



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **118796** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
A61K 31/00
A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 02473	(72) Винахідник(и): Северин Юлія Вікторівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.03.2017	(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 28.08.2017	УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА,
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 28.08.2017, Бюл.№ 16	пл. Свободи, 4, м. Харків, 61022 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування діабетичної полінейропатії включає застосування лікарських препаратів. Хворому проводять корекцію модифікованих факторів ризику та рівня глюкози крові, а також призначають тівортин в дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів, тіоктаcid в дозі 600 мг/добу впродовж 3 місяців, мільгаму перші 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу протягом 1 місяця та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу протягом 3 місяців в залежності від вираженості больового синдрому.

UA 118796 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до неврології та ендокринології, і може бути використана для підвищення ефективності лікування діабетичної полінейропатії (ДП) у хворих.

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана зі значною поширеністю цукрового діабету (ЦД) та його ускладненням у вигляді полінейропатії, яка супроводжує 1/3 випадків ЦД. У зв'язку з цим потрібна розробка ефективних способів лікування хворих на ДП, що має суттєве значення для неврології та ендокринології.

Сучасні підходи щодо лікування гострої ДП включають корекцію факторів ризику, що посилюють явища нейропатії - тютюнопаління, дисліпідемії, артеріальної гіпертонії. Необхідним заходом є контроль гіперглікемії, оскільки це може не тільки зупинити процес ураження периферичних нервів, але й сприяти зворотному розвитку захворювання.

Зміни метаболізму при ЦД характеризуються підвищеним рівнем утворення вільних радикалів та пригніченням природних антиоксидантних систем, що потребує урахування цього факту та включення препаратів з антиоксидантними властивостями до комплексного лікування ДП.

Як відомо, хворі на ЦД мають знижений рівень нейротропних вітамінів (В1, В6, В12), що робить нервові волокна більш уразливими до метаболічного та ішемічного пошкодження і тому потребують їх корекції.

Наступним заходом, згідно із судинною теорією розвитку нейропатії при ЦД, є лікувальний вплив на уражені дрібні судини, що характеризується мікротромбозами і оклюзією капілярного русла та призводять до ішемії і подальшої дегенерації нервових волокон.

Окрім цього, важливим заходом у лікуванні ДП є вплив на ендотеліальну дисфункцію, яка виникає внаслідок дії надлишків сорбітолу та фруктози, а також пригнічення антиоксидантної глутатіонової системи через брак нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ), який у великій кількості витрачається в поліоловому циклі.

Симптоматична терапія ДП повинна також містити заходи щодо усунення проявів вегетативної дисфункції та хронічного невропатичного болю, що ускладнюють життя хворих на ЦД.

Тому вбачається необхідними розробка та впровадження ефективних засобів лікування ДП, які б чинили вплив на всі ланки патогенезу розвитку ДП та симптоми захворювання.

Відомі різні способи лікування ДП.

Існує спосіб лікування ДП з використанням мілдронату (діюча речовина - мельдонію дигідрат) [1].

Недоліком даного способу є те, що вплив цього препарату на окремі патогенетичні ланки уражень периферичних судин при ДП був недостатнім, зокрема на синтез оксиду азоту ендотеліоцитами, що є потужним вазодилататором.

Відомий також спосіб лікування ДП, що включає застосування актовегіну [2].

Однак недоліками цього способу є можливе виникнення внаслідок прийому зазначеного препарату артеріальної гіпотензії, серцевої аритмії, тахікардії, що обмежує застосування цих препаратів у хворих на цукровий діабет, ускладнений вегетативною кардіонейропатією.

Тому був запропонований спосіб лікування ДП шляхом призначення препарату тівортин (діюча речовина - L-аргінін) перорально у дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів на тлі базисної терапії, що також довів свою ефективність при лікуванні хворих на ДП [3].

Цей спосіб є простим та ефективним у застосуванні і тому вибраний як прототип.

До недоліків прототипу належить те, що запропонований спосіб лікування не враховує усіх патогенетичних механізмів розвитку ДП та потребує подальшого вдосконалення.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення існуючого способу лікування хворих на ДП, а саме підвищення ефективності лікування хворих на ДП.

Поставлена задача вирішується тим, що хворим на ДП проводиться корекція модифікованих факторів ризику (тютюнопаління, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії) та рівня глюкози крові, призначення поряд з аргініном (тівортин) в дозі 5 г/добу 2 тижні, тіоктової кислоти (тіоктацид) 600 мг/добу протягом 3 місяців, вітамінів групи В (мільгама) протягом 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу 1 місяць та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу в залежності від проявів больового синдрому.

