарственные средства, подавляющие функцию щитовидной железы. Введение фолата или восстановленных фолатов и витамина B₁₂ будет помогать предупреждать или лечить проблемы при состояниях, возникающих, когда щитовидная железа подавлена до уровней, которые будут вызывать дефицит фолатов.

Одним из открытий согласно настоящему изобретению является то, что существуют случаи, когда люди, которые принимают антигипертиреозные лекарственные средства, принимали количество, которое на самом деле снижало функцию щитовидной железы до уровня ниже нормального или отрицательно влияло на гематологические состояния или состояния печени пациента. Предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения предупреждает и/или лечит осложнения, возникающие в результате указанной аномальной функции. Данный предпочтительный вариант реализации будет сочетать лечение антигипертиреозными лекарственными средствами с введением фолата или восстановленного фолата и витамина B₁₂. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области техники.

В одном из вариантов реализации состояние, которое является результатом неправильной функции

щитовидной железы, представляет собой дефицит фолатов в спинномозговой жидкости. В другом варианте реализации латентная мегалобластная анемия, или латентная макроцитарная анемия, или макроцитарная анемия представляет собой состояние, которое является результатом неправильной функции щитовидной железы. Оба данных состояния в последнее время связывали с неправильной функцией щитовидной железы. Согласно настоящему изобретению представлены способы и композиции для предупреждения и лечения дефицита фолатов в спинномозговой жидкости и латентных макроцитарных анемий, возникших у пациентов с неправильной функцией щитовидной железы.

В одном из вариантов реализации фолат и витамин В₁₂ вводят для предупреждения латентной мегалобластной анемии, или латентной макроцитарной анемии, или макроцитарной анемии у человека, испытывающего нежелательные состояния в результате медицинских состояний, связанных со щитовидной железой. В случаях латентной мегалобластной анемии, или латентной макроцитарной анемии, или макроцитарной анемии данное введение можно сочетать с введением железа. Необходимое количество железа будет зависеть от степени железодефицитной анемии. Необходимо предупредить, что передозировка железа также вредна и может влиять на скорости абсорбции некоторых лекарственных средств для лечения щитовидной железы. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением кальция, однако следует также отметить, что кальций может влиять на скорости абсорбции некоторых лекарственных средств для лечения щитовидной железы. Как железо, так и кальций могут быть введены любым способом, известным в данной области техники. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением L-карнитина или витамина D, который может быть введен любым способом, известным в данной области.

В одном из вариантов реализации состояние, которое является результатом медицинского состояния, связанного со щитовидной железой, представляет собой дисфункцию печени. При медицинских состояниях, связанных со щитовидной железой, указанная дисфункция печени может быть идиосинкротической или трудно диагностируемой, учитывая ее непредсказуемость и внезапное возникновение. Печень представляет собой один из основных участков хранения и метаболизма фолата и витамина В₁₂. Согласно настоящему изобретению предложены способы и композиции для предупреждения и лечения побочных эффектов, вызванных дисфункцией печени, путем обеспечения фолатом или восстановленным фолатом и витамином В₁₂. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области.

Другое состояние, приводящее к неправильной функции щитовидной железы, представляет собой гипотироксинемия или другую временную стадию гипотиреоза. Гипотироксинемия представляет собой состояние, при котором человек страдает от аномально низкой концентрации тироксина в крови. Было также обнаружено, что гипотироксинемия связана с дефицитом фолатов. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения фолат или восстановленные фолаты и витамин В₁₂ вводят человеку с гипотироксинемией для предупреждения и/или лечения осложнений в результате гипотироксинемии. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области техники.

Часто, когда индивидуума лечат радиоактивным йодом, это приводит к нарушению нормальной функции щитовидной железы. Один из вариантов реализации настоящего изобретения предупреждает и/или лечит осложнения, возникающие в результате лечения радиоактивным йодом, путем введения фолата или восстановленных фолатов и витамина В₁₂. Кроме того, люди могут переносить операцию на щитовидной железе, или операцию, связанную со щитовидной железой, или другие медицинские процедуры, которые приводят к уменьшенному размеру или активности щитовидной железы. Осложнения, возникающие в результате указанных видов лечения, можно облегчать путем введения фолата или восстановленных фолатов и витамина В₁₂. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области.

