

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальністю
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

(21) 2000127683

(22) 29.12.2000

(24) 15.06.2001

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Мяловицька Олена Анатоліївна, Віничук
Степан Мілентійович(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування розсіяного склерозу, що включає медикаментозну терапію, який відрізняється тим, що призначають аміксин в 1-й день 2 таблетки 10,25 г/ після прийняття їжі ввечері, на 2-й день 1 таблетка, а потім в наступні прийоми по 1 таблетці кожні 48 годин, на курс лікування 10 таблеток на тлі базисної терапії.

Винахід, що заявляється, 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 (1). За останні 20 років захворюваність РС у деяких регіонах зросла в 2 рази. Занедажують 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 (2). На 01.01.2000 р. на обліку в Україні перебувало вже 12398 хворих, тобто за останні 10 років в країні кількість пацієнтів збільшилась на 28,7%, а захворюваність зросла на 3307 випадків (3).

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 (4,5).

Враховуючи надзвичайну складність патогенезу розсіяного склерозу, лікування цього захворювання залишається однією із найбільш складних проблем клінічної неврології (6,7). 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, які впливали на імунологічний статус в період загострення.

Відомий спосіб лікування розсіяного склерозу із застосуванням пульс терапії метілпреднізолоном. Використовується короткий курс - 500-1000 мг на добу внутрішньовенно крапельно на 400-500 мл фізіологічного розчину протягом 3-7 днів. Після цього можливо проведення короткого підтримуючого перорального курсу преднізолоном дозою 1 мг на 1 кг ваги хворого за альтернуючою схемою через день, з поступовим зниженням на 5мг один раз в 3-5 днів (8). Вважається доказаним, що метілпреднізолон тільки зменшує вираженість та тривалість певного загострення, але не впливає в подальшому благоприємно на перебіг захворювання. Позаяк після внутрішньовенного введення метілпреднізолону спостерігаються побічні дії у вигляді почервоNING обличчя, короточасні розлади слуху, парестезії, розлади сну, ейфорія, гіпоманія, втрата ваги. Також є широкий спектр протипоказань: непереносимість кортикостероїдів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, туберкульоз, інфекції в активній стадії, цукровий діабет, остеопороз, мієлопроліферативні захворювання з анемією та тромбоцитопенією.

Найближчим аналогом способу, що заявляється, є спосіб лікування розсіяного склерозу із

застосуванням циклоферону (9) Схема лікування була наступною: один раз на добу внутрішньом'язово на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 день. Проаналізовані результати, які свідчать про позитивний вплив препарату у разі лікування загострення розсіяного склерозу. Показанням для проведення терапії циклофероном була наявність імунodefіцитного стану. Однак авторами не проводився аналіз ефективності циклоферону в залежності від типу перебігу, клінічної форми та ступеня тяжкості захворювання. Оцінка ефективності лікування проводилась без застосування балів сучасної шкали NRS (10), що утруднює стандартизацію оцінки ефективності лікування розсіяного склерозу.

Спосіб, що заявляється, вирішує завдання використання для лікування розсіяного склерозу - препарату аміксин, який буде сприяти зниженню вираженості та тривалості загострень, скороченню строків лікування.

Аміксин - низькомолекулярний синтетичний індуктор інтерферону α-β ароматичного ряду, відноситься до класу флуоренов. Аміксин стимулює утворення в організмі α-β типи інтерферонів. Йому властива імуномодулююча дія. Він стимулює стовбурові клітини кісткового мозку, дозозалежно посилює антитілоутворення, знижує ступінь імунодепресії, відновлює відношення Т-супресорів/Т-хелперів. Ефективний у відношенні багатьох вірусів (гепато- герпес- та міксовірусів).

Технічний результат, що досягається, полягає у забезпеченні більш ефективного лікування щодо зниження вираженості та тривалості загострень, продовження тривалості ремісії, скорочення строків лікування.

Поставлена задача згідно винаходу, досягається призначенням аміксину в 1-й день 2 таблетки (0,25г) після прийняття їжі ввечері, на 2-й день 1 таблетка, а потім в наступуючі прийоми по 1 таблетці кожні 48 годин на курс лікування 10 таблеток на тлі базисної терапії (десенсибілізуючі, антихолінергічні засоби, ноотропи, вітамінотерапія).

