



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57372 (13) A

(51) 7 A61K35/78

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

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАРОТИТНИХ ОРХІТІВ

1

2

(21) 2002097294

(22) 09 09 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Шаповалова
Ірина Олександрівна, Лоскутова Ірина Володи-
мирівна, Терьошин Вадим Олександрович(73) Фролов Валерій Митрофанович, Шаповалова
Ірина Олександрівна, Лоскутова Ірина Володи-

мирівна, Терьошин Вадим Олександрович

(57) Спосіб лікування паротитних орхітів, що вклю-
чає введення преднізолону або інших кортикосте-
роїдів, ербісолу та місцеві аплікації мазі "Мефе-
нат" на шкіру мошонки, який відрізняється тим,
що додатково хворим вводять новий вітчизняний
препарат рослинного походження протекфлазид
усередину по 8-10 крапель 3 рази на добу протя-
гом 7-14 діб поспіль

Винахід відноситься до галузі медицини, а са-
ме до способів лікування інфекційних хвороб

Актуальність проблеми винаходу пов'язана зі
значною розповсюдженістю епідемічного паротиту
(ЕП) в сучасних умовах у зв'язку з дефектами ще-
плень, при цьому у підлітків та юнаків, молодого,
найбільш працездатного віку, нерідко зустрічаєть-
ся таке ускладнення, як паротитні орхіти (ПО), що
може обумовлювати розвиток вторинного безплід-
дя

Існує спосіб лікування ПО шляхом введення
хворим кортикостероїдів, наприклад преднізолону
в дозах 20 - 40мг на добу протягом 5 - 7 діб по-
спіль (Постовий В.А. Детские капельные инфекции
у взрослых — Л. Медицина, 1982 — С. 142 -
144)

Однак клінічний досвід показує, що у частини
хворих на ПО цей спосіб недостатньо ефективний
та не забезпечує профілактику розвитку атрофії
яєчка, виникає у 40 - 50% перехворівши на ПО

Тому було запропоновано для підвищення
ефективності лікування ПО крім преднізолону в
дозі 30мг на добу протягом 5 - 7 діб поспіль, вво-
дити хворому на ПО також діетилstilbестрол по
5мг на добу протягом 10 діб (Казанцев А.П., Мат-
ковский В.С. Справочник по инфекционным бо-
лезням — М. Медицина, 1990 — 3-е изд — С.
146)

Однак потім було встановлено, що введення
преднізолону в дозі 30мг з подальшим зниженням
по 5мг на добу у частини хворих на ПО було недо-
статньо ефективним. Крім того за останні роки
також встановлено, що діетилstilbестрол нерід-
ко викликає побічні ефекти, а саме зниження ста-

тевої функції, зменшення розміру яєчок та інш., у
зв'язку з чим в теперішній час його використання у
чоловіків молодого віку має суворі обмеження
(див. Машковский М.Д. Лекарственные средства
— 14-е изд — Т.2 — М. Новая Волна, 2000 —
С. 43 - 44)

З метою підвищення ефективності лікування
ПО було запропоновано підвищити дозу преднізо-
лону до 40 - 60мг на першу добу лікування з пода-
льшим щоденним зниженням добової дози на 5мг
від 5 до 7 діб поспіль або вводити інші кортикосте-
роїди в еквівалентних дозах (Руководство по ин-
фекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина
— СПб. Фолиант, 2000 — С. 421)

Однак клінічний досвід дозволив встановити,
що використання лише кортикостероїдів не завжди
запобігає розвитку атрофії яєчка. При тривалих
термінах диспансерного обстеження було відміче-
но, що у частини хворих на ПО через 5 - 6 років та
більш все ж таки виникає атрофія яєчка на вто-
ринне безпліддя, особливо при двобічному ура-
женні яєчок

Тому був запропонований спосіб лікування
ПО, при якому додатково до кортикостероїдів вво-
дять вітчизняний імуноактивний препарат ербісол
по 2мл 1 - 2 рази на добу протягом 7 - 10 діб, а
місцево на шкіру мошонки - аплікації мазі «Мефе-
нат» 2 - 3 рази на добу протягом 5 - 7 діб поспіль
(Деклараційний патент України № 47284 А МКП / А.
61Р31/00, А. 61 К 35/14 "Спосіб лікування уражень
статевих залоз у чоловіків, хворих на епідемічний
паротит", заявники Фролов В.М., Локутова І.В.,
Шаповалова І.О., Терьошин В.О. — 17 06 2002 —
Бюл. № 6)

(13) A
(11) 57372
(19) UA

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обраний в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься відсутність в складі лікувального комплексу препаратів противірусної дії. Можливо, тому у частини хворих на ПО запальний процес у яечку може набирати тривалий характер, що клінічно виявляється збереженням збільшення та болісності ураженого яечка, а в подальшому - розвитком склерозу паренхіми та атрофії яечка. Тому потрібне подальше удосконалення способу-прототипу.

