



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60883 (13) A

(51) 7 A61K35/78

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

(54) СПОСІБ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЮВАНOSTІ

1

2

(21) 2003032609

(22) 26 03 2003

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Фролов Валерій Митрофанович, Дранник Георгій Миколайович, Краснова Світлана Павлівна

(73) Фролов Валерій Митрофанович, Дранник Георгій Миколайович, Краснова Світлана Павлівна

(57) 1 Спосіб медичної реабілітації хворих з синдромом підвищеної стомлюваності, що включає введення тимогену повторними курсами, який

відрізняється тим, що додатково хворим вводять протекфлазид

2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що вводять усередину протекфлазид по 8-10 крапель 3 рази на добу протягом 3-4 тижнів, потім по 5 крапель 3 рази на добу ще протягом 1-2 тижнів, в залежності від досягнутого ефекту

3 Спосіб за пп. 1 або 2, який відрізняється тим, що при необхідності введення протекфлазиду може бути повторено 2-3 рази протягом календарного року, одночасно з введенням тимогену

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

Актуальність проблеми винаходу 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. Дранником та співавт. серед мешканців м. Києва. В подальшому було встановлено, що СПС часто зустрічається у мешканців тих регіонів України, де відмічається високий рівень забруднення довкілля ксенобіотиками або радіонуклідами. Тому розробка раціональних способів медичної реабілітації хворих з СПС важлива для клінічної практики.

Існує спосіб медичної реабілітації хворих з СПС шляхом призначення загальноозміцнюючих 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., Мусим М.Я. Нарушения иммунитета и синдром повышенной 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 повторного введення імуноактивних препаратів, зокрема тимогену по 100мкг 1 раз на добу курсами з 5-10 внутрішньом'язових інфекцій в залежності від нормалізації імунологічних показників, з інтервалами між курсами 2-3 місяця, всього 3-4 курси протягом року (Фролов В.М., Дранник Г.Н. Проблемы иммунологии от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости // Иммунология та алергология - 1998 - №1 - с. 89-91). Цей спосіб найбільш ефективний з існуючих і тому обрано в якості прототипу.

До недоліків прототипу відноситься те, що тимоген та інші препарати цієї групи не мають вираженої адаптогенної та протівірусної дії, тоді як у хворих з клінічно маніфестним СПС мають місце як значні функціональні порушення з боку ЦНС, нерідко зустрічається персистуюча вірусна інфекція, а також повторні вірусні інфекції.

Задачею винаходу було удосконалення існуючого способу медичної реабілітації хворих з СПС шляхом додаткового введення нового втчизняного препарату з адаптогенною, імунокоригуючою та протівірусною дією природного походження - протекфлазиду, а саме прискорювання досягнення повноцінної тривалої клінічної ремісії СПС.

Ця пропозиція базується на перше встановленні заяви на винахід закону, помірності, яка заключається в тому, що протекфлазид має взаємну дію з тимогеном відносно впливу на стан імунітету та природної антиінфекційної резистентності (ПАР), в тому числі у мешканців екологічно несприятливих

(13) A

(11) 60883

(19) UA

репонів. В клінічному плані це з'являється як підвищенням показників імунітету і ПАР, так і суттєвим зниженням імовірності розвитку повторних ГРВІ. При СПС протекфлазид нами був використований вперше.

Протекфлазид - український препарат рослинного походження, адаптогенної та імунотропної дії (реєстр, удостовер. № Р 02 01/02777 від 14.02.2001р.), який рекомендується для вживання при порушеннях імунотропного стану організму, особливо для хворих, які мешкають в умовах екологічного забруднення довкілля. Він не має протипоказань для введення крім випадків індивідуальної непереносимості препарату, які зустрічаються дуже рідко.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином: хворому з наявністю СПС, який потребує проведення медичної реабілітації, вводять тимоген по 100мкг раз на добу, курсами з 5-10 внутрішньом'язових ін'єкцій, всього 2-3 курси з інтервалами 3-4 місяця між ними, та додатково протекфлазид усередину по 8-10 крапель 3 рази на добу протягом 3-4 тижнів, потім по 5 крапель 3 рази на добу ще протягом 1-2 тижнів, в залежності від досягнутого ефекту. При необхідності курс введення протекфлазиду може бути повторно проведений 2-3 рази протягом року, одночасно 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 діаг-

ноз СПС було встановлено виходячи з клініко-імунотропних критеріїв, які були запропоновані проф. Г.Н. Дранником (див. 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, виходячи з статтю хворих.

