



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 57373

(13) A

(51) 7 A61K35/78

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕПІДЕМІЧНОГО ПАРОТИТУ У ДОРОСЛИХ

1

2

(21) 2002097295

(22) 09 09 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова
Ірина Володимирівна, Шаповалова Ірина Олекса-
ндрівна, Терьошин Вадим Олександрович

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Лоскутова

Ірина Володимирівна, Шаповалова Ірина Олекса-
ндрівна, Терьошин Вадим Олександрович(57) Спосіб лікування епідемічного паротиту у до-
рослих, що включає введення амізону та цикло-
ферону, який відрізняється тим, що додатково
усередину вводять кремнеземні ентеросорбенти у
вигляді 2 % водної суспензії по 200-250 мл 3 рази
на добу протягом 5-7 діб поспіль

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

Актуальність проблеми винаходу пов'язана зі значною розповсюдженістю епідемічного паротиту (ЕП) серед дорослих молодого віку, що пов'язано з дефектами щеплення, та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування ЕП у дорослих, що потребує удосконалення цих способів

Існує спосіб лікування ЕП у дорослих шляхом введення знеболюючих та протизапальних препаратів, а саме анальгін або амідопірін (Постовит В А. Детские капельные инфекции у взрослых - Л. Медицина, 1982 - С. 142 - 143). Однак цей спосіб недостатньо ефективний, не забезпечує прискорення одужання хворих на ЕП та профілактики ускладнень, у тому числі з боку статевих залоз у чоловіків молодого віку

Тому був розроблений новий спосіб лікування ЕП, при якому в якості протизапального та знеболюючого препарату вводять амізон, оскільки він також володіє противірусною активністю (Патент України №38388 з пріоритетом від 27 06 2000р "Спосіб лікування епідемічного паротиту" - Опубл. 15 05 2001р, Бюл. №4)

Для подальшого підвищення ефективності лікування ЕП у дорослих нами було запропоновано додатково до амізону вводити хворим індуктор інтерферогенезу циклоферон по 2мл 12,5% розчину 1 раз на добу протягом 5 - 7 діб поспіль (Декларційний патент України №47291 "Спосіб лікування епідемічного паротиту" з пріоритетом від 16 10 2001р - Бюл. №6, опубл. 17 06 2002р Заявники Фролов В.М., Лоскутова І.В., Шаповалова

І.О., Терьошин В.О.)

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обрано в якості прототипу. До недоліків прототипу відноситься те, що у частини хворих, особливо з тяжким перебігом ЕП, не відмічається швидкого зниження проявів інтоксикації, що клінічно з'являється збереженням пропасниці, дифузних міалгій, зниження апетиту, головного болю та інших симптомів токсикозу, а в патогенетичному плані - підвищенням рівнем так званих "середніх молекул" (СМ). Тому спосіб - прототип потребує подальшого удосконалення

Задачею винаходу було підвищення ефективності існуючого способу лікування ЕП та скорочення терміну лікування, а також зменшення кількості ускладнень за рахунок додаткового введення хворим ЕП сучасних кремнеземних ентеросорбентів

Ця пропозиція базується на вперше встановленій авторами винаходу закономірності, яка в подальшому була підтверджена в клінічних умовах, що включення сучасних вітчизняних кремнеземних ентеросорбентів у комплекс лікування хворих на ЕП, а саме сларду П, ентеросгелю, ентеросорбу та інших обумовлює суттєве прискорення зниження проявів інтоксикації, а в клінічному плані також зменшує частоту розвитку ускладнень, у тому числі з боку статевих залоз у чоловіків молодого віку. Патогенетичною підставою позитивного впливу ентеросорбентів на перебіг ЕП, як встановлено в наших дослідженнях, є прискорення зниження концентрації "середніх молекул" (СМ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові, в тому числі поперед всього вмісту найбільш патогенної фракції ЦІК - середньомолекулярної, з

