



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59748 (13) A

(51) 7 A61K31/19, A61K31/355, A61K31/70

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ОЛІГОЗОСПЕРМІЇ

1

2

(21) 20021210033

(22) 12 12 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Бондаренко Володимир Олександрович, Караченцев Юрій Іванович, Демченко Олександр Миколайович, Бурма Тетяна Юхимівна

(73) ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування олігозооспермії шляхом застосування лікарських засобів, який відрізняється тим, що попередньо визначають концентрацію лимонної кислоти в еякуляті та рівень тестостерону в крові і при концентрації лимонної кислоти менше ніж 20ммоль/л та рівні тестостерону більше ніж 12ммоль/л призначають комплексно рибоксин, вітамін Е і оротат калію в терапевтичних дозах протягом одного місяця

Винахід відноситься до медицини, а саме, до андрології, і може знайти широке використання в лікувальних закладах, які займаються терапією гіпофертильності у чоловіків, зокрема олігозооспермії (ОЗС).

В літературі відомі різні медикаментозні методи лікування ідіопатичної ОЗС у чоловіків. До таких методів належить використання гонадотропнів [1], антиестрогенів, таких як кломіфен-цитрат і тамоксифен [2-4], пероральних андрогенів - тестостерону та тестостерону ундеканоату [5,6]. Вищевказані методи призначаються з метою підвищення насиченості організму гонадотропними гормонами та андрогенами, але не враховують форми ОЗС, які обумовлені зниженою реалізацією дії ендогенного тестостерону.

Відомі способи лікування ОЗС за допомогою рибоксину [7] та вітамінів, зокрема вітаміну Є [3, 8], який є синергістом тестостерону [9].

Однак, ці лікарські засоби призначаються імперично, не враховуючи чутливості організму до дії чоловічого статевого гормону.

Задача винаходу - розробка ефективного способу лікування ідіопатичної ОЗС, яка обумовлена зниженою реалізацією дії ендогенного тестостерону.

Ця задача вирішується тим, що у неплідних чоловіків попередньо визначають концентрацію лимонної кислоти в еякуляті та рівень тестостерону в сироватці крові і при зниженій концентрації лимонної кислоти та при нормальному рівні тестостерону призначають комплексно рибоксин, вітамін С (токоферолу ацетат) та оротат калію у тера-

певтичних дозах протягом одного місяця.

Рибоксин, вітамін Є та оротат калію призначали в дозах 800мг, 200мг та 1000мг на добу відповідно. При цьому встановлено, що збільшення кількості сперматозоїдів в сім'яній рідині відмічається в тих випадках, коли концентрація лимонної кислоти в еякуляті менше ніж 20ммоль/л, а рівень тестостерону в сироватці крові більше ніж 12нмоль/л, що свідчить про ппорезалізацію дії тестостерону.

В осіб з показниками концентрації лимонної кислоти та рівня тестостерону в межах норми (більше ніж 20ммоль/л та 12нмоль/л відповідно), а також при знижених показниках лимонної кислоти в сім'яній рідині та тестостерону в крові, при лікуванні вищевказаним комплексом препаратів стимуляція сперматогенезу не наставала.

Технічний результат підвищення ефективності лікування окремих форм ідіопатичної олігозооспермії за рахунок посилення реалізації дії ендогенного тестостерону.

В клініці обстежено 27 чоловіків у віці 23-36 років, у яких була встановлена ідіопатична ОЗС. У цих хворих до та після лікування вивчали показники спермограм і концентрацію лимонної кислоти в еякуляті за загальновідомими методиками [10], а також рівні тестостерону в сироватці крові імуноферментним методом.

Хворі були розподілені на три групи.

