



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38961 (13) A

(51) 7 A61K35/78, A61B17/00

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

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

(21) 2000127056

(22) 08.12.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Мяловицька Олена Анатоліївна, Віничук Степан Мілентійович

(73) Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (НМУ)

(57) Спосіб лікування розсіяного склерозу шляхом застосування лікарських препаратів, який відрізняється тим, що на тлі базисної терапії призначають флогензим по 3 таблетки тричі на добу протягом трьох тижнів, а потім флогензим застосовують впродовж 12 місяців.

Винахід, відноситься до медицини, точніше до однієї з її галузей неврології, призначений для лікування розсіяного склерозу.

Розсіяний склероз (РС) належить до числа найпоширеніших захворювань нервової системи, що уражають осіб молодого, працездатного віку. У світі нараховується близько 2 мільйонів хворих РС (Жученко Т.Д., 2000). За останні 20 років захворюваність РС у деяких регіонах зросла в 2 рази. Занедужують переважно молоді, працездатні люди, що обумовлює соціальну значущість проблеми лікування цієї хвороби. За станом на 01.01.1989 р. в Україні було зареєстровано 9091 хворих на РС (Западнюк Б.В., 1993). На 01.01.2000 р. на обліку в Україні перебувало вже 12398 хворих, тобто за останні 10 років в країні кількість пацієнтів збільшилась на 26,7%, а захворюваність зросла на 3307 випадків (Віничук С.М., Піщиков В.А, 2000).

На сучасному рівні знань РС можна віднести до повільних інфекцій, причому у його виникненні має значення синергічна дія персистуючих вірусних агентів. Захворювання розвивається у осіб з генетично обумовленою неповноцінністю імунної системи та типом метаболізму у відповідних географічних умовах. При цьому важливе значення у виникненні і подальшому перебігу хвороби має спадкова детермінована недостатність клітинних супресорних механізмів, яка обумовлює персистенцію вірусу в олігодендроциті.

Подальший хронічний перебіг захворювання пов'язаний з постійною її антигенною стимуляцією білками вірусів поряд з механізмами аутоімунітету. На розвиток РС впливає ряд біологічно активних речовин з порушеним метаболізмом та функціональні зміни демієлінованих нервових волокон, які обумовлені різними зовнішніми та внутрішніми факторами (Lassman H., 1995; Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н, 1997).

Враховуючи надзвичайну складність патогенезу розсіяного склерозу, лікування цього захворювання залишається однією із найбільш складних проблем клінічної неврології (Жученко Т.Д., Завалишин Й.А., 1996; Віничук С.М., Соколова Л.И., 1997). Це спонукає невропатологів постійного пошуку нових шляхів до лікування розсіяного склерозу, яке б подовжувало ремісію та сприяло зменшенню вираженості клінічної симптоматики за умови загострень. У цьому напрямку найбільш перспективним є розробка ліків природного походження, які впливають на ланки патогенезу захворювання (Веремеєнко К.Н., Коваленко В.Н., 2000).

Відомий спосіб лікування розсіяного склерозу із застосуванням бетаферону [1] сприяє зменшенню частоти екзацерабацій і їх виразності, а також подовжує час ремісії. Однак, позитивні зміни настають після тривалого (12-24 місяці) курсу лікування цим препаратом. Крім того, мають місце побічні дії (підвищення температури, гриппоподібний стан, місцеві шкіряні висипання) та надзвичайно висока вартість лікування.