(13) A

(11) 57373

(19) UA

константою сегментації 11S-19S. Отже, виходячи з наших наукових досліджень, нами патогенетично обґрунтована доцільність додаткового включення сучасних кремнеземних ентеросорбентів (сіпарду П, ентеросгелю, ентеросорбу, полісорбу та інш.) у комплекс лікування ЕП додатково до амізону і циклоферону. Було також встановлено, що додаткове введення ентеросорбентів покращує лікувальну дію амізону та циклоферону, оскільки сприяє виведенню з кровоплини токсичних субстанцій і поліпшує можливості фармакологічної дії амізону як протизапального препарату та циклоферону як індуктору синтезу ендогенного інтерферону.

Запропонований спосіб лікування ЕП у дорослих здійснюється таким чином. Хворому із встановленим діагнозом ЕП як можна раніше призначають введення амізону усередину по 0,25г 3 - 4 рази на добу після вживання їжі, одночасно 12,5% розчин циклоферону по 2мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 - 7 діб поспіль протягом 5 - 7 діб та додатково сучасні кремнеземні ентеросорбенти (сіпард П, ентеросгель та інші) у вигляді 2% водної суспензії усередину по 200 - 250мл 3 рази на добу між прийомами їжі та інших ліків усередину протягом 5 - 7 діб.

При розробці запропонованого способу лікування нами було обстежено дві групи хворих на ЕП по 60 осіб у період епідемічного спалаху захворювання. Основні спостереження нами були поведені на контингенті військовослужбовців, оскільки це суттєво підвищувало ефективність тривалого нагляду за хворими, в тому числі в період диспансерного обстеження. Тому всі обстежені хворі в обох групах були чоловічої статі, у віці 18 - 21 року. Середньотяжкий перебіг ЕП відмічений у 46 (76,7%) хворих основної групи, яка отримувала лікування згідно до запропонованого способу та 45 (75,0%) пацієнтів з групи співставлення, тяжкий перебіг ЕП відповідно у 14 (23,3%) хворих з основної групи і 15 (25,0%) - з групи співставлення. Отже, основна група хворих на ЕП отримувала лікування згідно до запропонованого способу, група співставлення - згідно до способу прототипу. Як правило, лікування починалося на першу або на початок другої доби захворювання.

Клінічний перебіг ЕП в обох групах, що були під наглядом, характеризувався типовою симптоматикою, а саме гострим, раптовим початком захворювання, пропасницею, іншими симптомами

інфекційного токсикозу, в тому числі загальною слабкістю, нездужанням, зниженням апетиту, дифузними міалгіями, збільшенням привушних слинних залоз. Однобічне ураження слинних залоз в основній групі хворих виявлено у 38 (63,3%) осіб, двобічне - у 22 (36,7%), у групі співставлення однобічне ураження привушних слинних залоз відмічено у 39 осіб (65,0%), двобічне - у 21 (35,0%). При тяжкому перебігу хвороби було, переважно, двобічне ураження слинних залоз.

Проведені клінічні дослідження дозволили встановити, що запропонований спосіб лікування має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу та позитивно сприяє на перебіг ЕП в обстежених хворих. Дійсно, як видно з таблиці 1, під впливом запропонованого способу суттєво скорочувалися тривалість збереження пропасниці (в середньому на $2,2 \pm 0,15$ дні, $P < 0,05$), дифузних міалгій (на $2,8 \pm 0,2$ дні, $P < 0,05$), загальної слабкості (на $3,2 \pm 0,2$ дні, $P < 0,05$), нездужання (на $3,2 \pm 0,15$ дні, $P < 0,05$), зниження або відсутності апетиту (на $3,1 \pm 0,12$ дні, $P < 0,05$). Отже, під впливом запропонованого способу лікування суттєво скорочувалася тривалість збереження загальнотоксичного синдрому у хворих на ЕП. Відмічено також позитивний вплив на динаміку збереження місцевих запальних явищ з боку привушних слинних залоз. Так, тривалість збереження збільшення цих залоз у хворих основної групи, які лікувалися за допомогою запропонованого способу, скорочувалася на $3,1 \pm 0,2$ дні ($P < 0,05$), болісності уражених слинних залоз при пальпації - на $2,9 \pm 0,15$ дні ($P < 0,05$), що свідчить про прискорення ліквідації запального процесу в уражених залозах. Тривалість збереження астеничного синдрому у хворих основної групи скорочувалася у середньому на $5,2 \pm 0,2$ дні ($P < 0,05$), що показує прискорення одужання хворих на ЕП, які лікувалися за допомогою запропонованого способу (таблиця 1). Показово, також, що при лікуванні хворих на ЕП за допомогою запропонованого способу, скорочувалася частота розвитку ускладнень у обстежених хворих, а саме орхїт в 3,9 разів та панкреатиту - в 4,9 рази (див таблицю 1).

