



УКРАЇНА

(19) UA (11) 17889 (13) U
(51) МПК
A61K 36/484 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЮВАНОСТІ

1

(21) u200604434

(22) 20.04.2006

(24) 16.10.2006

(46) 16.10.2006, Бюл. № 10, 2006 р.

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна, Терьошин Вадим Олександрович, Андросов Євген Дмитрович

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Гарник Тетяна Петрівна, Терьошин Вадим Олександрович, Андросов Євген Дмитрович

(57) 1. Спосіб медичної реабілітації хворих на синдром підвищеної стомлюваності, що включає введення тимогену та препаратів рослинного походження з адаптогенними властивостями, який від-

2

відрізняється тим, що як препарат рослинного походження хворим вводять густий екстракт кореня солодки.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що густий екстракт кореня солодки вводять усередину по 0,5 г 3-4 рази на добу після вживання їжі протягом 20-30 днів поспіль.

3. Спосіб за пп. 1, 2, який відрізняється тим, що при необхідності введення густого екстракту кореня солодки може бути повторено 2-3 рази протягом календарного року водночас з введенням тимогену.

Корисна модель відноситься до галузі медицини, а саме до способів медичної реабілітації хворих з хронічними функціональними розладами центральної нервової системи (ЦНС) та системи імунітету.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною розповсюдженістю в сучасних умовах захворюваності на синдром підвищеної стомлюваності (СПС) серед мешканців екологічно забруднених регіонів України та інших країн СНД та відсутністю ефективних способів медичної реабілітації хворих на дану патологію. Вперше СПС був описаний у 1989 р. академіком А.Ф.Возіановим, проф. Г.М.Дранніком та співавт. серед мешканців м. Києва та Київської області. В подальшому було встановлено, що СПС часто зустрічається у мешканців тих регіонів України, в яких відмічається високий рівень забруднення до-вкілля ксенобіотиками або радіонуклідами. Тому це захворювання має масовий характер, а розробка раціональних способів медичної реабілітації хворих з СПС важлива для клінічної практики.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих з СПС шляхом призначення загальнозміцнюючих засобів (полівітаміни, раціональний режим праці та відпочинку, перебування на свіжому повітрі та інш.) та зменшення емоційних навантажень [Возіанов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А., Мусий М.Я. Нарушения иммунитета и синдром повышен-

ной утомляемости у жителей г. Киева // Врачебное дело.- 1991. - №1. - С.14-17]. Однак цей спосіб тривалий та недостатньо ефективний, він може застосовуватися лише в початковій стадії СПС, а в клінічному плані не обумовлює досягнення стійкої ремісії захворювання.

Тому нами був розроблений спосіб медичної реабілітації хворих з СПС шляхом введення імуноактивних препаратів, зокрема тимогену по 100мкг 1 раз на добу повторними курсами по 5-10 внутрішньом'язових ін'єкцій в залежності від нормалізації імунологічних показників, з інтервалами між курсами 2-3 місяця, всього 3-4 курси протягом календарного року [Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммунологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Иммунология та алергология. -1998.-№1.- С.69-81].

До недоліків цього способу відноситься те, що у частини хворих на СПС введення лише тимогену не забезпечує повне відновлення як імунологічного так і метаболічного гомеостазу, крім того, отриманий ефект буває в низці випадків недостатньо тривалим, і тому після завершення введення тимогену відмічається погіршення як імунологічного, так і клінічного стану хворих, тобто формуються загострення та рецидиви СПС.

Тому було запропоновано додатково до тимогену вводити препарат рослинного походження,

(13) U

(11) 17889

(19) UA

що володіють імунокорегуючою дією, зокрема вітчизняний препарат протекфлазид [Деклараційний патент України №60883 МПК⁷ А61К35/78 Спосіб медичної реабілітації хворих з синдромом підвищеної стомлюваності. - Опубл. 15.10.2003. - Бюл. №10].

Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обрано як прототип.

До недоліків прототипу відноситься те, що як тимоген, так і протекфлазид не мають вираженої адаптогенної дії, тоді як у хворих з клінічно маніфестним СПС мають місце значні функціональні порушення з боку ЦНС, що обумовлено недостатністю з боку лімбічної зони кори головного мозку та пов'язаних з цією обставиною клінічно маніфестних розладів у вигляді астено-невротичних або астено-депресивних явищ на тлі порушень обміну речовин.

