



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **20973** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/00
A61B 10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

1

(21) u200609852
(22) 14.09.2006
(24) 15.02.2007
(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.
(72) Віничук Степан Мілентійович, Мяловицька
Олена Анатоліївна
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

2

(57) Спосіб лікування депресії у хворих на розсіяний склероз шляхом застосування лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що індивідуально визначають терапевтичну дозу ципрамилу, після чого призначають по $\frac{1}{2}$ таблетки (10 мг) вранці після прийняття їжі впродовж 7 діб, потім підвищують добову дозу до 1 таблетки (20 мг), курсом 6-8 тижнів.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, точніше до однієї з її галузей неврології, призначена для лікування розсіяного склерозу.

У хворих на розсіяний склероз (РС) визначається поліморфізм психічних розладів з широким спектром психопатологічних явищ - від невротичних до психотичних станів та епілептиформного синдрому [1, 2]. Одними із найпоширеніших психічних порушень у хворих на РС є депресивні реакції. За даними різних авторів депресія спостерігається у 20-50% пацієнтів [3, 4]. Виникнення депресії у хворих на РС пояснюють найчастіше тим, що це природна реакція організму на стресовий вплив захворювання, особливо з його прогресивним перебігом та наслідками, що сприяють соціально-професійній дезадаптації пацієнтів, прогресуванню інвалідизації, зниженню якості їх життя [5]. Взаємозв'язки між РС та депресією викликали особливий інтерес у лікарів канадських клінік, де визначалося помітне збільшення кількості суїцидів. Частота суїцидів серед хворих там була в 7,5 раза вища, ніж у відповідної за віком частини загальної популяції [6]. За даними психологічного обстеження, суїцидальні прагнення, як правило, пов'язані з проявами великої депресії, зловживанням алкоголем, соціальною ізоляцією, які мають коригуватись адекватними психотропними засобами [7].

Пошук шляхів психофармакологічної корекції депресивних станів у хворих на РС має велике практичне значення для клінічної неврології. Такий

підхід дозволяє вчасно запобігати небезпечним ускладненням захворювання, зокрема суїцидам у цієї категорії хворих.

Відомий спосіб лікування депресії у хворих на РС сприяє зменшенню її проявів та запобігає ускладненням. Однак позитивні зміни настають після тривалого (1-2 місяці) курсу лікування цим препаратом. Крім того мають місце побічні дії у вигляді посилення м'язової слабкості, запаморочень, сухості в роті [8].

Найближчим аналогом способу, що заявляється є спосіб лікування депресії у хворих на РС із застосуванням антидепресанта - інгібітора зворотного захвату серотоніну флуоксетину [9]. Схема лікування була наступною: препарат призначався перорально в дозі 20мг вранці після прийняття їжі впродовж 1-2 місяців. Проаналізовані результати, які свідчать про позитивний вплив препарату у разі лікування депресії у хворих на РС. Однак авторами проводився аналіз ефективності лікування без застосування сучасної шкали виявлення депресивних станів Гамільтона, що утруднює стандартизацію оцінки лікування депресії у хворих на РС. Крім того, спостерігався спектр побічних дій, які посилювали прояви клінічної симптоматики розсіяного склерозу, спостерігалось зниження потенції та затримка сечовипускання [9].

Спосіб, що заявляється, вирішує завдання використання для лікування депресії у хворих на РС - препарату ципрамил, який буде сприяти зменшенню проявів депресії у хворих на РС.

(19) **UA** (11) **20973** (13) **U**

Для психо-фармакологічної корекції депресивних станів застосовували ципраміл, (активна субстанція циталопрам), виробництва датської фірми "Лундбек" Ципраміл - сучасний антидепресант, селективний інгібітор зворотного захвату серотоніну, не має або має дуже слабку здатність зв'язуватися з цілим рядом рецепторів, включаючи гістамінові, мускаринові та адренорецептори, що значною мірою зумовлює відсутність у нього кардіотоксичності, побічних дій у вигляді ортостатичної гіпотензії, седативного ефекту, сухості у роті.