Проведення клінічних досліджень дозволило встановити (таблиця 1), що під впливом запропонованого способу медичної реабілітації відмічається суттєве скорочення збереження клінічної симптоматики СПС, а саме - загальної слабкості - на $4,3 \pm 0,2$ дні (в 1,8 рази), нездужання - на $4,8 \pm 0,2$ дні (в 1,8 рази), головного болю - на $3,1 \pm 0,2$ дні (в 1,7 рази), запаморочення - на $4,7 \pm 0,2$ дні (в 2 рази), зниження працездатності - на $4,8 \pm 0,3$ дні (в 1,8 рази), підвищеної стомлюваності - на $4,7 \pm 0,2$ дні (в 1,8 рази), зниження апетиту - на $3,9 \pm 0,2$ дні (в 1,7 рази), порушень сну - на $4,1 \pm 0,2$ (в 1,8 рази), підвищеної дратівливості - на $4,1 \pm 0,15$ (в 1,7 рази), зниження емоційного тону - на $6,1 \pm 0,25$ дні (в 2 рази), підвищеної емоційної лабільності - на $8,3 \pm 0,22$ дні (в 2,3 рази), наявності червоного або змішаного дермографізму - на $9,7 \pm 0,5$ 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.

Таблиця 1

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

Клінічні показники	Способи лікування		P
	Запропонований спосіб (n=80)	Існуючий спосіб (n=86)	
Термін збереження (днів)			
- загальної слабкості	$5,6 \pm 0,2$	$9,9 \pm 0,3$	$<0,05$
- нездужання	$6,0 \pm 0,2$	$10,8 \pm 0,3$	$<0,01$
- головного болю	$4,2 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,25$	$<0,05$
- запаморочення	$4,5 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,3$	$0,01$
- зниження працездатності	$5,8 \pm 0,25$	$10,6 \pm 0,3$	$<0,05$
- підвищеної стомлюваності	$6,2 \pm 0,25$	$10,9 \pm 0,3$	$<0,05$
- зниження апетиту	$5,3 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,3$	$<0,05$
- порушення сну	$5,2 \pm 0,2$	$9,3 \pm 0,25$	$<0,05$
- підвищеної дратівливості	$6,1 \pm 0,25$	$10,2 \pm 0,3$	$<0,05$
- зниження емоційного тону	$6,2 \pm 0,3$	$12,3 \pm 0,4$	$<0,05$
- емоційної лабільності	$6,3 \pm 0,3$	$14,6 \pm 0,5$	$<0,01$
- значного червоного або змішаного дермографізму	$10,5 \pm 0,5$	$20,2 \pm 0,9$	$<0,01$

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 патологі-

чного 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 5 осіб ($6,25 \pm 2,5\%$).

Таблиця 2

Динамика клітинних показників імунітету у хворих на ХГ
з наявністю СХВ при різних способах лікування (M±m)