Таким чином, під впливом запропонованого способу лікування ЕП суттєво скорочувалися тривалість збереження симптомів хвороби, прискорювалося одужання хворих, зменшувалася частота розвитку ускладнень.

Таблиця 1

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

Клінічні показники	Запропонований спосіб (n = 60)	Існуючий спосіб (n = 60)	P
Тривалість збереження (діб)			
- пропасниці	$2,6 \pm 0,22$	$4,8 \pm 0,25$	$< 0,05$
- дифузних міалгій	$3,8 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,35$	$< 0,05$
- загальної слабкості	$3,9 \pm 0,25$	$7,1 \pm 0,3$	$< 0,05$
- нездужання	$3,8 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,25$	$< 0,05$
- зниження апетиту	$3,7 \pm 0,25$	$6,8 \pm 0,3$	$< 0,05$
- збільшення привушних слинних залоз	$7,5 \pm 0,3$	$10,6 \pm 0,3$	$< 0,05$
- болісність привушних слинних залоз при пальпації	$4,9 \pm 0,3$	$7,8 \pm 0,25$	$< 0,01$
- астеничного синдрому	$7,0 \pm 0,35$	$12,2 \pm 0,3$	$< 0,05$

Клінічні показники	Запропонований спосіб (n = 60)	Існуючий спосіб (n = 60)	P
Частота розвитку (абс і %)			
- орхіту	$\frac{1}{1,7 \pm 0,5}$	$\frac{4}{6,7 \pm 0,6}$	< 0,05
- панкреатиту	$\frac{1}{1,7 \pm 0,5}$	$\frac{5}{8,3 \pm 1,2}$	> 0,05

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

Проведення лабораторних досліджень дозволило також встановити позитивний вплив запропонованого способу на динаміку деяких біохімічних та імунологічних показників, а саме зниження концентрації СМ, ЦІК та вмісту найбільш токсигенної фракції середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів. Так, до початку лікування в обох групах обстежених хворих на ЕП відмічалися однотипові зсуви вивчених імунологічних показників, а саме підвищення рівня СМ, концентрації ЦІК та вмісту середньомолекулярних (11S-19S) імунних комплексів (таблиця 2).

Повторне обстеження хворих після завершення лікування (на 12 - 14 добу нагляду) дозволило

встановити, що в основній групі, яка лікувалася за допомогою запропонованого способу, всі вивчені показники знизилися до верхньої межі норми, тоді як у групі співставлення це зниження було менш вираженим. Тому в групі співставлення на 12 - 14-ту добу від початку лікування рівень СМ був у середньому в 2,7 рази вище, ніж в основній групі ($P < 0,01$), концентрація ЦІК - в 1,2 рази вище, ($P < 0,01$) вміст середньомолекулярної фракції (11S-19S) - також у 1,2 рази вище ($P < 0,05$). Отже, при використанні запропонованого способу лікування, поряд з прискоренням ліквідації клінічних симптоматики ЕП, також відмічається прискорення нормалізації вивчених лабораторних показників.