1 група - зі зниженою концентрацією лимонної кислоти в еякуляті і нормальним рівнем тестостерону в сироватці крові (10 осіб),

2 група - з нормальними показниками концентрації лимонної кислоти в еякуляті та рівня тестос-

(13) A

(11) 59748

(19) UA

терону в крові (8 осіб),

3 група - зі зниженими показниками концентрації лимонної кислоти в сім'яній рідині та рівня тестостерону в крові (9 осіб)

Всім обстеженим призначали протягом одного місяця рибоксин по 200мг три рази на добу, вітамін Є по 100мг та оротат калію по 500мг два рази на добу

Характер змін кількості сперматозоїдів в еякуляті, їх рухливості, концентрації лимонної кислоти в сім'яній рідині та рівня тестостерону в крові представлено в таблиці

Контрольні показники були отримані при обстеженні 14 практично здорових чоловіків того ж віку

Аналіз даних таблиці показав, що найбільш суттєве зростання кількості сперматозоїдів в 1мл еякуляту відмічається у осіб 1-ї групи, у яких визначено зниження концентрації андрогензалежного показника еякуляту - лимонної кислоти [10] менше ніж нижня межа норми (20ммоль/л), а рівень тестостерону в крові був більше ніж 12нмоль/л, що свідчить про нормальну продукцію тестостерону сім'яниками та зниження його реалізації дії на передміхурову запозу. При цьому відбувалося вірогідне збільшення концентрації лимонної кислоти та її нормалізація в сім'яній рідині при відсутності змін рівня тестостерону в крові. Це свідчить про посилення реалізації дії ендогенного тестостерону. В цій групі були також позитивні зрушення відносно посилення рухливості сперматозоїдів, а саме, - вірогідне зростання та нормалізація активно рухомих форм сперматозоїдів

У чоловіків 2-ї групи кількість сперматозоїдів після лікування не зростала. Лишались у них незмінні й величини концентрації лимонної кислоти та рівня тестостерону

У хворих 3-ї групи також не відбувалось позитивних зрушень параметрів спермограм (кількість сперматозоїдів та їх рухливість не змінювались). У них відмічалось вірогідне зростання концентрації лимонної кислоти в еякуляті, але була відсутня її нормалізація. При цьому рівень тестостерону в сироватці крові не змінювався

Таким чином, розроблений нами спосіб лікування олігозооспермії збільшує кількість сперматозоїдів в еякуляті тільки у тих хворих, у яких концентрація лимонної кислоти в сім'яній рідині знижена, а рівень тестостерону в сироватці крові більше ніж 12нмоль/л відповідає нормі, що дозволяє диференційовано використовувати вищезначену терапію

Приклад 1 Хворий В, 24 роки. Історія хвороби № 82315. У шлюбі 2 роки. Має регулярні статеві стосунки з дружиною, яка практично здорова. Вагітностей у дружини не було. При андрологічному обстеженні будь-яких посттравматичних та запальних уражень статевих органів не відмічається. Варикоцеле відсутнє. Сперматологічне обстеження після 5-ти денної абстиненції показало об'єм еякуляту 2,0мл, кількість сперматозоїдів в 1мл еякуляту 18млн, кількість всього рухомих форм 40%, активно рухомих форм 15%, патологічно змінених форм 37%. Концентрація лимонної кислоти в сім'яній рідині 14,2ммоль/л. Рівень тестостерону в сироватці крові 15,3нмоль/л. Встановлено діаг-

ноз ідіопатична олігозооспермія

Призначено курс лікування рибоксин 200мг 3 рази на добу, вітамін Є 100мг 2 рази на добу та оротат калію 500мг 2 рази на добу протягом місяця

Через 6міс лікування після 5-ти денної сексуальної абстиненції сперматологічне та біохімічне обстеження показало об'єм еякуляту 4мл, кількість сперматозоїдів в 1мл його зросла до 34млн, всього рухомих форм стало 50%, активно рухомих 29%, патологічно змінених форм 23%. Концентрація лимонної кислоти в сім'яній рідині збільшилась до 21,7ммоль/л. Рівень тестостерону в крові практично не змінився і став 15,8нмоль/л