Найближчим аналогом способу, є спосіб лікування розсіяного склерозу із застосуванням вобемугос та вобензиму [2]. Схема лікування була наступною: 1-й тиждень - вобе-мугос призначався 1 раз на добу внутрішньом'язово у поєднанні з пероральними прийомом вобензиму 10 драже тричі на добу; 2-й тиждень - вобе-мугос призначався 1 раз внутрішньом'язово через день у поєднанні з пероральним прийомом вобензиму 10 драже тричі на добу, 3-й тиждень монотерапія вобензимом по 3 драже тричі на день і в подальшому по цій схемі протягом 2 років. Проаналізовані результати відкритого рандомізованого дослідження із застосуванням вобе-мугоса та вобензиму, які свідчать про позитивний вплив препаратів у разі лікування роз-

(19) UA (11) 38961 (13) A

сіяного склерозу. Однак, авторами не проводився аналіз ефективності засобів системної ензимотерапії в залежності від типу перебігу, клінічної форми та ступеня тяжкості захворювання. Оцінка ефективності лікування проводилась без застосування балів сучасної шкали NRS [3], що утруднює стандартизацію оцінки ефективності лікування розсіяного склерозу. Об'єктивізація даних лікування представлена лише динамікою клінічної симптоматики без результатів параклінічних методів дослідження.

Спосіб, вирішує завдання використання для лікування розсіяного склерозу засобу системної ензимотерапії - препарату Флогензим, який буде сприяти зниженню частоти та вираженості загострень, подовженню тривалості ремісії, скороченню строків лікування.

Флогензим має широкий спектр фармакологічних властивостей. Йому властива протизапальна дія, він зменшує набряки, підвищує фібринолітичну активність, поліпшує реологічні властивості крові і мікроциркуляцію, підвищує фагоцитоз моноцитів-макрофагів та елімінацію імунних комплексів у стінках дрібних судин. За рахунок поліпшення мікроциркуляції сприяє виведенню продуктів деградації запального процесу. Стимулює імунну систему. Флогензим належить до засобів системної ензимотерапії другого покоління, містить в собі трипсин, бромелайн, рутин.

Технічний результат, що досягається, полягає у забезпеченні більш ефективного лікування щодо зниження частоти та вираженості загострень, подовження тривалості ремісії, скорочення строків лікування, не має ускладнень.

Поставлена задача, згідно винаходу, досягається призначенням флогензиму по 3 таблетки тричі на добу протягом 3-х тижнів на тлі базисної терапії (десенсибілізуючі, антихолінергічні засоби, ноотропи, вітамінотерапія), а після цього як засіб для монотерапії впродовж 12 місяців.

Відмінною особливістю способу лікування розсіяного склерозу, що заявляється, є довготривале застосування флогензиму, який сприяє позитивній динаміці суб'єктивних та об'єктивних симптомів захворювання, імунологічних та електрофізіологічних показників у хворих на розсіяний склероз.

Лікування флогензимом засвідчило про значне або помірне відновлення неврологічних функцій у 60,8% пацієнтів, незначне відновлення - у 27%, відсутність ефекту - у 12,2% обстежених (за даними шкали NRS). За умови оцінки імунного статусу був виявлений позитивний вплив курсового лікування флогензимом на показники Т-клітинного імунітету. У хворих з ремітуючим типом перебігу підвищився відносний рівень Т-хелперів (з  $21 \pm 2\%$  до  $30 \pm 0,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) в тому числі їх абсолютна кількість (з  $599 \pm 28$  до  $390 \pm 31$ ,  $p < 0,05$ ). У хворих з вторинно прогресуючим типом збільшувалась кількість Т-лімфоцитів, але вірогідних змін не зареєстровано. Зменшувались показники аутоімунного процесу - кількість циркулюючих імунних комплексів зменшувалась з  $0,13 \pm 0,01$  до  $0,10 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ).

Курсове лікування флогензимом позитивно впливало на функціональний стан головного мозку за даними ЕЕГ-картування. Спостерігалось вірогідне зменшення потужності тета-ритму в лобно-

тім'яних відведеннях обох півкуль. Зареєстровано також збільшення потужності альфа-ритму в цих відведеннях (табл. 1 та 2) Отже, флогензим поліпшує мозкову нейродинаміку та опосередковано впливає на функціональний стан кори головного мозку.

Терапія флогензимом суттєво впливала на частоту, вираженість і тривалість загострення у разі ремітуючого та ремітуюче-прогресуючого типів перебігу розсіяного склерозу, зменшувала необхідність госпіталізації хворих. Крім того, вартість курсу лікування нижча, ніж у прототипі.