Технічний результат, що досягається, полягає у забезпеченні більш ефективного лікування депресії хворих на РС, запобіганню її ускладнень, зокрема суїцидів.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі - лікування депресії у хворих на РС шляхом застосування лікарських засобів, згідно корисної моделі, індивідуально визначають терапевтичну дозу ципрамілу, після чого призначають по $\frac{1}{2}$ таблетки (10мг) вранці після прийняття їжі впродовж 7 діб, потім підвищують дозову до 1 таблетки (20мг), курсом 6-8 тижнів.

Відмінною особливістю способу лікування депресії у хворих на РС, що заявляється, є застосування ципрамілу, який сприяє психофармакологічній корекції депресивних станів у хворих на РС.

Лікування ципрамілом засвідчило про позитивні зміни в динаміці депресивних розладів.

Сумарний показник за шкалою Гамільтона у порівнянні його величини до та після лікування знизився та склав відповідно $13,3 \pm 0,5$ та $7,6 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) балів. Аналогічна спрямованість визначена для сумарного показника за шкалою Монтгомері-Асберг, який склав до початку лікування - $29,1 \pm 1,3$ балів, після лікування - $21,3 \pm 1,3$ балів ($p < 0,05$). Шкала Монтгомері-Асберг реєструвала точніше динаміку депресивного стану у хворих на РС.

Позитивний вплив ципрамілу виявлено і в динаміці об'єктивних показників експериментально-психологічних досліджень. Встановлено достовірне зменшення терміну спеціального завдання за таблицями Шульте на $70,6 \pm 2,2$ сек. ($p < 0,05$) (табл.1). Збільшилась швидкість виконання символ-цифрового субтесту із тесту Векслера на $10,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Виявлені також достовірні позитивні зміни стану слухової пам'яті, при обстеженні якої виявлено поліпшення динаміки цього показника на $13,2 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) під впливом лікування ципрамілом.

Усі хворі переносили ципраміл добре, враховуючи поступове збільшення дози, але протягом першого тижня у 5 осіб спостерігалися запаромочення.

Лікування ципрамілом свідчило про терапевтичний ефект цього лікарського препарату у разі лікування депресивних станів у хворих на РС, визначалась позитивна динаміка показників шкал депресії, поліпшувались когнітивні функції, що можна вважати одним із важливих його клінічних ефектів.

Таблиця

Динаміка показників
експериментально-психологічних
методик під впливом лікування ципрамілом

Методика	Одиниці вимірювання	До лікування	Після лікування
Сенсомоторна координація за таблицями Шульте	секунди	$741,8 \pm 3,4$	$671,2 \pm 3,2^*$
Символ-цифровий субтест	бали	$32,3 \pm 0,6$	$43,1 \pm 0,7^*$
Слухова пам'ять	кількість слів	$68,0 \pm 1,2$	$81,2 \pm 1,3^*$
Зорова пам'ять	кількість пред'явлень	$4,0 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,6$

*- достовірність відмінностей показників до та після лікування ципрамілом $p < 0,05$

Спосіб здійснюється таким чином: хворий до початку лікування проходить обстеження, яке включає клініко-неврологічне, магніто-резонансно-томографічне, нейроімунологічне та нейропсихологічне обстеження. Ципраміл призначають у початковій дозі (1/2 таблетки (10мг) вранці після прийняття їжі впродовж 7 діб. Потім дозову підвищують до 1 таблетки (20 мг) на тлі базисної терапії (десенсибілізуючі, антихолінестеразні засоби, ноотропи, вітамінотерапія). Терапевтичну дозу визначали індивідуально. Курс лікування тривав 6-8 тижнів.

Конкретні приклади застосування.