Імунопопільні показники	Норма	Заявлений спосіб (n=80)	Відомий спосіб (n=86)	P
CD3 ⁺ , %	69,2±2,8	$\frac{52,3 \pm 1,9}{66,2 \pm 1,8}$	$\frac{51,9 \pm 2,0}{55,5 \pm 2,2}$	>0,1 <0,05
CD4 ⁺ , %	45,3±1,9	$\frac{30,2 \pm 1,5}{43,6 \pm 1,2}$	$\frac{30,4 \pm 1,6}{32,8 \pm 1,3}$	>0,1 <0,01
CD8 ⁺ , %	22,5±0,8	$\frac{22,11 \pm 0,7}{22,5 \pm 0,6}$	$\frac{21,7 \pm 0,6}{22,3 \pm 0,5}$	>0,1 >0,1
CD4/CD8	2,0±0,03	$\frac{1,37 \pm 0,03}{1,94 \pm 0,02}$	$\frac{1,4 \pm 0,03}{1,47 \pm 0,03}$	>0,1 <0,01
ЦІК заг., г/л	1,88±0,03	$\frac{3,11 \pm 0,03}{2,06 \pm 0,04}$	$\frac{3,16 \pm 0,04}{2,72 \pm 0,05}$	>0,1 <0,01
ІК(>19S), %	47,2±2,0	$\frac{25,9 \pm 1,7}{46,6 \pm 1,8}$	$\frac{26,6 \pm 1,8}{30,8 \pm 1,6}$	>0,1 <0,05
г/л	0,89±0,04	$\frac{0,81 \pm 0,005}{0,96 \pm 0,004}$	$\frac{0,84 \pm 0,006}{0,84 \pm 0,004}$	>0,1 <0,05
ІК(11S-19S), %г/л	31,3±1,2	$\frac{46,2 \pm 2,2}{32,6 \pm 1,8}$	$\frac{45,8 \pm 2,1}{40,2 \pm 2,0}$	>0,1 <0,05
	0,59±0,02	$\frac{1,44 \pm 0,007}{0,67 \pm 0,004}$	$\frac{1,45 \pm 0,007}{1,1 \pm 0,005}$	>0,1 <0,05
ІК(<11S), %г/л	21,5±1,0	$\frac{27,9 \pm 0,8}{20,8 \pm 0,7}$	$\frac{27,6 \pm 0,9}{29,0 \pm 0,8}$	>0,1 <0,01
	0,4±0,02	$\frac{0,86 \pm 0,002}{0,43 \pm 0,002}$	$\frac{0,87 \pm 0,002}{0,78 \pm 0,002}$	>0,1 0,01

В другій групі хворих, яка отримувала медичну реабілітацію згідно до відомого способу - прототи-пу загострення СПС в строки до 1 року відмічалось у 20 хворих (23,25±3,4%), тобто в 3,7 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 3,7 рази. Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу медичної реабілітації хворих з наявністю СПС та про досягнення задачі винаходу, а саме прискоренню та досягненню 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 Т-супресорів (CD8⁺), у зв'язку з чим хелперно/супресорний коефіцієнт, тобто імунорегуляторний індекс, суттєво знижувався. Відмічалось також зниження циркулюючих імунних комплексів (ЩК) переважно за рахунок перевищення питомої ваги середньомолекулярних (11S-19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів, які володіють найбільшою токсигенністю

(таблиця 2)

Крім того, відмічалось зниження бактерицидної активності у сироватки, що свідчило про зниження природної антиінфекційної резистентності (ПАР). Після завершення курсу медичної реабілітації в першій групі хворих, яка отримувала реабілітацію згідно з запропонованим способом відмічалось суттєве поліпшення або нормалізація імунологічних показників, а саме ліквідація Т-лейкопенії, підвищення числа СО4⁺-лімфоцитів та імуно-регуляторного індексу, зниження загальної концентрації циркулюючих імунних комплексів та чітка тенденція до нормалізації їх молекулярного складу (див таблицю 2). В другій групі хворих з СПС зберігалися суттєві зсуви імунологічних показників, що свідчило про збереження вторинного імунодефіцитного стану. Отже, отримані дані свідчать, що поряд з нормалізацією клінічних показників та досягнення стійкої ремісії, у хворих, які отримували медикаментозну реабілітацію згідно до запропонованого способу, нормалізувалися показники імунологічного гомеостазу, що дозволяє рахувати запропонований спосіб патогенетичне об'єднаний.

Протефлазид добре переноситься хворими, не викликає небажаних побічних ефектів. У зв'язку з прискоренням досягнення ремісії та зменшення частоти загострень СПС, умовний економічний ефект при використанні запропонованого способу складає біля 189 грн на 1 хворого.