Спосіб здійснюється таким чином: хворий до початку лікування проходить обстеження, яке включає МРТ, ЕЕГ-картування та імунологічне дослідження. Флогензим призначається по 3 таблетки тричі на добу до прийняття їжі протягом 3-х тижнів на тлі базисної терапії (десенсибілізуючі, антихолінергічні засоби, ноотропи, вітамінотерапія). В подальшому флогензим як монотерапія застосовується протягом 12 місяців. Потім контроль вище перерахованих показників проводять через 12 місяців після початку лікування.

Конкретні приклади застосування.

Хворий К. (іст. хвороби 2746) з діагнозом: розсіяний склероз, церебро-спінальна форма, ремітуючий перебіг, стадія загострення, II ступінь тяжкості. Стаж захворювання 12 років. Двічі на рік спостерігались загострення, що проявлялись поглибленням нижнього центрального параспазму, статико-локомоторною та динамічною атаксією та порушенням функції тазових органів (імперативні позиви). Призначене лікування включало базисну терапію та прийом флогензиму протягом 3 тижнів. На початку лікування за даними МРТ зареєстровані вогнища демієлінізації у перівентрикулярній ділянці, за даними імунограми спостерігалось підвищення кількості Т-хелперів 42,85% та імунних комплексів до 165 у.о. При ЕЕГ картуванні спостерігалось підвищення потужності дельта- та тета-ритмів в лобних відведеннях. Позитивна динаміка клінічних симптомів зареєстрована через 3 тижні після початку лікування. Зменшились вираженість сухожильної гіперрефлексії на ногах та патологічних стопних феноменів. Через 3 місяці позитивний ефект лікування був більш вираженим. Наросла м'язова сила в ногах, зменшились явища статико-локомоторної атаксії, розладів сечовипускання. Через 12 місяців хворий став впевненіше ходити, збільшилась відстань до 2-3 км, коли у пацієнта не спостерігалась втома в ногах. За 12 місяців у хворого не спостерігалось жодного загострення. Результати імунологічного дослідження показали, що зменшилась кількість Т-хелперів з 42,85 до 35,2%, кількість циркулюючих імунних комплексів - з 185 до 80 у.о. Потужність дельта-ритму в лобних відведеннях зменшилась з 15 до 11 Мкв., тета-ритму з 29 до 20 Мкв у цих же відведеннях. Картина магніто-резонансної томографії не змінилась. Хворий почував себе добре, жодного разу не був на стаціонарному лікуванні. Побічної дії препарату не спостерігалось.

Спосіб, був впроваджений на базі Київської міської клінічної лікарні № 4 при обстеженні 74 хворих на розсіяний склероз. Для контролю була обстежена група 35 хворих відповідних за віком, статтю, за клінічною формою та перебігом захво-

рювання, пролікованих за традиційною методикою без застосування підтримуючої терапії між загостреннями.

Досвід використання способу, показав, що він відрізняється від традиційного способу, оскільки він суттєво впливає на частоту, вираженість та тривалість загострень, подовжує ремісії, зменшує необхідність госпіталізації хворих, не спричиняє ускладнень.

Джерела інформації.

1. Завалишин І.А., Яхно Н.Н., Жученко Т.Д., Ниязбекова А.С. Бетаферон - первый опыт испо-

льзования для лечения рассеянного склероза в России. // Журнал неврологии и психиатр, им. С.С. Корсакова. - 1997. - Т. 97. - № 12. - С. 24-27.

2. Крейчова Х., Баумхакл У., Фодермаер С. Энзимотерапия множественного рассеянного спинномозгового склероза. // Сб. трудов "Системная энзимотерапия, исследования и клиническая практика". - 1994. - С. 23-26.

3. Sipe I.C., Knobler R.L., Braheny S.L. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis. // Neurology. - 1984. - Vol. 34. - N 10. - P. 1368-1372.