Человек, который может принимать лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, для увеличения количества гормона щитовидной железы, может испытывать состояния, связанные с закономерно уменьшенным количеством гормона щитовидной железы. В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фолат или восстановленный фолат и витамин В₁₂ вводят наряду с лекарственным средством, стимулирующим щитовидную железу, человеку, принимающему лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области.

Клинические состояния, вызванные аномальной функцией щитовидной железы у беременных или кормящих женщин, могут передаваться плоду и/или затем новорожденному. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения будут вводить фолат или восстановленный фолат и витамин В₁₂ данным беременным или кормящим женщинам. Некоторые медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, препятствуют абсорбции и/или восстановлению фолатов у беременных женщин. Таким

образом, даже если беременная женщина может принимать пренатальную витаминную добавку, содержащую фолат (как правило, фолиевую кислоту), указанные медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, препятствуют достижению биологически активными фолатами плода. Таким образом, в таком случае плод испытывает нежелательные состояния, вызванные медицинским состоянием матери, связанным со щитовидной железой. Варианты реализации настоящего изобретения, обеспечивающие беременную женщину с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой, восстановленными фолатами, будут помогать предотвращать побочные эффекты у плода путем обеспечения восстановленными фолатами, необходимыми для развития. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области.

Кроме того, другие медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, могут вызывать дефицит витамина B₁₂ у беременных женщин. Даже если мать принимает пренатальный витамин с фолатами и/или витамином B₁₂, медицинские состояния, связанные со щитовидной железой, могут ослабить способность матери восстанавливать фолаты с образованием биологически активной формы. Таким образом, новорожденный испытывает нежелательные состояния. Варианты реализации настоящего изобретения обеспечивают беременную женщину с медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой, витамином B₁₂ и будут помогать предотвращать побочные эффекты у плода путем обеспечения необходимым витамином B₁₂ для того, чтобы происходило восстановление фолатов, необходимых для развития. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области.

Обычное лечение состояний щитовидной железы представляет собой введение анти тиреоидных лекарственных средств.

Анти тиреоидное лекарственное средство представляет собой антагонист гормона, действующий на гормоны щитовидной железы. Примеры включают пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол и перхлорат калия.

Поскольку люди, принимающие анти тиреоидное лекарственное средство, подвержены развитию состояний, связанных со сниженными уровнями фолатов, в одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая анти тиреоидное лекарственное средство в сочетании с фолатом или восстановленным фолатом и витамином B₁₂. Введение данных питательных веществ наряду с указанным лекарственным средством будет предупреждать возникновение дефицита фолатов или лечить дефицит фолатов.

Пропилтиоурацил представляет собой распространенное анти тиреоидное лекарственное средство. Пропилтиоурацил представляет собой тиоамидное лекарственное средство, применяемое для лечения гипертиреоза (включая болезнь Грейвса) путем уменьшения количества гормона щитовидной железы, вырабатываемого щитовидной железой. PTU ингибирует фермент тиреопероксидазу. Пропилтиоурацил относится к классу D лекарственных средств при беременности. Класс D означает, что существуют положительные доказательства доказательства риска для плода человека. Полезный эффект для матери может превосходить риск для плода в опасных для жизни ситуациях. Основным действием PTU на плод в результате переноса через плаценту является возникновение умеренного гипотиреоза, когда указанное лекарственное средство используют близко к сроку. Как правило, он разрешается в течение нескольких дней без лечения. Гипотиреоидное состояние можно наблюдать в виде зоба у новорожденного, и оно является результатом повышенных уровней тиреотропина гипофиза у плода. В одном из вариантов реализации получают композицию пропилтиоурацила, фолата или восстановленного фолата и витамина B₁₂ для введения людям, для которых необходим прием анти тиреоидных лекарственных средств.