Така суттєва динаміка кількості сперматозоїдів в еякуляті обумовлена не зростанням рівня тестостерону, який і до терапії був достатній, а посиленням його реалізації, про що свідчить значне підвищення до нормального рівня концентрації лимонної кислоти в сім'яній рідині

Приклад 2 Хворий О, 30 років. Історія хвороби № 83074. У шлюбі 4 роки. Дружина не має будь-яких пнекологічних захворювань. Вагітностей у шлюбі не було. На період обстеження у хворого простатиту, орхоепідидиміту, пілопонадних станів та варикоцеле не відмічається

Після 5-ти денної сексуальної абстиненції в анамнезі сім'яної рідини було встановлено об'єм еякуляту 3,4мл, кількість сперматозоїдів в 1мл 17млн, всього рухомих форм 34%, активно рухомих форм 11%, патологічно змінених форм 53%, концентрація лимонної кислоти в еякуляті 21,3ммоль/л, рівень тестостерону в сироватці крові 17,8нмоль/л. Встановлено діагноз ідіопатична олігозооспермія

Хворому призначена вищевказана терапія на протязі одного місяця, як у прикладі 1

Повторне сперматологічне обстеження після лікування встановило такі сперматологічні показники: об'єм еякуляту 3,5мл, кількість сперматозоїдів в 1мл 18млн, всього рухомих форм стало 50%, активно рухомих 17%, патологічно змінених форм 39%. Концентрація лимонної кислоти в сім'яній рідині майже не змінилась і склала 21,5ммоль/л. Рівень тестостерону в сироватці крові збільшився тільки до 18,4нмоль/л, тобто також практично не змінився

Відсутність динаміки змін кількості сперматозоїдів у сім'яній рідині свідчить, що дана терапія у випадках нормальної продукції і реалізації дії ендогенного тестостерону (концентрація лимонної кислоти в еякуляті більше ніж 20ммоль/л) не призводить до стимуляції процесу сперматогенезу

Приклад 3 Хворий М, 26 років. Історія хвороби № 83090. У шлюбі 2 роки. Дружина має регулярний менструальний цикл, при обстеженні у пнеколога будь-яких запальних та обтураційних процесів у геніталіях не встановлено

У хворого статеві органи відповідають нормі. На період обстеження запальних та травматичних їх уражень не встановлено. Варикоцеле відсутнє. В анамнезі сім'яної рідини кількість еякуляту 2,0мл, кількість сперматозоїдів в 1мл 17млн, загально рухомих форм 41%, активно рухомих 23,5%, патологічно змінених форм 47%. Концентрація лимонної кислоти в еякуляті 13,5ммоль/л. Рівень

тестостерону в сироватці крові 8,5нмоль/л. Встановлено діагноз ідіопатична олігозооспермія.

Призначено курс лікування по вищеприведеній схемі.

Через 1міс після лікування сперматологічне обстеження показало об'єм еякуляту 2,0мл, кількість сперматозоїдів в 1мл 18млн, всього рухомих форм 44%, активно рухомих форм 33%, патологіч-

но змінених форм 41%. Концентрація лимонної кислоти в сім'яній рідині 15,1ммоль/л і рівень тестостерону в сироватці крові 9нмоль/л дещо зросли, але не відмічалась їх нормалізація.

Відсутність позитивних зрушень в кількості сперматозоїдів свідчить, що гіпоандрогенні варіанти олігозооспермії не підлягають терапії за приведеною вище методикою.