Приводимо конкретні клінічні приклади використання заявленого способу

Приклад 1 Хвора С 30 років, вчителька хімії, хворіє на СПС протягом останніх 4 років. Заявляє 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 (110 уд./хв). Виходячи з даних анамнезу та клінічної картини захворювання, встановлений діагноз СПС, середньостяжкий перебіг, фаза помірного загострення.

Хворіє був призначений курс медичної реабілітації згідно до заявленого способу, а саме введення тимогену внутрішньом'язово по 100 мг 1 раз на добу, п'ять ін'єкцій та додатково протафлазид по 8 крапель 3 рази на добу протягом 3 тижнів, потім по 5 крапель 3 рази на добу ще протягом 1 тижня. Введення тимогену та протафлазиду здійснюється 2 рази на рік з інтервалами 4 місяця між курсами реабілітації. Під впливом заявленого способу загальний стан хворої та її самопочуття суттєво покращилися. Тривалість збереження загальної слабкості та нездужання склала 5 днів, головного болю та запаморочення - 4 доби, зниження працездатності, підвищеної стомлюваності - 6 днів. Апетит нормалізувався на п'яту добу проведення курсу медичної реабілітації, порушення сну, підвищена дратівливість, зниження загального емоційного тону та підвищення емоційної лабільності зникли на шосту добу з початку проведення медичної реабілітації. Червоний дермографізм зберігався протягом 10 днів. 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 пропонуваним способом повторний курс медичної реабілітації був проведений через 4 місяці після завершення першого курсу. Диспансерний нагляд протягом 1 року дозволив встановити ефективність заявленого способу, загострень патологічного процесу за цей період не відмічалось.

Додаткове імунологічне обстеження дозволило встановити, що до початку проведення медичної реабілітації у хворої були виявлені суттєві зсуви з боку стану імунітету та показників ПАР, а саме Т-лімфопенія ($CD4^{+}$ -52%), зниження хелперно-супресорного коефіцієнту $CD4/CD8$ (1,42), підвищення рівня ЦІК (2,96 г/л), зниження бактерицидної активності сироватки (56%) та шкіри (збільшення кількості аутофлори до 126 колоній на площі бакпечатки). Після завершення курсу профілактики згідно до заявленого способу, відмічена нормалізація кількості Т-лімфоцитів ($CD3^{+}$ -68%), хелперно-супресорного коефіцієнту $CD4/CD8$ (2,0), зниження рівня ЦІК (1,98 г/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 С відмічається нормалізація імунологічних показників.

Приклад 2 Хворий П, 30 років, бухгалтер, хворіє на СПС протягом останніх 3 років. Скарги 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 115 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 протафлазид по 10 крапель 3 рази на добу протягом 4 тижнів, потім по 5 крапель 3 рази на добу ще протягом 2 тижнів. Введення тимогену та протафлазиду 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 днів, головного болю, запаморочення - 5 днів, зниження працездатності та підвищеної стомлюваності - 6 днів, зниження апетиту, порушень сну - 5 днів, емоційної лабільності та зниження емоційного тону, наявності червоного дермографізму - 11 днів. Отже, була досягнута повна клінічна ремісія захворювання. Згідно до заявленого способу повторний курс медичної реабілітації був проведений повторно через 4 місяці після завершення першого курсу. Диспансерний нагляд протягом 1 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 ($CD3^{+}$ - 51%), зниження хелперно-супресорного коефіцієнту $CD4/CD8$ (1,38), підвищення рівня ЦІК (3,12 г/л), зниження бактерицидної активності сироватки (52%) та шкіри (збільшення кількості аутофлори до 120 колоній на площі бакпечатки). Після завершення курсу профілактики згідно до заявленого способу, відмічена нормалізація кількості Т-лімфоцитів ($SD3^{+}$ -67%), хелперно-супресорного коефіцієнту $CD4/CD8$ (1,9), зниження рівня ЦІК (1,98 г/л) підвищення бактерицидної активності сироватки (до 72%) та шкіри (18 колоній на площі бакпечатки). Отже, поряд з прискоренням досягнення повноцінної та стійкої клінічної ремісії, у хворого П відмічається 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 заяв-

леного способу в клінічній практиці.