Метимазол представляет собой другое распространенное анти тиреоидное лекарственное средство. В другом варианте реализации получают композицию метимазола, фолата или восстановленного фолата и витамина B₁₂ для введения людям, для которых необходим прием анти тиреоидных лекарственных средств.

Настоящее изобретение не ограничивается конкретными анти тиреоидными лекарственными средствами, которые указаны, предпочтительнее композицию любого анти тиреоидного лекарственного средства можно сочетать с фолатом или восстановленным фолатом и витамином B₁₂. В другом варианте реализации данное введение также можно сочетать с введением железа, L-карнитина, кальция или витамина D, которые могут быть введены любым способом, известным в данной области.

VI. Способы лечения.

Для многих вариантов реализации настоящего изобретения необходимо введение фолата или восстановленных фолатов и витамина B₁₂. Фолаты вводят для лечения дефицита фолатов, вызванного медицинскими состояниями, связанными со щитовидной железой. В одном из вариантов реализации фолиевая кислота представляет собой фолат, который вводят совместно с витамином B₁₂. Фолиевая кислота не является биологически активной, но представляет собой эффективное средство лечения для многих людей, которые способны превращать фолиевую кислоту в тетрагидрофолатные производные.

В некоторых случаях лечения фолиевой кислотой недостаточно, поскольку фолиевая кислота не яв-

ляется биологически активной формой фолата. Некоторые индивидуумы испытывают трудность в восстановлении фолиевой кислоты в более биологически активную форму, поэтому необходимо обеспечить данных индивидуумов восстановленным фолатом. Предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения представляет собой введение восстановленного фолата совместно с витамином В₁₂.

Предполагается, что введения восстановленного фолата совместно с витамином В₁₂ достаточно для предупреждения и лечения большого процента субъектов с состояниями щитовидной железы. Однако значительный процент субъектов по-прежнему должен получать 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту и витамин В₁₂ для того, чтобы в достаточной мере предупреждать и/или лечить состояния, вызванные дефицитом фолатов вследствие медицинских состояний, связанных со щитовидной железой. Это представляет собой наиболее предпочтительный вариант реализации настоящего изобретения. В действительности, даже если уровни фолата в крови индивидуума лечат и приводят к нормальным уровням, если степень дефицита фолатов была значительной или продолжалась в течение длительного периода времени так, что запасы фолатов у индивидуума были истощены, то уровни фолатов в спинномозговой жидкости будут оставаться низкими, несмотря на нормализацию уровней фолатов в крови.

Боле того, тогда как в некоторых случаях лечения фолатом может быть достаточно для лечения дефицита фолатов, в других случаях необходимо введение витамина В₁₂. Витамин В₁₂ необходим для того, чтобы фолаты стали биологически активными. Согласно наблюдениям человек может испытывать дефицит фолатов в спинномозговой жидкости и тем не менее иметь нормальные уровни фолатов в крови. Это обусловлено тем, что присутствует фолат, который находится в крови, однако из-за дефицита витамина В₁₂ указанный фолат не становится биологически активным.

Например: пример 1 и пример 2 (рассмотренные ниже) родились, и у них диагностировали гипотиреоз. При рождении пример 1 демонстрировал более тяжелые клинические состояния, чем пример 2. Однако пример 1 получал дополнительную поливитаминовую пищевую добавку, содержащую 2 мкг витамина В₁₂. Пример 2 не получал такую же поливитаминовую пищевую добавку, содержащую 2 мкг витамина В₁₂. Приблизительно через пять лет после рождения пример 2 тестировали на предмет дефицита фолатов в спинномозговой жидкости и было обнаружено, что он испытывает дефицит фолатов в спинномозговой жидкости. Пример 1 тестировали приблизительно через четыре месяца после тестирования фолатов в спинномозговой жидкости примера 2, и содержание фолатов в спинномозговой жидкости было нормальным.