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування ПО, скорочення його терміну та зменшення частоти несприятливих результатів лікування шляхом додаткового введення хворим на ПО нового українського противірусного препарату рослинного походження протекфлазиду.

Протекфлазид дозволений для клінічного використання в Україні та зареєстрований в якості противірусного препарату системної дії (реєстрац посвідчення №Р 02 01/02777 від 14 02 2001 року). Він виробляється з вітчизняної рослинної сировини, володіє чітко вираженою противірусною та імуномодельюючою дією, а також має адаптогенні властивості. При лікуванні ЕП, у тому числі при ПО цей препарат нами був використаний вперше.

Підставою для пропозиції щодо використання протекфлазиду в комплексній терапії ПО згідно до запропонованого нами способу було вивчення препарату в експериментальних умовах, коли нами було встановлено чітка противірусна активність протекфлазиду, в тому числі при введенні одночасно з кортикостероїдами. Це дуже важлива якість протекфлазиду, оскільки введення хворим кортикостероїдів суттєво послаблює противірусний імунітет та може сприяти розвитку ускладнень та генералізації вірусної інфекції. В умовах клінічного обстеження хворих на ПО нами був виявлений вперше імуномодельюючий ефект протекфлазиду, а саме підвищення клітинних показників імунітету при їхньому вихідному зниженому рівні та зменшення виразності аутоімунних реакцій. Тому використання протекфлазиду при лікуванні ПО патогенетично обгрунтоване і доцільне.

Запропонований спосіб здійснюється таким чином. При встановленні діагнозу ПО як можна раніше хворому призначають введення преднізолону в дозі 40 - 60 мг на добу усередину з подальшим зниженням добової дози щодня на 5 мг, або інші кортикостероїди у відповідних дозах, одночасно ербісол по 2 0мг 1 - 2 рази на добу внутрішньом'язово протягом 7 - 10 діб, місцево аплікації мазі "Мефенат" на шкіру мошонки 2 - 3 рази на добу

протягом 5 - 7 діб та додатково протекфлазид усередину по 8 - 10 крапель 3 рази на добу протягом 7 - 14 діб поспіль, залежно від досягнутого ефекту.

Доза протекфлазиду по 8 крапель 3 рази на добу протягом 7 діб поспіль призначається при середньотяжкому перебізі ПО та ураженні лише однієї залози. При двобічному орхіті, а також при тяжкому або тривалому перебізі ПО протекфлазид призначають по 10 крапель 3 рази на добу протягом 14 діб поспіль.

При розробці запропонованого способу нами було обстежено 2 групи хворих на ПО - основна (40 осіб), які отримували лікування згідно до запропонованого способу та група співставлення (46 осіб), які лікувалися відповідно до способу-прототипу. Всі обстежені були чоловічої статі віком від 17 до 34 років, причому в обох групах переважали чоловіки віком 18 - 23 років, оскільки основні обстеження нами були проведені в період епідемічного спаху ЕП серед військовослужбовців. Обидві групи були рандомізовані за тяжкістю перебігу ПО, характером уражень статевих залоз (однобічні або двобічні орхіти), віком хворих.

Лікування в обох групах починалося як тільки був встановлений діагноз ПО. Поряд з клінічним обстеженням хворі на ПО в обох групах були обстежені також імунологічно - до початку лікування, на 10 - 12-ту добу від початку лікування, а при тяжкому перебізі захворювання - також на 18 - 20 добу від початку захворювання. Отримані результати оброблені математично на персональному комп'ютері Celeron 300A за допомогою стандартних пакетів прикладних програм.

Проведення клінічного обстеження хворих, які були під наглядом, дозволило встановити, що в основній групі, яка лікувалася згідно до запропонованого способу, мало місце прискорення ліквідації як загальнотоксичних, так і місцевих симптомів, які свідчили про наявність патологічного процесу в статевих залозах, а саме загальної слабкості, нездужання, пропасниці, головного болю, дифузних міалгій, збільшення та болісності мошонки. Дійсно, з таблиці 1 видно, що при використанні запропонованого способу лікування тривалість збереження пропасниці скорочувалася в середньому на $1,9 \pm 0,1$ дні, загальної слабкості - на $2,0 \pm 0,2$ дні, нездужання - на $2,6 \pm 0,15$ дні, головного болю - на $2,7 \pm 0,2$ дні, дифузних міалгій - на $3,3 \pm 0,2$ дні, зниження апетиту - на $3,2 \pm 0,2$ дні, набряку мошонки на боці ураженого яечка - $3,9 \pm 0,2$ дні, болісності ураженого яечка при пальпації - на $3,1 \pm 0,2$ дні ($P < 0,05$). Частота тривалого перебігу ПО скорочувалася в основній групі в 3,5 разів відносно групи співставлення ($P < 0,05$).