Аргінін (тівортин) є субстратом для NO-синтази- ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах, активує гуанілатциклазу, підвищує рівень цГМФ в ендотелію судин. Внаслідок цього препарат знижує активність та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії, попереджаючи таким чином утворення та ріст атеросклеротичних бляшок, а також пригнічує синтез ендотеліну-1, який є потужним

вазоконстриктором та стимулятором проліферації клітин стінки судин. Внаслідок всіх цих процесів тівортін забезпечує фізіологічну вазодилатацію та ангіопротекцію [4].

Тіоктова кислота (тіоктацид) сприяє інактивації вільних радикалів, чим зменшує окислювальний стрес, запобігає інгібуванню NO-синтетази, перешкоджаючи погіршенню кровотоку по *vasa nervorum* та ішемічному ураженню нервових волокон. Крім цього застосування тіоктової кислоти призводить до зменшення суб'єктивних ознак нейропатії (парестезії, болю, симптомів вегетативної дисфункції), поліпшення вібраційної чутливості та електрофізіологічних характеристик нервових волокон.

Вітамін В1 (тіамін), що міститься у препараті "Мільгама", покращує синаптичну передачу, знижує інтенсивність та уповільнює темп дегенерації нервових волокон. Вітамін В6 (піридоксин) сприяє процесам засвоєння глюкози нейронами та гліальними клітинами. Вітамін В12 (ціанокобаламін) регулює процеси кровотворення, мієлінізації нервових волокон, зменшує больові відчуття, пов'язані з ураженням периферичних нервів, стимулює нуклеїновий обмін через активацію фолієвої кислоти.

Прегабалін є структурним аналогом гамма-аміномасляної кислоти, яка є гальмівним медіатором у ЦНС. Основним механізмом дії прегабаліну вважається зв'язування із потенціал-чутливими кальцієвими каналами, що забезпечує його знеболювальну дію.

Автором корисної моделі було встановлено, що оптимальною при лікуванні хворих на ДП є наступна схема: корекція модифікованих факторів ризику (тютюнопаління, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії) та рівня глюкози крові, призначення тівортину в дозі 5 г/добу 2 тижні, тіоктациду 600 мг/добу протягом 3 місяців, мільгами протягом 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу 1 місяць та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу в залежності від проявів больового синдрому.

Автором корисної моделі виявлено, що саме ця схема забезпечує максимальний позитивний ефект у лікуванні хворих на ДП, тому дана схема, яка була розроблена в клініці досвідним шляхом, також входить до предмету корисної моделі.

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином: після клінічної верифікації діагнозу ДП розпочинали лікування, яке включало корекцію модифікованих факторів ризику (виключення тютюнопаління, корекцію дисліпідемії та артеріальної гіпертензії) та рівня глюкози крові, призначення поряд з аргініном (тівортин) в дозі 5 г/добу 2 тижні, тіоктової кислоти (тіоктацид) 600 мг/добу протягом 3 місяців, вітамінів групи В (мільгама) протягом перших 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу протягом 1 місяця та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу протягом 3 місяців.

При розробці корисної моделі авторами було обстежено 2 групи хворих на ДП. Основна група (20 осіб) отримувала терапію за допомогою заявленого способу, група зіставлення (20 осіб) - за допомогою відомого способу-прототипу. Діагноз встановлювали на підставі скарг, неврологічного огляду, обстеження за шкалами Невропатичного Симптоматичного Підрахунку (NSS), Модифікованого Невропатичного Дисфункціонального Підрахунку (NDS) та електронейроміографічного (ЕНМГ) тестування.

Обидві групи дорослих хворих з ДП, що знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком і статтю. В обох групах переважали пацієнти з середнім ступенем важкості проявів ДП. Характеристика хворих за шкалою Невропатичного Симптоматичного Підрахунку (NSS) та Модифікованого Невропатичного Дисфункціонального Підрахунку (NDS) на 1-у та 90-ту добу спостереження наведена в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, хворі основної групи мають більш виражене покращення неврологічної симптоматики за шкалами NSS та NDS у порівнянні з групою зіставлення.

Таблиця 1

Характеристика хворих за шкалами NSS та NDS

	Основна група		Група зіставлення	
	1-а доба	90-а доба	1-а доба	90-а доба
Середній бал за шкалою NSS	8,03±0,54	3,43±0,45	6,17±0,52	4,58±0,50
Середній бал за шкалою NDS	4,45±0,22	2,36±0,98	5,38±0,58	4,24±0,29

Результати ЕНМГ параметрів продемонстрували достовірне покращення показників швидкості проведення збудження по моторних нервах, М-відповіді, резидуальної латентності у хворих основної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Блектронейроміографічні показники в обох групах

