



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71335 (13) A
(51) 7 A61K35/78, A61K31/195МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДОРΟΣЛИХ ХВОРИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ ЕПІДЕМІЧНОГО ПАРОТИТУ

1

2

(21) 20031212115

(22) 23.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова Ірина Володимирівна

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова Ірина Володимирівна

(57) 1. Спосіб лікування дорослих хворих з тяжким перебігом епідемічного паротиту, що включає вве-

дення детоксикуючих препаратів амізону і протефлазиду, який **відрізняється** тим, що додатково хворим вводять глутаргін.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що глутаргін вводять у вигляді 4% розчину внутрішньовенно 2 рази на день по 20-30 мл, протягом 3-5 діб до зменшення явищ інтоксикації та покращення стану хворого, та потім усередину по 0,5 г 3 рази на добу протягом 5-7 діб поспіль.

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до способів лікування інфекційних хвороб.

Актуальність предмету винаходу пов'язана з високим рівнем захворюваності у сучасних умовах на епідемічний паротит (ЕП) у сучасних умовах у зв'язку з дефектами проведення щеплень, нерідким розвитком у підлітків та юнаків ускладнень з боку статевих залоз та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування тяжких форм ЕП. Тому розробка раціонального способу лікування тяжкої форми ЕП у дорослих є важливим для клінічної практики.

Існує спосіб лікування дорослих хворих з тяжким перебігом ЕП шляхом введення поряд з детоксикуючою терапією протизапального препарату амізону (Амизон: применение нового украинского препарата в лечении профилактики инфекционных болезней: - Методич. рекомендацій для практических врачей. Под ред. А.Ф.Фролова и В.М.Фролова. - Киев, 2000. - С.23-25).

Але при використанні цього способу спостерігається підвищення частоти розвитку ускладнень тяжкої форми ЕП. Том цей спосіб був удосконалений шляхом додаткового введення таким хворим препарату з противірусною активністю протефлазиду (Деклараційний патент №57367А МПК⁷ А61К35/78 - Україна. - Спосіб лікування тяжкої форми епідемічного паротиту у дорослих. - Опубл. 16.06.2003. Бюл.№6).

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих, і тому обраний в якості прототипу. Він забезпечує позитивний ефект лікування. Однак при цьому способі лікування у частини хворих має місце три-

валий перебіг хвороби та розвиток ускладнень, що в патогенетичному плані пов'язано з недостатньою імуномодуючою дією протефлазиду. Тому потрібно подальше удосконалення існуючого способу лікування дорослих хворих з тяжким перебігом ЕП.

Задачею винаходу було підвищення ефективності та скорочення термінів лікування тяжкої форми ЕП у дорослих шляхом додаткового введення хворим нового вітчизняного препарату глутаргін.

Глутаргін - новий препарат українського виробництва, що є дипептидом, який складається з двох амінокислот - глутамінової кислоти та аргініну, що наближає його до тимогену. Препарат володіє детоксикуючою, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та імуномодуючою дією.

Наша пропозиція до введення хворим з тяжким перебігом форму ЕП комбінації протефлазиду та глутаргін базується на вперше встановленій авторами заявки закономірності, що була виявлена в експерименті, а потім підтверджена в клінічній практиці відносно взаємно потенціюючого ефекту протефлазиду та глутаргін у плані противірусної та імуномодуючої дії обох препаратів. Нами було вперше встановлено, що при сумісному введенні протефлазиду та глутаргін дорослим хворим з тяжким перебігом ЕП відмічається суттєве посилення противірусної та імуномодуючої дії обох препаратів, а в патогенетичному плані у хворих прискорювалася нормалізація імунологічних показників. Показово, що використання запропонованого способу сприяє суттєвому зменшенню кількості ускладнень та прискорення одужання хворих на ЕП.