Відмінною особливістю способу лікування розсіяного склерозу, що заявляється, є застосування аміксину, який сприяє позитивній динаміці суб'єктивних та об'єктивних симптомів під час загострення захворювання, імунологічних показників у хворих на розсіяний склероз, продовжує тривалість ремісії.

Лікування аміксином засвідчило про значне або помірне відновлення неврологічних функцій у 75,0% пацієнтів, незначне відновлення - у 25,0% обстежених (за даними шкали NRS) (табл. 1).

За умови оцінки імунного статусу був виявлений позитивний вплив курсового лікування аміксином на показники Т-клітинного імунітету. У хворих з ремітуючим та ремітуючо-прогресуючим типами перебігу підвищився вміст Т-лімфоцитів (CD-3) з $53,6 \pm 4,0\%$ до $57,4 \pm 3,0\%$, а також рівень Т-хелперів (CD-4) з $31,7 \pm 2,5\%$ до $35,4 \pm 2,1\%$. Після курсу аміксину спостерігалась нормалізація вмісту Т-супресорів із $20,2 \pm 1,6\%$ до $23,5 \pm 1,2\%$ (CD-8) в 50% випадків. Зменшувались показники аутоімунного процесу - кількість циркулюючих імунних комплексів з $0,13 \pm 0,01$ до $0,10 \pm 0,01$ ($p < 0,05$), рівень аутоантитіл до ОБМ з $30,7 \pm 1,2$ до $26,05 \pm 1,5$ у о

Терапія аміксином суттєво впливала на вираженість і тривалість загострення у разі ремітуючого та ремітуючо-прогресуючого типів перебігу розсіяного склерозу за наявності III та IV ступеня тяжкості захворювання, скорочувала строки лікування. Курсове лікування аміксином вірогідно зменшувало захворюваність гострими респіраторними інфекціями у хворих на розсіяний склероз в період осінньо-зимового сезону, що дозволило продовжити тривалість ремісії.

Спосіб здійснюється таким чином: хворий до початку лікування проходить обстеження, яке включає клініко-неврологічне, магнітно-резонансно-томографічне та імунологічне дослідження. Аміксин призначається в 1-й день по 2 таблетки (0,25 г) після прийняття їжі, на 2-й день по 1 таблетці, а потім в наступуючі прийоми по 1 таблетці кожні 48 годин на курс лікування 10 таблеток на тлі базисної терапії (десенсибілізуючі, антихолінергічні засоби, ноотропи, вітамінотерапія).

Конкретні приклади застосування

Хвора М. (іст. хвороби 3625) з діагнозом розсіяний склероз, церебро-спінальна форма, ремітуючий перебіг, стадія загострення, III ступінь тяжкості. Строк захворювання 1,5 року. Поступила із скаргами на швидку стомлюваність в ногах, затруднення та похитування при ходьбі, затерпання в кінцівках, запори. Перебіг захворювання ремітуючий, за останній рік двічі спостерігалось загострення, ремісії нетривалі - 2-3 місяці. В неврологічному статусі: свідомість чітка. Відмічається лабільність настрою. Мілкорозмашистий горизонтальний ністагм. Знизи s>d. Фотореакція на лівому оці в'яла. Диски зорових нервів не змінені. М'язова сила в лівій руці та нозі 4 бали, знижений м'язовий тонус в них. Сухожилля та періостальні рефлекси з рук похвалені s>d, колінні рефлекси високі s>d. Двобічний симптом Шрюмпеля. Черевні рефлекси відсутні з обох боків. Лівобічна геміпестезія. Адидадокінез лівої. Пальце-носова проба з інтенцією ліворуч. П'яtkово-колінну пробу виконує з гіперметрією з обох боків. В позі Ромберга хиткість. порушення функцій тазових органів за центральним типом - запори, імперативні позиви. Призначене лікування включало базисну терапію та прийом аміксину 10 таблеток протягом 16 діб. На початку лікування за даними МРТ зареєстровані 3 вогнища демієлінізації у перивентрикулярній ділянці діаметром біля 1 см, що за критеріями Позера підтверджує вірогідний діагноз розсіяного склерозу. За даними імунограм спостерігалось зниження кількості Т-лімфоцитів (CD-3)-53,6%, Т-хелперів (CD-4)-31,6%, Т-супресорів (CD-8) 20,2%, підвищення імунних комплексів до 110 у о та рівень тканевого антигену 4%. Крім того, мали місце явища нейросенсибілізації: підвищення рівня нейтрофілів до нейроспецифічного білка ОБМ - 41%, рівня аутоантитіл до ОБМ 46,04 у о. Позитивна динаміка клінічних симптомів зареєстрована через 16 діб після початку лікування. Зменшились вираженість парезу лівої руки, сухожилляної перереклексії на ногах та патологічних стопних феноменів, явища статико-локомоторної та динамічної атаксії, розпадів сечовипускання. За 6 місяців після курсового лікування аміксином у хворої не спостерігалось жодного загострення. Результати імунологічного дослідження показали, що збільшилась кількість Т-