Таблиця 1

Вплив запропонованого та існуючого способів лікування ПО на клінічні показники ($M \pm m$)

Клінічні показники	Запропонований спосіб (n = 40)	Існуючий спосіб (n = 46)	P
Тривалість збереження (діб)			
- пропасниці	$2,9 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,1$	$< 0,05$
- загальної слабкості	$4,6 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,2$	$< 0,05$

Продовження таблиці 1

Клінічні показники	Запропонований спосіб (n = 40)	Існуючий спосіб (n = 46)	P
Тривалість збереження (д/б)			
- нездужання	$4,2 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,25$	$< 0,05$
- головного болю	$3,1 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,3$	$< 0,05$
- дифузних міалгій	$3,2 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,3$	$< 0,05$
- зниження апетиту	$3,6 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,4$	$< 0,05$
- набряку мошонки	$5,9 \pm 0,25$	$9,8 \pm 0,2$	$< 0,05$
- болісності ураженого яєчка при пальпації	$5,0 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,3$	$< 0,05$
Частота виявлення (абс і %)			
- тривалого перебігу ВГА	$\frac{1}{2,5 \pm 0,5}$	$\frac{4}{8,7 \pm 1,5}$	$< 0,05$

Отже, отримані дані свідчать, що при використанні запропонованого способу відмічається чітко позитивна динаміка в плані клінічного перебігу ПО в обстежених хворих, при цьому скорочується як тривалість збереження загальнотоксичного синдрому, так і місцевих явищ з боку ураженого яєчка, а саме набряку мошонки та болісності ураженого яєчка при пальпації, суттєво скорочується частота тривалого перебігу ПО.

Таким чином, запропонований спосіб має суттєві переваги існуючого способу-прототипу. Оскільки скорочується тривалість лікування, умовний економічний ефект складає біля 120 грн на 1 хворого.

При проведенні імунологічного обстеження

було встановлено, що до початку лікування в обох групах (основній та групі співставлення) імунологічні показники були зміннені однотипово: імунологічні зсуви характеризувалися Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з переважним зменшенням кількості Т-хелперів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, який віддзеркалює співвідношення Т-хелперів та Т-супресорів (Th/Ts), підвищенням кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (11S-19S), що в цілому свідчило про наявність вторинного імунодефіцитного стану (таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив запропонованого та існуючого способів лікування на імунологічні показники у хворих на ПО ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Запропонований спосіб (n = 40)	Існуючий спосіб (n = 46)	P
CD3+, %	$69,2 \pm 2,3$	$50,2 \pm 2,0$	$50,6 \pm 2,1$	$> 0,1$
		$68,3 \pm 1,8$	$55,2 \pm 1,6$	$< 0,05$
CD4+, %	$45,5 \pm 1,4$	$30,1 \pm 1,4$	$29,8 \pm 1,3$	$> 0,1$
		$45,2 \pm 1,2$	$33,1 \pm 1,1$	$< 0,01$
CD8+, %	$22,3 \pm 1,0$	$20,1 \pm 1,1$	$20,6 \pm 1,2$	$> 0,1$
		$22,6 \pm 1,2$	$22,1 \pm 0,9$	$> 0,01$
CD4/CD8	$2,0 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,03$	$1,45 \pm 0,03$	$> 0,1$
		$2,0 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,04$	$< 0,01$
ЦІК, г/л	$1,88 \pm 0,02$	$3,06 \pm 0,09$	$3,11 \pm 0,08$	$> 0,1$
		$2,02 \pm 0,03$	$2,86 \pm 0,09$	$< 0,01$
(11S-19S), %	$31,3 \pm 1,9$	$45,6 \pm 2,3$	$44,9 \pm 2,2$	$> 0,1$
		$32,2 \pm 2,0$	$40,2 \pm 2,3$	$< 0,05$
г/л	$0,59 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,07$	$1,4 \pm 0,04$	$> 0,1$
		$0,65 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,07$	$< 0,05$

Примітка: в чисельнику - показник до початку лікування, в знаменнику - на 10 - 12-ту добу від початку лікування.