(13) A

(11) 71335

(19) UA

Заявлений спосіб використовують таким чином. Хворим дорослим з діагнозом тяжкої форми ЕП призначають введення детоксикуючої терапії, амізону і протезлазиду та додатково глутаргін у вигляді 4% розчину внутрішньовенно 2 рази на день по 20-30мл, протягом 3-5 діб до зменшення явищ інтоксикації та покращення стану хворого, та потім усередину по 0,5г 3 рази на добу протягом 5-7 діб поспіль.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих дорослих хворих з тяжким перебігом ЕП, віком від 17 до 35 років - основна, що включала 35 осіб (25 чоловіків та 10 жінок) і група зіставлення з 30 осіб (21 чоловік та 9 жінок). Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю хворих та строком госпіталізації. Хворі основної групи отримували лікування згідно до заявленого способу, хворі групи зіставлення лікувалися за допомогою існуючого способу, тобто

отримували лише детоксикуючу терапію та глутаргін.

При проведенні імунологічного обстеження встановлено, що в обох групах у хворих, що були під наглядом, відмічалася типова клінічна картина ЕП, яка характеризувалася наявністю загальних симптомів інфекційного токсикозу (пропасниці, загальна слабкість, нездужання, головний біль, зникнення апетиту) та локальної симптоматики паротиту, а саме збільшення навколо вушних слинних залоз (переважно з обох боків) та їхню болісність. У всіх обстежених хворих був тяжкий перебіг ЕП. Проведення динамічного спостереження дозволило встановити, що використання запропонованого способу лікування дорослих хворих з тяжким перебігом ЕП сприяє позитивному впливу на клінічні ознаки захворювання (таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив заявленого та існуючого способів лікування на клінічний перебіг тяжкого ЕП ($M \pm m$)

Клінічні показники	Заявлений спосіб (n=35)	Існуючий спосіб (n=30)	P
Тривалість збереження (діб):			
- пропасниці	5,5±0,25	8,8±0,3	<0,05
- загальної слабкості	5,8±0,22	9,6±0,25	<0,05
- нездужання	5,9±0,3	10,2±0,35	<0,05
- головного болю	5,6±0,3	10,0±0,4	<0,05
- зниження апетиту	5,7±0,25	9,7±0,3	<0,05
- збільшення білявушних слинних залоз	7,8±0,35	14,1±0,38	<0,01
- болісність збільшених білявушних слинних залоз при пальпації	5,5±0,3	9,1±0,35	<0,05
частота розвитку ускладнень (абс. і %)			
- панкреатиту	$\frac{1}{3,3 \pm 1}$	$\frac{4}{14,3 \pm 2,5}$	<0,05
- орхіту (серед чоловіків)	$\frac{1}{5 \pm 1,5}$	$\frac{3}{15,8 \pm 3}$	>0,05

Примітка: в чисельнику - абсолютні значення, в знаменнику - відносні (у %).

Дійсно, у хворих на ЕП основної групи, яка лікувалася згідно до запропонованого способу, відмічалася скорочення тривалості місцевих симптомів паротиту, а саме пропасниці - у середньому на 3,3±0,12 діб, загальної слабкості - на 3,8±0,15 доби, нездужання - на 4,4±0,2 доби, зниження апетиту - на 4,0±0,2 доби ($P < 0,05$). Встановлено також, що частота розвитку ускладнень у обмежених хворих на ЕП основної групи скорочувалася відносно групи спів становлення в 3,6 рази, в тому числі панкреатиту - в 4,3 рази і орхіту - в 3,2 рази (таблиця 1). Отже, використання заявленого способу

лікування тяжкої форми ЕП обумовлює прискорення одужання хворих та зменшення частоти розвитку ускладнень, у зв'язку з чим скорочується загальна тривалість лікування хворих у середньому на 6,6±0,2 ліжко-дня ($P < 0,01$).

При імунологічному обстеженні було встановлено, що до початку лікування в обох групах відмічалася однотипові зміни імунологічних показників. А саме Т-лімфопенії (зниження кількості СВЗ⁺-лімфоцитів), суттєве зменшення кількості Т-хелперів (CD4⁺) та імуnoreгуляторного показника РБТЛ з ФГА (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив заявленого та існуючого способів лікування на деякі імунологічні показники в обстежених хворих на ЕП ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Заявлений спосіб (n=35)	Існуючий спосіб (n=30)	P
CD3 ⁺ , %	69,5±2,1	$46,5 \pm 1,6$	$46,8 \pm 1,7$	<0,1
		$66,2 \pm 1,1$	$51,3 \pm 1,3$	>0,01
CD4 ⁺ , %	45,5±1,6	$28,6 \pm 0,9$	$28,9 \pm 1,0$	<0,1
		$44,3 \pm 0,8$	$35,5 \pm 0,9$	>0,01
CD8 ⁺ , %	23,1±1,2	$19,2 \pm 1,0$	$19,3 \pm 1,1$	<0,1
		$22,1 \pm 1,1$	$19,9 \pm 0,9$	>0,05
CD4/CD8	1,97±0,03	$1,49 \pm 0,03$	$1,5 \pm 0,03$	<0,1
		$2,00 \pm 0,04$	$1,78 \pm 0,02$	>0,5
РБТЛ, %	62,2±2,2	$38,4 \pm 1,6$	$38,2 \pm 1,7$	<0,1
		$57,3 \pm 1,9$	$45,2 \pm 1,6$	>0,5