Задачею корисної моделі було удосконалення існуючого способу медичної реабілітації хворих з СПС та прискорення досягнення повноцінної ремісії захворювання шляхом введення в якості препарату рослинного походження густого екстракту кореня солодки (Extr. Rad. Glycyrrizae glabrae siccum). Цей препарат володіє адаптогенною, імунокоригуючою дією та поліпшує метаболічні процеси в організмі, оскільки до його складу входять фітогормони, які проявляють біологічно активну дію та регулюють метаболічні процеси в організмі, підвищують функціональну активність лімбічної зони кори головного мозку.

Ця пропозиція щодо використання фітопрепаратів з метою медичної реабілітації хворих на СПС, зокрема густого екстракту кореня солодки, базується на вперше встановленій нами в експериментальних умовах і потім підтвердженій в клініці закономірності, що введення хворим густого екстракту кореня солодки виявляє чітко виражений антиоксидантний ефект, сприяє підвищенню активності ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та імунних показників, і, таким чином, обумовлює досягнення задачі корисної моделі. Крім того, введення густого екстракту кореня солодки не має протипоказань та не обмежено суворими часовими рамками, тому тривалість введення в організм даного препарату може регулюватися в значних межах, залежно від досягнутого ефекту.

Заявлений спосіб стосовно розробленої корисної моделі здійснюється таким чином: хворому з наявністю СПС, який потребує проведення медичної реабілітації, вводять тимоген по 100мг 1 раз на добу, курсами з 5-10 внутрішньом'язових ін'єкцій, всього 2-3 курси з інтервалами 3-4 місяця між ними та додатково препарат рослинного походження - густий екстракт кореня солодки усередину по 0,5г 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 20-

30 днів поспіль, при необхідності введення густого екстракту кореня солодки може бути повторено 2-3 рази протягом календарного року водночас з введенням тимогену.

При розробці заявленого способу медичної реабілітації хворих з СПС нами було обстежено дві групи хворих - перша, в кількості 80 осіб, яка отримувала медичну реабілітацію за допомогою запропонованого способу, та друга - 86 осіб, яка отримувала медичну реабілітацію відповідно до відомого способу - прототипу. В обох групах діагноз СПС було встановлено виходячи з клініко-імунологічних критеріїв, які були запропоновані проф. Г.Н. Дранником [дивись: Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. -Одесса: АстроПринт, 1999. - С. 191-193].

Чоловіків в першій групі було 25, в другій - 28, жінок відповідно 55 та 58. Вік обстежених складав від 25 до 50 років, усі вони постійно мешкали в умовах великого промислового регіону зі значним рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками. Обидві групи, що були під нашим наглядом, рандомізовані за тяжкістю клінічного перебігу СПС, віком та статтю хворих.

Проведення клінічних досліджень дозволило встановити (таблиця 1), що під впливом заявленого способу медичної реабілітації відмічається суттєве скорочення збереження клінічної симптоматики СПС, а саме - загальної слабкості в середньому на $4,1 \pm 0,3$ дні (в 1,7 рази), нездужання - на $5,0 \pm 0,3$ дні (в 1,8 рази), головного болю - на $2,9 \pm 0,3$ дні (в 1,7 рази), запаморочення - на $4,5 \pm 0,3$ дні (в 2,0 рази), зниження працездатності на $5,0 \pm 0,4$ дні (в 1,8 рази), підвищеної стомлюваності - на $4,3 \pm 0,3$ дні (в 1,7 рази), зниження апетиту - на $4,2 \pm 0,3$ дні (в 1,8 рази), порушень сну - на $3,9 \pm 0,3$ (в 1,8 рази), підвищеної дратівливості - на $3,8 \pm 0,2$ (в 1,7 рази), зниження емоційного тону - на $5,7 \pm 0,3$ дні (в 2,0 рази), підвищеної емоційної лабільності - на $7,9 \pm 0,3$ дні (в 2,2 рази), наявності червоного або змішаного дермографізму - на $8,8 \pm 0,4$ дні (в 1,9 рази). Отже, заявлений спосіб проведення медичної реабілітації хворих на СПС має суттєві переваги в плані прискорення досягнення клінічної ремісії та ліквідації клінічної симптоматики захворювання.