супресорів з 20,2 до 25,5%, зменшилась кількість циркулюючих імунних комплексів - з 110 до 80 у.о., зменшився рівень аутоантитіл до ОБМ з 46,04 до 30,7 у.о. Картина магніто-резонансної томографії не змінилась. Хвора почувала себе добре, жодного разу не була на стаціонарному лікуванні. Побічної дії препарату не спостерігалось.

Спосіб, що заявляється, був впроваджений на базі Київської міської клінічної лікарні №4 при обстеженні 20 хворих на розсіяний склероз. Для контролю була обстежена група 20 хворих, відповідних за віком, статтю, за клінічною формою та перебігом захворювання, які приймали базисну терапію.

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

Список літератури:

1. Жученко Т.Д. Клиника и диагностика рассеянного склероза. // Неврологический журнал. - 1997. - № 3. - С.51-55.
2. Западнюк Б. В. Значення геоструктурних і кліматичних факторів у розповсюдженні та перебі-

гу розсіяного склерозу в Україні: Дис. д-ра мед. наук: 14.00.13.-К., 1993.-240 с.

3. Виничук С.М., Піщиков В.А. Епідеміологія розсіяного склерозу в Україні // Науково-практична конференція "Нейроімунологія в неврології та нейрохірургії" - Матеріали. Київ, 2000. - С 3-7.

4. Lassman H. (Ed) Multiple Sclerosis. Pathophysiology and Immunology. -1995.

5. Гусев Е.И., Дем'яна Т. Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. -М.: Изд-во "Нефть и газ". -1997. -461 с.

6. Жученко Т.Д., Завалишин И. А. Лечение рассеянного склероза. // Неврологический журнал. - 1996. - № 1. - С.38-43.

7. Виничук С.М., Соколова Л.И. Современная фармакотерапия рассеянного склероза //Фарм вісник -1997. - № 1. - С. 25-31.

8. Завалишин И.А., Невская О.М. Критерии диагноза и лечение рассеянного склероза: Метод. рекомендации. -М.,1991.

9. Циклоферон: итоги и перспективы клинического применения. // Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов, А.Л.Коваленко, В.И.Исаков, Ю.В. Аспель. - Санкт-Петербург. -1999. - С.80

10. Sipe J.C.,Knobler R.L., Braheny S.L. A neurologic rating scale (NRS) for use in multiple sclerosis //Neurology. -1984. -Vol.34. -№ 10. -P. 1368-1372.

Оцінка ефективності аміксину у хворих на розсіяний склероз

Метод лікування	Кількість хворих	Неврологічний статус до лікування, у балах	Неврологічний статус після лікування, у балах	Результати лікування, кількість хворих, %		
				Значне покращення	Помірне покращення	Незначне покращення
Базисна терапія	20	63,1±2,0	69,5±2,1*	25,0	35,0	40,0
Аміксин у поєднанні з базисною терапією	20	64,9±2,0	71,5±2,7*	40,0	35,0	25,0

Примітка: * $p < 0,05$ - до і після лікування.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 68000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