Примітка: в чисельнику показники до початку лікування, в знаменнику після його завершення.

Після завершення курсу лікування відповідно до заявленого способу в основній групі хворих відмічалася суттєве покращення імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості Т-хелперів та коефіцієнту CD4/CD8 (Th/Ts), суттєве підвищення показника РБТЛ с ФГА. У групі зіставлення, яка отримувала лікування згідно до існуючого способу-прототипу, позитивні зміни імунологічних показників були суттєво меншими: у хворих цієї групи після закінчення курсу лікування зберігалася Т-лімфопенія, зниження кількості CD4⁺-клітин та показника РБТЛ (таблиця 2).

Отже, проведені імунологічні дослідження свідчать, що заявлений спосіб лікування позитивно впливає на імунологічні показники у хворих на ЕП, тобто запропонований спосіб патогенетично обґрунтований і доцільний для клінічного використання. Нами не було відмічено ніяких побічних ефектів від призначення протекфлазиду та глутаргину; вказані препарати хворі переносили добре, алергічні реакції були відсутні.

Таким чином, заявлений спосіб лікування дорослих хворих з тяжким перебігом ЕП є патогенетично обґрунтованим, ефективним, має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу і тому може бути рекомендований для використання в клінічній практиці. Економічний ефект від використання заявленого способу складає біля 186 гривень на 1 хворого. Усі препарати, які використовуються у заявленому способі - вітчизняного виробництва, є в достатній кількості в аптечній мережі України, доступні за ціною.

Приводимо приклади конкретного використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Р., 22 років, медсестра, захворіла гостро, раптово, коли підвищилася температура тіла до 39,9°C, з'явилася загальна слабкість, нездужання, знизився апетит. На другий день температура тіла досягла 40,6°C, з'явилася припухлість та болісність обох навколоушних слинних залоз. Крім того скаржилася на головний біль, відсутність апетиту, поганий сон, загальна слабкість, нездужання. В анамнезі - контакт з хворими на ЕП у інфекційному стаціонарі за 2 тижні до початку захворювання. При огляді: загальний стан тяжкий. Температура тіла 40,2°C. Відмічається збільшення та болісність навколоушних слинних залоз з обох боків. Позитивні синдроми Філатова та Мурсу. АТ 100/60мм рт.ст. Пульс 120уд/хв., ритмічний, задовільних якостей. Встановлений діагноз: "ЕП, тяжка форма, типовий перебіг". У подальшому діагноз підтверджений серологічно підвищенням титрів специфічних антитіл в парних сироватках у 4 рази.

Призначено лікування згідно до заявленого способу, а саме детоксуюча терапія (внутрішньовенне введення 5% розчину глюкози 500мл та 5% розчину аскорбінової кислоти - 10мл, реокіліглюкіну - 400мл), амізон усередину по 0,5г 3 рази на день після прийому їжі протягом 6 діб поспіль, протекфлазид усередину по 8 крапель тричі на добу протягом 12 діб поспіль та додатково - глутаргін у вигляді 4% розчину внутрішньовенне 2 рази на день по 20мл, протягом 3 діб, та потім усередину по 0,5г 3 рази на добу протягом 5 діб поспіль.

Клінічний нагляд за хворою дозволив встановити, що під впливом заявленого способу лікування самопочуття та загальний стан хворої суттєво покращився, знизилася температура тіла, зменшилася вираженість інших симптомів інтоксикації. Тривалість пропасниці склала 4 доби, збереження загальної слабкості та нездужання - 5 діб, головно-

го болю та зниження апетиту - 6 діб. Болісність білявушних слинних залоз зберігалася також протягом 6 діб, збільшення цих залоз - 8 діб. У цілому наприкінці першого тижня лікування хворої її загальний стан та самопочуття були задовільними. Ускладнення патологічного процесу були відсутні.