В основній групі хворих, яка отримувала лікування згідно до запропонованого способу, відмічений чітко виражений позитивний вплив на імуноло-

гічні показники. Дійсно, як видно з таблиці 2, у обстежених хворих основної групи відмічена нормалізація загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+),

числа Т-хелперів (CD4+), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (Th/Ts), загального рівня ЦІК та концентрації найбільш патогенних середньомолекулярних імунних комплексів, тобто фракції (11S-19S) (таблиця 2)

У групі співставлення, хворі якої лікувалися за допомогою існуючого способу-прототипу, зберігалися суттєві зсуви імунологічних показників, що свідчило про збереження в них проявів імунodefіциту. Отже, отримані дані дозволили встановити, що поряд з прискоренням одужання хворих на ПО та зменшенням кількості осіб з тривалим перебігом хвороби, запропонований спосіб лікування сприяє нормалізації імунологічних показників та відновленню імунологічного гомеостазу.

Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити, що в основній групі хворих, яка отримала лікування згідно до запропонованого способу, не відмічено негативних наслідків хвороби. У групі співставлення у 3 хворих (6,5%) з тривалим перебігом хвороби відмічені ознаки атрофії яєчка (зменшення його розмірів, ущільнення). Таким чином, отримані дані свідчать про корисність запропонованого способу лікування, його достатню ефективність та наявність переваг відносно існуючого способу-прототипу. Це є підставою для рекомендації щодо поширеного використання запропонованого способу в клінічній практиці.

Наведені дані можуть бути підкріплені конкретними прикладами виконання запропонованого способу.

Приклад 1

Хворий С., 20 років, військовослужбовець, захворів на ЕП 20.03.2001 року та знаходився на лікуванні в ізоляторі військової частини поряд з іншими хворими на ЕП у період спаху цього захворювання. На четверту добу хвороби (24.03) у хворого з'явилися біль у мошонці, більше зліва, потім збільшення її розмірів, температура тіла досягла 39,2°C. У зв'язку з підозрою на наявність ПО хворий був переведений до інфекційного стаціонару. При вступі до стаціонару пред'являв скарги на загальну слабкість, нездужання, головний біль, болісність та набряк мошонки з лівого боку, підвищення температури. При огляді температура тіла 39,0°C. Загальний стан хворого середньотяжкий. Відмічається збільшення та болісність правобічної привушної слинної залози, а також лівого яєчка, яке за діаметром на 1,8 см більше, ніж праве яєчко. Уражене яєчко різко болісне при пальпації.

Встановлено клінічний діагноз лівобічного паротитного орхіту, середньотяжкий перебіг хвороби. Діагноз підтверджено епідеміологічно, у зв'язку з наявністю у військовій частині ще низки випадків ЕП серед військовослужбовців та серологічно за допомогою ІФА (виявлення у високому титрі специфічних антитіл до вірусу ЕП класу IgM).

Хворому було призначено лікування згідно до запропонованого способу, а саме преднізолон - 40 мг усередину в першу добу з подальшим зниженням дози на 5 мг кожну наступну добу, ербісол по 2 мл внутрішньо-м'язово 1 раз на добу протягом 7 діб, місцеві аплікації мазі "Мефенат" на шкіру мошонки 2 рази на добу з інтервалом 10 - 12 годин протягом 5 діб та додатково протейфлазид у вигляді крапель усередину по 8 крапель 3 рази на добу

протягом 7 діб поспіль.

Під впливом лікування, що проводилося, відмічена нормалізація температури тіла хворого вже на другу добу лікування, ліквідація слабкості та нездужання вже на третю добу. У той же час у хворого нормалізувався апетит, зникли міалгії, ліквідувався головний біль. Болісність ураженого яєчка зменшилася з третьої доби лікування, зникла на п'яту добу, набряк мошонки зліва ліквідувався на початку шостої доби лікування. При імунологічному обстеженні хворого до початку лікування (при вступі до інфекційного стаціонару) встановлено наявність Т-лімфопенії (51% CD3+-лімфоцитів), збільшення рівня ЦІК (2,98 г/л), переважно за рахунок найбільш патогенної середньомолекулярної фракції (42,8%, тобто 1,38 г/л). Кількість циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів (CD4+) була знижена (31%), імунорегуляторний індекс CD4/CD8 зменшений (1,41). Після завершення лікування, повторне імунологічне обстеження перед випискою зі стаціонару (на 12-ту добу від початку лікування) дозволило встановити чітку позитивну динаміку імунологічних показників, а саме нормалізацію кількості CD3+-лімфоцитів (68% CD3+), Т-хелперів (45% CD4+), імунорегуляторного індексу CD4/CD8 (2,04), зниження концентрації ЦІК до верхньої межі норми (1,98 г/л) та вмісту середньомолекулярної фракції до 32,5% (0,64 г/л).