VII. Композиции.

Один из вариантов реализации настоящего изобретения включает композицию антитиреоидного лекарственного средства, фолата и витамина В₁₂. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения данную композицию предполагают вводить беременной женщине с гипертиреозом. Антитиреоидные лекарственные средства могут представлять собой любое лекарственное средство, которое было разрешено для лечения гиперактивной щитовидной железы или подавления функции щитовидной железы. Не исключаящий перечень включает пропилтиоурацил, метимазол, карбимазол и перхлорат калия. Количества антитиреоидного лекарственного средства будет представлять собой количества, назначаемые врачом, которые подходят для состояния пациента. Количество фолата должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В₁₂ должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Может быть необходимо повышение или понижение величины дозы в зависимости от указанных факторов. Например, что касается примера 1 (рассмотренного выше и ниже), 2 мкг витамина В₁₂ в сутки было необходимо для примера 1 для демонстрации гематологического улучшения, что составляет 500% увеличение относительно рекомендованной НИН суточной дозы. Данная композиция может быть введена любыми необходимыми способами, известными в данной области техники. В предпочтительном варианте реализации композицию будут вводить в капсуле, содержащей все три элемента. Указанная капсула может быть изготовлена любыми необходимыми способами, известными в данной области техники.

Комбинация антитиреоидного лекарственного средства, и фолата, и витамина В₁₂ будет служить для обеспечения пациента фолатом и витамином В₁₂ и для предупреждения дефицита фолатов, включая дефицит фолатов в спинномозговой жидкости. Витамин В₁₂ необходим для способствования транспорта фолатов в спинномозговую жидкость.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композиция будет содержать антитиреоидное лекарственное средство, восстановленный фолат и витамин В₁₂. Количество восстановленного фолата должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы фолиевой кислоты, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Может быть необходимо повышение или понижение величины дозы в зависимости от указанных факторов. Поскольку восстановленные фолаты более биологически активны, восстановленный фолат будет более эффективен в лечении дефицита фолатов. Кроме того, прием восстановленного фолата окажет полезный эффект индивидуумам, которые восстанавливают фолиевую кислоту. Предполагается, что данная композиция будет эффективна для значительного процента субъектов с дефицитом фолатов в

спинномозговой жидкости. Для остальных субъектов необходима 5-метилтетрагидрофолиевая кислота.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композиция будет содержать анти tireоидное лекарственное средство, 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту и витамин В₁₂. Количество 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы фолиевой кислоты. В другом предпочтительном варианте реализации количество 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты должно быть основано на формуле 0,1-1,0 мг/кг/сутки. В зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент, может быть необходимо повышение или понижение величины дозы в зависимости от указанных факторов.

Поскольку в результате медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, возникают другие осложнения, другой вариант реализации настоящего изобретения включает композицию, содержащую анти tireоидное лекарственное средство, фолат, витамин В₁₂, и/или железо, и/или L-карнитин, и/или кальций, и/или витамин D. Было показано, что L-карнитин улучшает умственное развитие в клеточном метаболизме. Данные функции необходимы для тех, кто подвержен дефициту фолатов. Кроме того, у примера 2 (описанного ниже) развивался гипотиреоз в результате лечения анти tireоидным лекарственным средством матери. В то время как у примера 2 диагностировали дефицит фолатов в спинномозговой жидкости, у примера 2 также был дефицит L-карнитина. Было показано, что анти tireоидные лекарственные средства вызывают гипотиреоз, и гипотиреоз вызывает дефицит железа; поэтому добавки, содержащие железо, могут подходить для устранения какого-либо дефицита железа. Более того, в той степени, в которой лечение гипертиреоза вызывает гипотиреоз, было обнаружено, что гипотиреоз связан с гипопаратиреоидизмом. Кальций эффективен в лечении гипопаратиреоидизма, и витамин D способствует абсорбции кальция.