Таблиця 2

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

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

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

Таким чином, запропонований спосіб лікування ЕП має суттєві переваги відносно існуючого способу-прототипу. Він сприяє скороченню тривалості збереження як загальнотоксичного так і місцевого запального синдрому, знижує частоту розвитку ускладнень ЕП, у тому числі орхіту та панкреатиту, прискорює одужання хворих, зменшує тривалість збереження постінфекційного астеничного синдрому. Крім того, запропонований спосіб обумовлює прискорення нормалізації деяких лабораторних показників, а саме рівня СМ, ЦІК, вмі-

сту середньомолекулярної (11S-19S) фракції імунних комплексів. Це дозволяє рахувати запропонований спосіб лікування ЕП патогенетично обґрунтованим. Оскільки спосіб добре переноситься хворими, не виникає, яких-небудь побічних ефектів, він може бути рекомендований для поширеного використання в умовах інфекційних відділень та лікарень.

Наведені дані можуть бути підкріплені конкретними прикладами щодо використання запропонованого способу.

Приклад 1

Хворий С, 19 років, військовослужбовець Захворів гостро, раптово, коли заявився озноб, потім температура тіла підвищилася до $39,2^{\circ}\text{C}$ Ізолюваний в ізоляторі військової частини, оскільки в той час відмічався спалах ЕП На початку другої доби захворювання завалився біль та припухлість у ділянці лівої привушної слинної залози Госпіталізований до інфекційного стаціонару При вступі до стаціонару скаржився на головний біль, біль навколо лівого вуха, припухлість у цій ділянці, загальну слабкість, нездужання, головний біль, ломоту у всьому тілі, зниження апетиту При огляді температура тіла 39°C , збільшена та болюча при пальпації ліва привушна залоза, відмічаються позитивні симптоми Мурса та Філатова Пульс 100 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей АД 120/65 мм рт ст

Лабораторні обстеження Л - $4,2 \times 10^9/\text{л}$, е - 1, п-6, с - 52, л - 37, м - 4, ШОЕ - 19 мм/год СМ - 2,96 г/л, ЦІК - 2,88 г/л, фракція (11S-19S) - 43% (1,24 г/л)

Клінічний діагноз епідемічний паротит, середньотяжкий перебіг, типова форма

Призначено лікування згідно до запропонованого способу, а саме амізон у середину по 0,25 г 3 рази на добу після їжі протягом 7 діб, циклоферон - 12,5% розчин по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 діб поспіль та додатково сучасний кремнеземний ентеросорбент сіпард П у вигляді 2% водної суспензії у середину по 200 мл 3 рази на добу між прийомами їжі та ліків протягом 5 діб поспіль

Подальший нагляд дозволив встановити, що під впливом запропонованого способу лікування загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися, тривалість збереження пропасниці склала 3 доби, дифузних міалгій, загальної слабкості, нездужання, зниження апетиту, головного болю - також 3 доби, збільшення привушних слинних залоз - 7 діб, болючості уражених слинних залоз при пальпації - 4 доби Після завершення патологічного процесу швидко зникає астеничний синдром Ускладнення у хворого були відсутні Повторне проведення лабораторного обстеження на 12-ту добу з початку лікування дозволило встановити нормалізацію вивчених біохімічних та імунологічних показників, а саме - зниження показників СМ до 0,65 г/л (в 4,6 рази відносно вихідного рівня), ЦІК - до 1,95 г/л (в 1,5 рази), вмісту середньо молекулярної фракції імунних комплексів (11S-19S) - до 35,5% (0,69 г/л) Хворий одужав та виписаний до військової частини клінічно здоровим, у задовільному стані Диспансерний нагляд протягом 1 року після виписки зі стаціонару дозволив встановити задовільний стан С Скарг на стан здоров'я він не пред'являв, самопочуття було добрим