Таблиця

Динаміка показників еякуляту та рівня тестостерону в сироватці крові під впливом терапії (х±Sx)

| Досліджені показники                   | Групи спостережень |          |          |                     |                    |                    | Норми відповідно даних ВО-ОЗ та контролю |
|--|--------------------|----------|----------|---------------------|--------------------|--------------------|--|
|  | До терапії         |          |          | Після терапії       |                    |                    |  |
|  | 1 група            | 2 група  | 3 група  | 1 група             | 2 група            | 3 група            |  |
| Об'єм еякуляту                         | 3,8±0,5            | 3,4±0,5  | 2,6±0,3  | 4,1±0,5<br>P>0,05   | 3,5±0,4<br>P>0,05  | 2,7±0,3<br>P>0,05  | >2,0                                     |
| Кількість сперматозоїдів в1мл, млн     | 14,1±1,7           | 10,1±1,6 | 10,2±1,9 | 27,6±2,9<br>P<0,001 | 12,9±1,6<br>P>0,05 | 11,9±1,9<br>P>0,05 | >20                                      |
| Всього рухомих форм категорії А+В, %   | 43,3±7,0           | 32,8±6,3 | 33,1±4,8 | 56,4±3,2<br>P>0,05  | 41,0±3,7<br>P>0,05 | 40,2±8,0<br>P>0,05 | >50                                      |
| Активно рухомих форм, %                | 18,6±6,2           | 11,6±4,0 | 8,9±3,6  | 34,5±3,6<br>P<0,05  | 17,9±2,3<br>P>0,05 | 13,6±4,0<br>P>0,05 | >25                                      |
| Патологічно змінених форм, %           | 42,6±5,4           | 41,5±4,0 | 47,0±3,2 | 30,0±1,8<br>P<0,05  | 34,8±3,3<br>P>0,05 | 42,8±2,8<br>P>0,05 | <50                                      |
| Концентрація лимонної кислоти, ммоль/л | 14,8±0,7           | 22,4±0,7 | 12,0±0,6 | 21,9±0,6<br>P<0,001 | 23,1±0,6<br>P>0,05 | 14,4±0,9<br>P<0,05 | 24,0±0,9                                 |
| Рівень тестостерону, нмоль/л           | 17,0±0,9           | 17,8±1,6 | 7,7±0,3  | 17,5±0,8<br>P>0,05  | 18,4±1,5<br>P>0,05 | 8,6±0,4<br>P>0,05  | 19,5±1,3                                 |

#### Література

1 Горпинченко И.И. Основные направления в использовании гона-дотропинов для лечения мужского бесплодия // Здоровье мужчины -2002 -№ 1 -С 77-80

2 Busch H.H., Haas J., Purstner P. Ergebnisse niedrig-dosierter Therapie mit Clomiphenzitrat bei oligozoospermie // Andrologia - Vol 18, N 6 -P 561-566

3 Бесплодие в супружестве / Под ред. И.Ф. Юнды - К. Здоров'я, 1990 -463 с

4 Treatment of idiopathic and postvaricocele-tomy oligozoospermia with oral tamoxifen citrat / Kadioglu T.C., Korsal I.T., Tine M. et al // BJU Int - 1999/-Vol 83, N6 -P 646-648

5 Тер-Аванесов Г.В., Фанченко Н.Д., Валика Ю.Д. Гормонотерапия мужского бесплодия // Акушерство и гинекология - 1997 - № 3 -С 31-33

6 Руководство по охране репродуктивного

здоровья / Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. - М. Триада-Х, 2001 - С 442-467

7 Пат. 2089188 RU, МПК 6 А 61К 35/48. Способ лечения мужского секреторного бесплодия / Божедомов В.А., Билич Г.Л., Сухих А.Т. (RU) - № 94026024/14, Заяв. 13.07.1994, Опубл. 10.09.1997, www.tips.ru

8 Горпинченко И.И. Лечение мужского бесплодия // Сексология и андрология / Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко - К. Абрис, 1997 -С 754-757

9 Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма. Метод, рекомендации / М-во здравоохранения Украины, Сост. Демченко А.Н. - Харьков, 2000 - 16 с

10 Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин // Руководство по андрологии / Под ред. О.Л. Тиктинского - Л. Медицина, 1990 -С 297-335