В другом варианте реализации настоящего изобретения композиция будет содержать лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, фолат и витамин В₁₂. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения данную композицию будут вводить индивидууму с гипотиреозом. Лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, может представлять собой любое лекарственное средство или гормон, который был разрешен для лечения недостаточно активной функции щитовидной железы. Не исключающий перечень включает Левотироксин, Левотироксин натрия, Лиотиронин натрия, Лиотрикс, Тиреоглобулин, Тироид, Тироксин, Трийодтиронин, Левоксил, Синтроид, Лево-Т, Унитроид, Левотроид, Левоксин, Леволет, Новотирокс, Триостат, Цитомел и Тиролар. Количества лекарственного средства, стимулирующего щитовидную железу, будут представлять собой количества, назначаемые врачом, которые подходят для состояния пациента. Количество фолата должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Количество витамина В₁₂ должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Может быть необходимо повышение или понижение величины дозы в зависимости от указанных факторов. Например, что касается примера 1 (рассмотренного выше и ниже), 2 мкг витамина В₁₂ в сутки было необходимо для примера 1 для демонстрации гематологического улучшения, что составляет 500% увеличение относительно рекомендованной НИН суточной дозы. Данная композиция может быть введена любыми необходимыми способами, известными в данной области техники. В предпочтительном варианте реализации композицию будут вводить в капсуле, содержащей все три элемента. Указанная капсула может быть изготовлена любыми необходимыми способами, известными в данной области техники.

Комбинация лекарственного средства, стимулирующего щитовидную железу, и фолата, и витамина В₁₂ будет служить для обеспечения пациента фолатом и витамином В₁₂ и предупреждения дефицита фолатов, включая дефицит фолатов в спинномозговой жидкости. Витамин В₁₂ необходим для способствования переносу фолатов в спинномозговую жидкость.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композиция будет содержать лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, восстановленный фолат и витамин В₁₂. Количество восстановленного фолата должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы фолиевой кислоты, в зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент. Может быть необходимо повышение или понижение величины дозы в зависимости от указанных факторов. Поскольку восстановленные фолаты более биологически активны, восстановленный фолат будет более эффективен в лечении дефицита фолатов. Кроме того, прием восстановленного фолата окажет полезный эффект индивидуумам, которые восстанавливают фолиевую кислоту. Предполагается, что данная композиция будет эффективна для значительного процента субъектов с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости. Для остальных субъектов необходима 5-метилтетрагидрофолиевая кислота.

В более предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения композиция будет содержать лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту и витамин В₁₂. Количество 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты должно составлять по меньшей мере 30% или более от общей рекомендованной НИН нормы фолиевой кислоты. В другом варианте реализации

количество 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты должно быть основано на формуле 0,1-1,0 мг/кг/сутки. В зависимости от того, какие дополнительные добавки может принимать пациент, может быть необходимо повышение или понижение величины дозы в зависимости от указанных факторов.

Поскольку в результате медицинских состояний, связанных со щитовидной железой, возникают другие осложнения, другой вариант реализации настоящего изобретения включает композицию, содержащую лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, фолат, витамин В₁₂, и/или железо, и/или L-карнитин, и/или кальций, и/или витамин D. Было показано, что L-карнитин улучшает умственное развитие в клеточном метаболизме. Данные функции необходимы для тех, кто подвержен дефициту фолатов. Кроме того, у примера 2 (описанного ниже) развивался гипотиреоз в результате лечения анти-тиреоидным лекарственным средством матери. В то время как у примера 2 диагностировали дефицит фолатов в спинномозговой жидкости, у примера 2 также был дефицит L-карнитина. Гипотиреоз вызывает дефицит железа; поэтому добавки, содержащие железо, могут подходить для устранения какого-либо дефицита железа. Более того, было обнаружено, что гипотиреоз связан с гипопаратиреоидизмом. Кальций эффективен в лечении гипопаратиреоидизма, и витамин D способствует абсорбции кальция.

VIII. Примеры.

Следующие примеры иллюстрируют медицинские состояния, присутствующие у близнецов, рожденных у матери с диагностированным гипертиреозом, получавшей лечение избыточными анти-тиреоидными лекарственными средствами во время беременности, которое в результате вызвало гипотиреоидное состояние у матери, а также гипотиреоидное состояние у новорожденных близнецов.

Пример 1 и пример 2, оба, представляли собой пациентов-младенцев.