Хворий Б. (іст. хвороби 7687) з діагнозом: розсіяний склероз, цереброспінальна форма, ремітуючо-прогресуючий тип перебігу, стадія загострення, III ступінь тяжкості. Стаж захворювання 20 років. Поступив із скаргами на швидку стомлюваність в ногах, затруднення та похитування при ходьбі, затерпання в кінцівках, закрепи, подавлений фон настрою. Перебіг захворювання ремітуючо-прогресуючий, за останній рік два рази спостерігалось загострення. В неврологічному статусі. Свідомість чітка. Відмічається подавлений фон настрою. Дрібнорозмашистий горизонтальний ністагм. Зіниці округлої форми $s=d$. Фотореакції зіниць жваві. Диски зорових нервів не змінені. М'язова сила в руках 5 балів; в ногах 3 бали, м'язовий тонус в ногах підвищений за спастичним типом. Сухожильні та періостальні рефлексів з рук поживлені $s=d$, колінні рефлексів високі $s>d$. Двобічний симптом Бабінського, Шрюмпелля, Чадок. Черевні рефлексів відсутні з обох боків. Адіадокінез зліва. Пальце-носова проба з інтенцією ліворуч, п'яточно-колінну пробу виконує з гіперметрією з обох боків. В позі Ромберга хиткість. Порушення функції тазових органів за центральним типом - закрепи, імперативні позиви. Призначене лікування включало базисну терапію та ципраміл перорально за наступною схемою: у початковій дозі (1/2 таблетки (10мг) вранці після прийняття їжі впродовж 7 діб. Потім дозову підвищується до 1 таблетки (20

мг) на тлі базисної терапії (десенсибілізуючі, антихолінестеразні засоби, ноотропи, вітамінотерапія). На початку лікування за даними МРТ зареєстровані 5 вогнища демієлінізації у перівентрикулярній ділянці діаметром біля 1 см та одне вогнище у мозочку, що за критеріями Ч. Позера підтверджує достовірний діагноз розсіяного склерозу. За даними імуннограми спостерігалось зниження кількості Т-лімфоцитів (СД-3)-52,6%, Т-хелперів(СД-4)-31,3%, Т-супресорів (СД-8)-21,2%, підвищення імунних комплексів до 90 у.о. та рівень тканевого антигену 4%. Крім того мали місце явища нейро-сенсibiliзації підвищення рівня нейтрофілів до нейроспецифічного білка ОБМ - 43%, рівня аутоантитіл до ОБМ 47,04 у. о. Застосування ципрамилу у хворого обумовило достовірну динаміку вираженості провідних симптомокомплексів депресивного синдрому (за шкалою Гамільтона). Результати субшкал тривоги/соматизації виявили достовірні відмінності в редукції цієї симптоматики в період з 7 по 21 добу терапії. Сумарний показник за шкалою Гамільтона у порівнянні його величини до та після лікування знизився і склав відповідно 13,0 та 9,3 балів. Позитивна динаміка клінічних симптомів зареєстрована через 14 днів після початку лікування.

Спосіб, що заявляється, був впроваджений на базі Київської міської клінічної лікарні №4 при обстеженні 15 хворих на розсіяний склероз з проявами депресії. Для контролю була обстежена група 15 хворих відповідних за віком, статтю, за клінічною формою та перебігом захворювання, які приймали базисну терапію без застосування антидепресантів.

Досвід використання способу, що заявляється, показав, що він відрізняється від традиційного способу, оскільки він суттєво впливає на поліпшення психо-емоційного стану хворих, не спричиняє ускладнень.

Література.

1. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе //Журн. невропатол. и психиатрии.-2000.- том. 100, №11. - с. 15-20.
2. Коркина М.В., Мартынов Ю.С., Малков Г.Ф. Психические нарушения при рассеянном склерозе.- М.: Изд-во Университета дружбы народов.- 1986. - 128с.
3. Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы. /Под ред. А.Томпсона, К. Полмана, Р. Холфельда: Пер. с англ. СПб.: Политехника.-2001. - 422с.
4. Bakshi R., Czamecki D., Shaikh Z.A., Priore R.L., Janardhan V., Kaliszky Z., Kinkel P.R. Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. // Neuroreport. - 2000. - Vol. 27; 11(6). - P. 1153 - 1158.
5. Benito-Leon J., Morales J.M., Rivera-Navarro J. Health-related quality of life and its relationship to cognitive and emotional functioning in multiple sclerosis patients. //Eur. J. Neurol. - 2002.- Vol. 9(5). - P. 497-502.
6. Sadovnick A.D., Eisen K., Paty D.W. et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics //Neurology.-1991.-Vol.4L-P.1193-1196.
7. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis // Neurology. - 2002. -Vol. 10; 59(5). - P.674-678.
8. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. - М.: Из-во 000 «Губернская медицина», 2001. - 128с.
9. Walker P.W., Cole J.O., Gardner E.A. et al. Improvement in fluoxetine associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion // J. Clin. Psychiatr. - 1993. - Vol.54. - P.459-465.