Таблиця 1

Середні показники потужності дельта- та тета-ритмів (мкВ) у основних відведеннях до та після лікування флогензимом

Відведення	Потужність дельта-ритму		Потужність тета-ритму	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>Лобні</b>				
F <sub>3</sub> ліва півкуля	15,0±1,6	11,8±1,1*	17,8±1,4	15,7±1,9*
F <sub>4</sub> права півкуля	14,3±1,1	10,7±1,2**	16,2±1,6	14,5±1,7*
F <sub>7</sub> ліва півкуля	15,3±1,2	11,5±1,2**	16,4±2,2	14,4±1,7*
F <sub>8</sub> права півкуля	13,6±1,4	13,5±1,3	14,7±1,7	13,5±1,5*
<b>Скроневі</b>				
T <sub>3</sub> ліва півкуля	10,8±1,1	9,7±1,1	13,1±1,3	12,8±1,7
T <sub>4</sub> права півкуля	10,9±1,2	9,5±1,2	12,9±1,3	12,5±1,6
<b>Центральні</b>				
C <sub>3</sub> ліва півкуля	11,4±1,0	10,25±0,9	13,6±1,6	14,3±1,8
C <sub>4</sub> права півкуля	12,3±1,3	12,4±1,5	13,2±1,2	15,5±1,8
<b>Тім'яні</b>				
P <sub>3</sub> ліва півкуля	15,0±1,8	13,8±1,6	17,20±2,8	18,7±2,5
P <sub>4</sub> права півкуля	19,0±1,4	19,1±2,3	20,5±3,0	19,9±2,1
<b>Потиличні</b>				
O <sub>3</sub> ліва півкуля	16,0±1,3	14,5±1,3	17,0±1,5	16,3±1,0
O <sub>4</sub> права півкуля	16,5±1,0	15,5±1,5	17,9±1,4	15,2±1,2

\* - вірогідність відмінностей потужності тета-ритмів до та після лікування флогензимом  $p < 0,05$ ;

\*\* - вірогідність відмінностей потужності дельта-ритмів до та після лікування флогензимом  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

Середні показники потужності альфа- та бета-ритмів (мкВ) у основних відведеннях до та після лікування флогензимом

Відведення	Потужність альфа-ритму		Потужність бета-ритму	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<b>Лобні</b>				
F <sub>3</sub> ліва півкуля	21,7±2,9	20,0±2,6	11,1±1,2	10,5±1,4
F <sub>4</sub> права півкуля	20,2±2,6	18,0±2,5**	10,5±1,0	10,5±1,2
F <sub>7</sub> ліва півкуля	17,9±2,4	16,0±2,3**	10,4±1,1	10,0±1,2
F <sub>8</sub> права півкуля	17,3±5,7	15,6±2,3	11,1±1,2	9,7±1,2
<b>Скроневі</b>				
T <sub>3</sub> ліва півкуля	15,6±2,3	15,3±2,4	10,4±1,3	9,5±1,4
T <sub>4</sub> права півкуля	15,9±2,4	14,9±2,3	10,2±1,4	9,3±1,2
<b>Центральні</b>				
C <sub>3</sub> ліва півкуля	17,4±2,9	17,7±2,4	9,5±1,1	9,3±1,2
C <sub>4</sub> права півкуля	17,4±2,9	17,9±2,8	9,0±1,1	9,2±1,2
<b>Тім'яні</b>				
P <sub>3</sub> ліва півкуля	27,5±4,8	23,5±5,2**	13,5±1,1	13,1±1,6
P <sub>4</sub> права півкуля	31,4±5,8	30,5±4,8	14,9±2,3	13,1±1,6
<b>Потиличні</b>				
O <sub>3</sub> ліва півкуля	24,1±3,0	23,2±2,8	15,1±1,3	16,5±2,2
O <sub>4</sub> права півкуля	25,1±2,5**	23,9±3,0	14,5±1,4	16,3±2,0**

\*\* - вірогідність відмінностей потужності альфа-ритмів та бета-ритмів до та після лікування флогензимом  $p < 0,05$ .

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---