Как пример 1, так и пример 2 были рождены у матери с диагностированным гипертиреозом, которую лечили избыточными анти-тиреоидными лекарственными средствами во время беременности, таким образом вызывая гипотиреоидное состояние у матери и у плодов. Позже определяли, что как у примера 1, так и примера 2 был гипотиреоз в утробе.

Как пример 1, так и пример 2 получали лекарственные средства, стимулирующие щитовидную железу, после рождения и достигали эутиреоидного состояния в течение приблизительно одной недели после рождения.

Сразу после рождения у примера 1 были признаки мегалобластной анемии и нейтропении. У примера 2 были признаки латентной мегалобластной анемии, а также нейтропении, которая могла быть латентной. Интересно отметить, что гематологическое тестирование примера 2 проводили приблизительно через 1 ч после гематологического тестирования примера 1, период времени, в котором, как было показано, происходило увеличение содержания нейтрофилов и лейкоцитов. Как пример 1, так и пример 2 демонстрировали признаки дисфункции печени. Интересно отметить, что мать демонстрировала признаки идиосинкразической дисфункции печени во время беременности при приеме анти-тиреоидных лекарственных средств.

Как пример 1, так и пример 2 лечили от дефицита железа с помощью добавок, содержащих железо.

Пример 1 и пример 2 получали разные пищевые добавки относительно витамина В₁₂. Несмотря на то, что пример 2 действительно получал такую же молочную смесь для детского питания, что и пример 1, при этом указанная молочная смесь для детского питания содержала витамин В₁₂, пример 2 получал меньше указанной молочной смеси для детского питания, чем пример 1, и пример 2 получал вместо молочной смеси для детского питания больше грудного молока матери с гипотиреозом. Пример 1 также получал дополнительную поливитаминовую пищевую добавку, содержащую 2 мкг витамина В₁₂. Пример 2 получал другой вид поливитаминовой пищевой добавки, которая не содержала витамин В₁₂.

Когда пример 1 получал дополнительную пищевую добавку, содержащую 2 мкг витамина В₁₂, пример 1 демонстрировал быстрый гематологический ответ путем увеличения уровня ретикулоцитов, меняющегося от ниже нормального к нормальному, что свидетельствует о вылеченном дефиците витамина В₁₂ и/или фолатов. Однако пример 2 демонстрировал уменьшение содержания ретикулоцитов, и оно оставалось ниже нормального, что свидетельствует о продолжающемся дефиците витамина В₁₂ и/или фолатов.

Как пример 1, так и пример 2 демонстрировали признаки, связанные с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости, при рождении и в последующий год, включая, но не ограничиваясь ими, плохое прибавление в весе, сонливость, бледность, глоссит, сепсис и септицемию, а также неврологические проявления, включая нарушение когнитивных функций, нарушения движений и периферическую нейропатию. В основном пример 2 демонстрировал более радикальные варианты симптомов, включая поведенческие и социальные проблемы, и расстройства, связанные с болезненными движениями.

Таким образом, было установлено, что правильный метаболизм материнских фолатов, который был изменен лечением избыточными анти-тиреоидными лекарственными средствами, гипотиреоз матери и пернициозная анемия, критическим образом влияли на доставку фолатов в эмбрион и перенос интактного фолата через плаценту. Это означает, что пример 1 и пример 2 начинали страдать от системного дефицита фолатов в матке и системный дефицит фолатов приводит к дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. На состояние фолатов у примера 1 и примера 2 также влиял собственный гипотиреоз и переход через плаценту анти-тиреоидного лекарственного средства матери. Интересно отметить, что лекарст-

венные средства, стимулирующие щитовидную железу, которые пример 1 и пример 2 получали сразу же после рождения и которые приводили каждого из них в эутиреоидное состояние в течение приблизительно недели, не устраняли дефицит фолатов в спинномозговой жидкости в достаточной степени, также не было быстрого гематологического ответа, наблюдаемого в случае примера 1 после дополнительной добавки витамина В₁₂, связанного с лечением лекарственными средствами, стимулирующими щитовидную железу.