Хворий виписаний зі стаціонару клінічно одужав. Диспансерне обстеження протягом 1 року дозволило встановити задовільний стан хворого та добре самопочуття, в тому числі нормальну статеву активність. Бивчення спермограми хворого С., у період диспансерного обстеження, через 6 міс після виписки з інфекційного стаціонару дозволило встановити нормальні показники.

Приклад 2

Хворий С., 20 років, студент університету, захворів гостро, раптово 16.03.2001 року, коли підвищилася температура до 39,9°C, з'явилися загальна слабкість, нездужання, головний біль, зниження апетиту, повторні озноби. Самостійно приймав аспірин, аскофен, ампіцилін, однак загальний стан та самопочуття погіршилися. На другу добу хвороби з'явилися набряк та болісність лівої привушної залози, на третю добу - також і правої привушної слинної залози. Госпіталізований на третю добу захворювання увечері до інфекційного стаціонару, причому вночі з 3 на 4-ту добу захворювання з'явилися болісність та набряк мошонки. При огляді вранці 20.03 (четверта доба хвороби) - загальний стан хворого тяжкий. Скарги на слабкість, нездужання, головний біль, біль в обох привушних залозах та мошонці, зниження апетиту, дифузні міалгії. Відмічається збільшення та болісність при пальпації обох привушних слинних залоз, значний набряк та болісність мошонки. Яєчки збільшені в розмірах до 5 - 6 см в діаметрі, болісні при пальпації. Встановлений діагноз двобічного паротитного орхіту, тяжкого перебігу хвороби. Діагноз підтверджено епідеміологічно (наявність контакту з хворим на ЕП за два тижні до захворювання), а також серологічно (виявлення специфічних антитіл до вірусу ЕП класу IgM).

Після встановлення діагнозу хворому призна-

чено лікування відповідно до запропонованого способу, а саме преднізолон - 60мг усередину в першу добу з подальшим зниженням дози на 5мг кожну наступну добу, ербісол по 2мл двічі на добу внутрішньом'язово протягом 10 діб, місцево на шкіру мошонки - аплікації мазі "Мефенат" 3 рази на добу з протягом 10 діб та додатково протейфлазид усередину по 10 крапель 3 рази на добу протягом 14 діб поспіль.

Під впливом проведеного лікування, як самопочуття, так і загальний стан хворого С поступово покращилися. Температури тіла нормалізувалася на третю добу від початку лікування, на четверту добу зникли загальна слабкість, нездужання, дифузні міалгії, головний біль, покращився апетит. На п'яту добу лікування зникла болісність уражених яєчок, на шосту - набряк мошонки. На початку другого тижня лікування хворого загальний стан його був вже задовільним, самопочуття добрим.

Лабораторне обстеження дозволило встановити позитивну динаміку імунологічних показників до початку лікування відмічено зниження кількості CD3+-клітин до 50%, CD4+ - до 30%, імунорегуляторного індексу - до 1,4, підвищення рівня ЦІК до 3,12г/л, в тому числі середньомолекулярної фракції - до 46% (1,44г/л). На 12-ту добу від початку лікування кількість CD3+-клітин збільшилася до 68%, CD4+ - до 46%, імунорегуляторний індекс

CD4/CD8 - до 2,09, тобто повністю нормалізувався, рівень ЦІК знизився до 2,06г/л, та вмісту середньомолекулярної фракції імунних комплексів - до 32% (0,66г/л).

Диспансерний нагляд протягом 1 року після виписки зі стаціонару дозволив встановити добрі самопочуття та загальний стан хворого. Скарг на стан здоров'я, в тому числі статеву активність не було. Через 3 місяці після захворювання він одружився, в червні 2002 року в нього народилася донька, здорова, доношена, без патології. При лабораторному дослідженні спермограми патології у С не виявлено.

Отже, проведені клінічні дослідження та лабораторні обстеження свідчать про достатню ефективність запропонованого способу лікування ПО та досягнення задачі винаходу - підвищення ефективності існуючого способу лікування ПО, скорочення його терміну та зменшення частоти несприятливих результатів лікування, а саме - зниження частоти непліддя після перенесеного захворювання. Спосіб легко доступний для практичних лікарів, добре переноситься хворими, не викликає будь-яких побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій, не потребує імпортованих та коштовних препаратів й тому рекомендується для використання у клінічній практиці.