Імунологічне обстеження хворої Р. до початку лікування дозволило відмітити зниження Т-лімфопенії (47% СРЗ⁺-клітин), зниження кількості Т-хелперів (29% CD4⁺-лімфоцитів), а також імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (1,52), а також показника РБТЛ з ФГА (39%). Повторне обстеження після завершення курсу лікування та одужання хворої дозволило встановити підвищення кількості CD3⁺-клітин до 65%, CD4⁺-до 44%, коефіцієнту CD4/CD8 - до 2,1, тобто повної його нормалізації. Показники РБТЛ підвищилися після завершення лікування до 57%.

Диспансєрний нагляд протягом 1 року після випуску із стаціонару дозволив встановити ефективність запропонованого способу лікування, відсутність ускладнень та повне одужання хворої Р.

Приклад 2.

Хворий К., 20 років, військовослужбовець строкової служби. За 2 тижні до захворювання у частині був випадок епідемічного паротиту у солдата. Захворів гостро, раптово. Відмічалася підвищилася температура тіла до 39,8°C, загальна слабкість, нездужання, головний біль, ломота у всьому тілі. На другий день хвороби з'явилося збільшення та болісність обох білявушних слинних залоз обох боків, температура тіла підвищилася до 40,5°C. при огляді: загальний стан хворого тяжкий. Скаржився на значну слабкість, на головний біль, відсутність апетиту, нездужання. Відмічається суттєве збільшення та чутливість при пальпації білявушних слинних залоз з обох боків. АТ 100/50мм рт.ст. Пульс 120уд/хв., задовільних якостей. Відмічається позитивні синдроми Філатова та Мурсу. Встановлений діагноз: "ЕП, тяжка форма, типовий перебіг". У подальшому діагноз підтверджений серологічним підвищеним титрів специфічних антитіл у парних сироватках у 4 рази.

Призначено лікування згідно до запропонованого способу, а саме детоксикуюча терапія (внут-

рішньовенне крапельне введення 5% розчину глюкози - 500мл та 5% розчину аскорбінової кислоти - 20мл, реколіглюкіну - 400мл), амізон по 0,5г 3 рази на день усередину після прийому їжі протягом 7 днів поспіль, протекфлазид по 10 крапель усередину тричі на добу протягом 14 діб поспіль, та додатково глутаргін у вигляді 4% розчину внутрішньовенне 2 рази на день по 30мл, протягом 5 діб, та потім усередину по 0,5г 3 рази на добу протягом 7 діб поспіль.

Під впливом призначеного лікування самопочуття та загальний стан хворої поступово поліпшилися. Тривалість збереження пропасниці склала 6 діб, збереження загальної слабкості, нездужання, головного болю та зниження апетиту - також 6 діб. Збільшення білявушних слинних залоз зберігалася 8 діб, їхня болісність при пальпації - 6 діб. До початку другого тижня лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися і в цілому були задовільними; ускладнень не відмічено. Імунограма хворого К. до початку лікування характеризувалася Т-лімфопенією (47%), суттєвим зниженням кількості Т-хелперів (27% CD4⁺-лімфоцитів) та коефіцієнту CD4/CD8 (1,35), показника РБТЛ з ФГА (39%).

Повторне імунологічне обстеження після завершення курсу лікування та одужання хворого дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку імунологічних показників, саме ліквідацію Т-лімфопенії (CD3⁺-65%), збільшення кількості Т-хелперів (CD4⁺- до 45%), нормалізацію імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,05), а також показника РБТЛ (59%).

Проведення диспансєрного нагляду протягом 1 року дозволило встановити відсутність ускладнень та повне одужання хворого К.

Таким чином, заявлений спосіб лікування дорослих хворих з тяжким перебігом ЕП має суттєві переваги щодо існуючого способу - прототипу. Заявлений спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню одужання хворих та зменшенню частоти розвитку ускладнень. Тому він може бути рекомендований для використання в умовах лікувально-профілактичних закладів, поперед всього - інфекційних відділень та лікарень.