Как пример 1, так и пример 2 демонстрировали ряд состояний, соответствующих дефициту фолатов в спинномозговой жидкости. Пример 1 и пример 2 схожи в том, что как у примера 1, так и примера 2 мать лечили антитиреоидным лекарственным средством и диагностировали гипотиреоз, таким образом, приводящий к гипотиреозу у примера 1 и примера 2. Кроме того, как пример 1, так и пример 2 имели зоб при рождении, получали схожее лечение в больнице после рождения и жили в некоторой степени схожей жизнью (питание, воспитание, школа, одинаковые лекарства и витаминные добавки, вакцинации и т.д.) после выписки из больницы. Одно из существенных различий заключалось в том, что пример 1 получал больше добавки витамина В₁₂, чем пример 2, и пример 1 демонстрировал быстрый гематологический ответ.

Важное значение восстановленных фолатов, в частности 5-метилтетрагидрофолата или фолиновой кислоты.

Несмотря на то, что пример 1 страдал и продолжает страдать от симптомов, связанных с возникновением дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, проявления у примера 1 были в меньшей степени, чем у примера 2. Пример 2 страдал и продолжает страдать от симптомов дефицита фолатов в спинномозговой жидкости в большей степени, чем пример 1.

Приблизительно через пять лет и три месяца после рождения первый раз наблюдали уровни фолатов в спинномозговой жидкости у примера 2. Пример 1 тестировали на предмет дефицита фолатов в спинномозговой жидкости приблизительно через четыре месяца после тестирования примера 2. Пример 1 демонстрировал нормальные уровни фолатов в спинномозговой жидкости, что согласуется с дополнительной поддержкой витамином В₁₂, которую пример 1 получал после рождения (и полученным гематологическим ответом), и меньшую степень симптомов, связанных с возникновением дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, от которых страдал пример 1. Исследования показали, что чем раньше устраняют анемию, связанные с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости, тем лучше индивидуум, на которого оказано отрицательное влияние, может преодолевать более отдаленные последствия связанного дефицита фолатов. Несмотря на результаты тестирования дефицита фолатов в спинномозговой жидкости примера 1, пример 1 по-прежнему имеет необратимое неврологическое повреждение, полученное в результате дефицита фолатов в спинномозговой жидкости при рождении, что демонстрирует необходимость в способах и композициях согласно настоящему изобретению.

Пример 2 демонстрировал уровни фолатов в спинномозговой жидкости ниже нормальных, что согласуется с отсутствием у примера 2 гематологического ответа после рождения, обусловленным меньшей добавкой витамина В₁₂ у примера 2, и более высокую степень симптомов, связанных с дефицитом фолатов в спинномозговой жидкости, от которых страдал пример 2. После диагностирования примера 2, примеру 2 назначали 5-метилтетрагидрофолат в форме фолиновой кислоты (5 мг дважды в сутки). В течение приблизительно четырех месяцев уровни фолатов в спинномозговой жидкости у примера 2 возрастали с 32L (предпочтительный диапазон 40-128) до приблизительно 88 (середина указанного диапазона). Таким образом, через четыре месяца лечения пример 2 достигал нормальных уровней фолатов в спинномозговой жидкости, тогда как пример 2 не мог достичь указанных нормальных уровней в течение первых пяти лет жизни примера 2 даже при получении поливитаминов с фолиевой кислотой и витамином В₁₂. Таким образом, восстановленные фолаты имеют критическое значение.

После лечения 5-метилтетрагидрофолатом пример 2 демонстрировал улучшение физических, поведенческих и социальных навыков.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения дефицита фолатов в спинномозговой жидкости, содержащая (а) лекарственное средство, стимулирующее щитовидную железу, выбранное из левотироксина, левотироксина натрия, лиотиронина натрия, лиотрикса, тироксина и трийодтиронина; и (б) 5-метилтетрагидрофолиевую кислоту или 6-(R,S)-5-метилтетрагидрофолат.

2. Композиция по п.1 дополнительно включающая витамин В₁₂.

3. Композиция по п.2, где витамин В₁₂ представляет собой метилкобаламин.