Проведення диспансерного обстеження протягом 1 року дозволило встановити, що в першій групі, в якій медична реабілітація проводилася згідно до заявленого способу, відмічається суттєве зменшення частоти розвитку загострень патологічного процесу. Дійсно з 80 осіб протягом перших 6 місяців диспансерного нагляду у всіх обстежених зберігалася стійка клінічна ремісія захворювання, в строки від 6 міс. До 1 року загострення СПС відмічалось у 4 осіб (5%).

Таблиця 1

Вплив заявленого та відомого способів медичної реабілітації хворих на СПС на клінічні показники

Клінічні показники в обстежених хворих на СПС	Способи лікування		Р
	Заявлений спосіб (n=80)	Існуючий спосіб (n=86)	
Термін збереження (діб):			
загальної слабкості	6,0±0,3	10,1±0,4	<0,05
нездужання	5,9±0,4	10,9±0,4	<0,01
головного болю	4,1±0,2	7,0±0,3	<0,05
запаморочення	4,7±0,3	9,2±0,3	<0,01
зниження працездатності	6,1±0,3	11,1±0,4	<0,05
підвищеної стомлюваності	6,6±0,3	10,9±0,4	<0,05
зниження апетиту	5,4±0,4	9,6±0,4	<0,05
порушення сну	5,0±0,3	8,9±0,3	<0,05
підвищеної дратівливості	5,8±0,3	9,6±0,4	<0,05
зниження емоційного тону	5,9±0,4	11,6±0,5	<0,05
емоційної лабільності	6,5±0,3	14,4±0,6	<0,01
значного червоного або змішаного дермографізму	9,8±0,6	18,6±0,8	<0,01

В другій групі хворих, яка отримувала медичну реабілітацію згідно до відомого способу - прототипу загострення СПС в строки до 1 року відмічалось у 18 хворих (19,77%), тобто в 3,95 рази частіше, ніж у хворих першої групи ($P<0,01$). Отже, використання заявленого способу медичної реабілітації хворих з СПС сприяло прискоренню досягнення стійкої та тривалої клінічної ремісії захворювання. При диспансерному нагляді протягом 1 року встановлено, що частота загострень СПС скорочується в середньому в 3,7 рази. Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу медичної реабілітації хворих з наявністю СПС та про досягнення задачі корисної моделі, а саме прискорення досягнення повноцінної тривалої ремісії СПС. Крім клінічного

було також проведено імунологічне обстеження хворих, що знаходилися під наглядом. При цьому було встановлено, що до початку лікування в обох групах обстежених були однотипові порушення імунологічного гомеостазу, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів ($CD4^+$) при збереженні при близькому до норми рівні Т-супресорів ($CD8^+$), у зв'язку з чим хелперно/супресорний коефіцієнт, тобто імунорегуляторний індекс $CD4/CD8$, суттєво знижувся. Відмічалось також збільшення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові переважно за рахунок перевищення питомої ваги середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів, які володіють найбільшою токсигенністю (таблиця 2).

Таблиця 2

Динамика клітинних показників імунітету у хворих на СПС при різних способах медичної реабілітації ($M\pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Заявлений спосіб (n=80)	Відомий спосіб (n=86)	Р
1	2	3	4	5
$CD3^+$, %	69,2±2,8	<u>52,1±1,8</u> 66,2±1,9	<u>51,9±1,9</u> 55,5±2,0	>0,1 <0,05
$CD4^+$, %	45,3±1,9	<u>30,2±1,5</u> 43,6±1,2	<u>30,4±1,6</u> 32,8±1,3	>0,1 <0,01
$CD8^+$, %	22,5±0,8	<u>22,1±0,7</u> 22,5±0,6	<u>21,7±0,6</u> 22,3±0,5	>0,1 <0,1
$CD4/CD8$	2,0±0,03	<u>1,37±0,02</u> 1,94±0,03	<u>1,45±0,03</u> 1,47±0,04	>0,1 <0,01
ЦІК заг., г/л	1,88±0,03	<u>3,11±0,03</u> 2,06±0,04	<u>3,16±0,04</u> 2,72±0,05	>0,1 <0,01
IK(>19S), %	47,2±2,0	<u>25,9±1,7</u> 46,6±1,8	<u>26,6±1,8</u> 30,8±1,6	>0,1 <0,05
г/л	0,89±0,04	0,81±0,05 0,96±0,04	<u>0,84±0,06</u> 0,84±0,04	>0,1 <0,05