Приклад 2

Хворий М, 18 років, військовослужбовець Захворів гостро, раптово, коли заявився озноб, підвищилася температура до $39,8^{\circ}\text{C}$ Оскільки в той час в військової частини відмічався спалах ЕП, був ізолюваний та оглянутий лікарем-інфекціоністом При цьому відмічено наявність болючості в ділянках обох привушних слинних залоз, позитивний

симптом Філатова Тому з підозрою на ЕП хворий був госпіталізований до інфекційного стаціонару, де на початку другої доби захворювання виникло припухлість та болючість обох привушних слинних залоз, температура тіла підвищилася до $39,8^{\circ}\text{C}$ В інфекційному стаціонарі хворий скаржився на загальну слабкість, нездужання, відсутність апетиту, головний біль, ломоту у всьому тілі, біль у привушних ділянках з обох боків При огляді загальний стан хворого тяжкий, адинамічний, свідомість збережена Пульс 120 уд/хв, зниженої напруженості АД 90/50 мм рт ст З обох боків значно збільшені та різко болючі при пальпації привушні слинні залози Тони серця ритмічні, помірно пригнічені, тахікардія У легенях хрипів немає

Дані лабораторних обстежень Ер - $3,2 \times 10^{12}/\text{л}$, Нб - 142 г/л, Л - $3,2 \times 10^9/\text{л}$, е - 1, п-10, с - 50, л - 36, м - 3, ШОЕ - 23 мм/год Ан сечі - сліди білка СМ - 3,19 г/л, ЦІК - 3,26 г/л, у тому числі середньомолекулярна фракція (11S-19S) - 46,5% (1,52 г/л)

Встановлений діагноз епідемічний паротит, типова форма, тяжкий перебіг

Призначено лікування згідно до запропонованого способу, а саме амізон у середину по 0,25 г 4 рази на добу після вживання їжі протягом 7 діб, циклоферону - 12,5% розчином по 2 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 7 діб поспіль та додатково сучасний кремнеземний ентеросорбент ентеросгель у вигляді 2% водної суспензії у середину по 250 мл 3 рази на добу в інтервалах між прийомами їжі та ліків протягом 7 діб поспіль

Під впливом проведеного лікування відмічено поступове поліпшення як загального стану, так і самопочуття хворого Тривалість збереження пропасниці склала 3 доби від початку лікування, загальної слабкості, нездужання, зниження апетиту, дифузних міалгій - 4 доби, збільшення привушних слинних залоз - 7 діб, болючості уражених слинних залоз при пальпації - 8 діб, болючості при пальпації збільшених привушних слинних залоз - 5 діб Астеничний синдром мав тривалість біля 8 діб Отже, загальна тривалість збереження синдрому інфекційного токсикозу склала 4 доби, місцевих змін у привушних слинних залоз та астеничного синдрому - 8 діб Ускладнення у хворого були відсутні

Повторне проведення лабораторного обстеження на 12-ту добу з початку лікування дало такі результати Ер - $3,25 \times 10^{12}/\text{л}$, Нб - 146 г/л, Л - $4,8 \times 10^9/\text{л}$, е - 2, п-4, с - 58, л - 32, м - 4, ШОЕ - 10 мм/год Ан сечі - без патології СМ - 0,71 г/л, ЦІК - 2,12 г/л, середньомолекулярна фракція (11S-19S) - 34,6% (0,73 г/л) Диспансерне обстеження протягом 1 року дозволило встановити добре самопочуття та загальний стан хворого, відсутність скарг на стан здоров'я

Отже, наведені клінічні приклади свідчать про ефективність запропонованого способу лікування ЕП Спосіб, що пропонується, має переваги відносно існуючого способу-прототипу, які заключаються в прискоренні одужання хворих, зменшенні кількості ускладнень паротиту, скороченні загального терміну лікування Тому умовний економічний ефект використання запропонованого способу

складає біля 125грн на 1 дорослого хворого на
ЕП. Отримані результати дають підставу для ре-

комендацій щодо поширеного використання за-
пропонованого способу в клінічній практиці