Продовження табл.2

1	2	3	4	5
IK(11S-19S), %	31,3±1,2	<u>46,2±2,2</u> 32,6±1,8	<u>45,8±2,1</u> 40,2±2,0	>0,1 <0,05
г/л	0,59±0,02	<u>1,44±0,07</u> 0,67±0,04	<u>1,45±0,07</u> 1,1±0,05	>0,1 <0,05
IK(<11S), %	21,5±1,0	<u>27,9±0,8</u> 20,8±0,7	<u>27,6±0,9</u> 29,0±0,8	>0,1 <0,01
г/л	0,4±0,02	<u>0,86±0,03</u> 0,43±0,01	<u>0,87±0,04</u> 0,78±0,02	>0,1 <0,01

Крім того, відмічалось зниження бактерицидної активності шкіри та сироватки, що свідчило про зниження природної антиінфекційної резистентності (ПАР). Після завершення курсу медичної реабілітації в першій групі хворих, яка отримувала реабілітацію згідно з заявленим способом відмічалось суттєве поліпшення або нормалізація імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лейкопенії, підвищення числа CD4+-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу, зниження загальної концентрації циркулюючих імунних комплексів та чітка тенденція до нормалізації їх молекулярного складу (дивись таблицю 2). В другій групі хворих з СПС тенденція до покращення імунного статусу була менш вираженою, зберігалися суттєві зсуви імунологічних показників, що свідчило про збереження вторинного імунодефіцитного стану. Отже, отримані дані свідчать, що поряд з нормалізацією клінічних показників та досягненням стійкої клінічної ремісії, у хворих, які отримували медикаментозну реабілітацію згідно до заявленого способу, нормалізувалися показники імунологічного гомеостазу, що дозволяє рахувати заявлений спосіб патогенетично обґрунтованим.

Густий екстракт кореня солодки добре переноситься хворими, не викликає ніяких небажаних побічних ефектів. У зв'язку з прискоренням досягнення клінічної ремісії та зменшенням частоти загострень СПС, умовний економічний ефект при використанні заявленого способу складає біля 190грн. на 1 хворого.

Приводимо конкретні клінічні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хвора Л., 40 років, швачка, хворіє на СПС протягом останніх 3 років. Пред'являє скарги на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження апетиту, підвищену стомлюваність та дратівливість, помірний головний біль, запаморочення, суттєве зменшення працездатності, зниження загального емоційного тону, наявність значної емоційної лабільності. При огляді: хвора бліда, відмічається значний та стійкий червоний дермографізм, дихальна аритмія, тахікардія (100уд./хв.). Виходячи з даних анамнезу та клінічної картини захворювання, встановлений діагноз СПС, середньо тяжкий перебіг захворювання, фаза помірного загострення.

Хворій був призначений курс медичної реабілітації згідно до заявленого способу, а саме введення тимогену внутрішньом'язово по 100мг 1 раз

на добу, усього п'ять ін'єкцій та додатково густого екстракту кореня солодки усередину по 0,5г 3 рази на день після вживання їжі протягом 20 днів поспіль. Введення тимогену та густого екстракту кореня солодки здійснювалося хворій Л. 2 рази на рік з інтервалом 4 місяця між курсами реабілітації. Під впливом реабілітаційних заходів, які проводилися стосовно заявленого способу, загальний стан хворої та її самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання склала 4 доби, головного болю та запаморочення - 3 доби, зниження працездатності, підвищеної стомлюваності - 5 днів. Апетит нормалізувався на п'яту добу проведення курсу медичної реабілітації, порушення сну, підвищена дратівливість, зниження загального емоційного тону та підвищена емоційна лабільність зникли на шосту добу з початку проведення медичної реабілітації. Червоний дермографізм зберігався протягом 9 днів, потім його вираженість зменшилася. Отже, була досягнута повна клінічна ремісія СПС. Самопочуття хворої було добре, загальний стан досить задовільний. Таким чином, була досягнута стійка клінічна ремісія захворювання. Згідно з заявленим способом повторний курс медичної реабілітації був проведений через 4 місяця після завершення першого курсу. Диспансерний нагляд протягом 1 календарного року дозволив встановити ефективність заявленого способу, загострень патологічного процесу за цей період не відмічалось.

Додаткове імунологічне обстеження показало, що до початку проведення медичної реабілітації у хворої були виявлені суттєві зсуви з боку стану імунітету та показників ПАР, а саме Т-лімфопенія (CD4+-53%) зниження хелперно-супресорного коефіцієнту CD4/CD8(1,47), підвищення рівня ЦІК (2,89 г/л), зниження бактерицидної активності сироватки (57%) та нормалізації бактерицидності шкіри (збільшення кількості аутофлори до 124 колоній на площі бакпечатки). Після завершення курсу профілактики згідно до заявленого способу, відмічена нормалізація кількості Т-лімфоцитів (CD3+-69%), хелперно-супресорного коефіцієнту CD4/CD8 (2,0), зниження рівня ЦІК (1,98г/л), підвищення бактерицидної активності сироватки (72%) та шкіри (20 колоній на площі бакпечатки). Отже, поряд з прискоренням досягнення повноцінної та стійкої клінічної ремісії, у хворої Л. відмічається нормалізація імунологічних показників, яка зберігається протягом усього періоду диспансерного нагляду.

Приклад 2.

Хворий М., 32 років, учитель середньої школи, хворіє на СПС протягом останніх 5 років. Скаржиться на загальну слабкість, нездужання, підвищену дратівливість, помірний головний біль, запаморочення, зниження працездатності, підвищену стомлюваність, порушення сну, зниження загального емоційного тону, емоційну лабільність. При огляді відмічається: блідість шкіри, стійкий червоний дермографізм, дихальна аритмія, тахікардія (пульс 105 уд./хв.). Виходячи з даних анамнезу та клінічної картини захворювання, встановлений діагноз СПС, середньоважкий перебіг, фаза загострення.

Хворому був призначений курс реабілітації згідно до заявленого способу, а саме введення тимогену внутрішньом'язово по 100 мг 1 раз на добу, 10 ін'єкцій та додатково густого екстракту кореня солодки по 0,5 г 4 рази на день після вживання їжі протягом 30 днів поспіль. Введення тимогену та густого екстракту кореня солодки здійснено 3 рази протягом року з інтервалом 3 місяця між курсами медичної реабілітації.

Під впливом курсу медичної реабілітації, згідно до заявленого способу загальний стан хворого та його самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання склала 6 діб, головного болю, запаморочення – 5 діб, зниження працездатності та підвищеної стомлюваності - 6 діб, зниження апетиту, порушень сну - 5 діб, емоційної лабільності та зниження емоційного тону, наявності інтенсивного червоного дермографізму - 10 діб. За період біля двох тижнів була досягнута повна клінічна ремісія захворювання. Згідно до заявленого способу повторний курс медичної реабілітації у М. був

проведений через 4 місяці після завершення першого курсу. Диспансерний нагляд протягом 1 календарного року дозволив встановити ефективність заявленого способу, загострень патологічного процесу за цей період не відмічалось.

Додаткове імунологічне обстеження дозволило встановити, що до початку проведення курсу медичної реабілітації у хворого були виявлені значні зсуви з боку імунних показників та стану ПАР, а саме Т-лімфопенія (CD3+ - 50%), зниження хелперно-супресорного коефіцієнту CD4/CD8 (1,32), підвищення рівня ЦІК (3,08 г/л), зниження бактерицидної активності сироватки (51%) та шкіри (збільшення кількості аутофлори до 120 колоній на площі бакпечатки). Після завершення курсу профілактики згідно до заявленого способу відмічена нормалізація кількості Т-лімфоцитів (CD3+ - 68%), хелперно-супресорного коефіцієнту CD4/CD8 (1,9), зниження рівня ЦІК (1,97 г/л), підвищення бактерицидної активності сироватки (до 71%) та шкіри (19 колоній на площі бакпечатки). Отже, поряд з прискоренням досягнення повноцінної та стійкої клінічної ремісії у хворого М. відмічалася нормалізація імунологічних показників.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що заявлений спосіб має суттєві переваги відносно відомого способу-прототипу, які характеризуються прискоренням одужання хворих, досягненням стійкої та тривалої клінічної ремісії та нормалізацією імунологічних показників. Спосіб корисний, оскільки він сприяє прискоренню одужання хворих, добре переноситься, не має небажаних побічних ефектів, в тому числі алергічних. Тому можна рекомендувати широке використання заявленого способу в клінічній практиці.