	Основна група		Група зіставлення	
Амплітуда моторної М-відповіді, мВ	1-а доба	90-а доба	1 -а доба	90-а доба
n. Peroneus	5,3±0,50	6,2±1,43	5,2±0,53	5,8±0,56
n. Tibialis	5,8±0,78	6,9±0,18	5,6±1,07	5,9±0,68
Резидуальна латентність, мс				
n. Peroneus	4,5±0,98	4,8±0,55	4,2±0,23	4,6±0,32
n. Tibialis	4,6±0,77	4,9±0,87	4,3±0,27	4,7±0,54
Швидкість проведення імпульсу по моторному волокну, м/с				
n. Peroneus	40,3±1,38	43,3±0,39	40,1±1,09	41,3±0,28
n. Tibialis	39,4±1,18	42,6±0,76	38,6±1,12	40,1±0,87

5

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність заявленого способу лікування ДП та його переваги відносно відомого способу-прототипу, оскільки заявлений спосіб сприяє більш швидкому покращенню неврологічного стану пацієнтів та ЕНМГ-показників, у той час як при використанні відомого способу-прототипу позитивна динаміка вказаних показників менш значуща.

10

Приводимо конкретні приклади використання заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий

15

Д., 43 роки, історія хвороби № 2354. Діагноз. Діабетична дистальна симетрична сенсо-моторна полінейропатія нижніх кінцівок з вираженим больовим синдромом, мікроангіопатія нижніх кінцівок на тлі субкомпенсованого цукрового діабету 2 типу середнього ступеня тяжкості. До лікування кількість балів за шкалою NSS складала 6 балів, за шкалою NDS-5 балів. ЕНМГ-показники були наступними: амплітуда моторної М-відповіді n. Peroneus-4,68мВ, по n. Tibialis-4,33 мВ, швидкість проведення імпульсу за n. Peroneus-40,0 м/с, за n. Tibialis-38,2 м/с, резидуальна латентність: по n. Peroneus-7,4 мс, по n. Tibialis-6,8 мс.

20

Відповідно до способу, що пропонується, хворому проведено лікування, яке включало корекцію модифікованих факторів ризику (виключення тютюнопаління, корекцію дисліпідемії та артеріальної гіпертензії) та рівня глюкози крові, призначення тівортину в дозі 5 г/добу 2 тижні, тіоктациду 600 мг/добу протягом 3 місяців, мільгами протягом перших 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу протягом 1 місяць та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу протягом 3 місяців. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування на 90-у добу: NSS-5 балів, NDS-2 бали, ЕНМГ-параметри: амплітуда моторної М-відповіді n. Peroneus-6,23мВ, за n. Tibialis-6,43 мВ, швидкість проведення імпульсу по n. Peroneus-42,2 м/с, по n. Tibialis-41,5 м/с, резидуальна латентність: по n. Peroneus-5,3 мс, по n. Tibialis-5,1 мс.

30

Ніяких побічних ефектів від призначення стосовно заявленого способу лікування не було виявлено. Пацієнт відмітив значне зменшення проявів больового синдрому, чутливих та рухових порушень. Отже, отримані дані свідчать про досягнення у хворого Д. задачі корисної моделі, тобто підвищення ефективності лікування на ДП.

35

Приклад № 2.

Хвора З., 48 років, історія хвороби № 2783. Діагноз. Дистальна симетрична діабетична сенсо-моторна полінейропатія нижніх кінцівок з вираженим больовим синдромом, мікро-макроангіопатією нижніх кінцівок на тлі декомпенсованого цукрового діабету 2 типу. До лікування кількість балів за шкалою NSS складала 8 балів, за шкалою NDS – 6 балів. ЕНМГ-показники були наступними: амплітуда моторної М-відповіді n. Peroneus-5,18 мВ, по n. Tibialis-5,85 мВ, швидкість проведення імпульсу по n. Peroneus-34,5 м/с, по n. Tibialis-33,8 м/с,

40

резидуальна латентність: по n. Peroneus-5,8 мс, по n. Tibialis-5,9 мс. Відповідно до способу, що пропонується, хворій проведене лікування, яке включало корекцію модифікованих факторів ризику та рівня глюкози крові, призначення тівортину в дозі 5 г/добу 2 тижні, тіоктациду 600 мг/добу протягом 3 місяців, мільгами протягом перших 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу протягом 1 місяця та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу протягом 3 місяців. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування на 90-у добу: NSS-4балив, NDS-3 бали, ЕНМГ-параметри: амплітуда моторної М-відповіді n. Peroneus-6,03 мВ, по n. Tibialis-6,02 мВ, швидкість проведення імпульсу по n. Peroneus-39,8 м/с, по n. Tibialis-39,9 м/с, резидуальна латентність: по n. Peroneus-6,2МС, по n. Tibialis-6,1 мс.

Ніяких побічних ефектів від призначення стосовно заявленого способу лікування не було виявлено.

Таким чином, отримані дані свідчать, що застосування заявленого способу лікування хворих на ДП корисне, оскільки воно сприяє більш ефективному зменшенню клінічних проявів ДП та покращенню електронейроміографічних показників периферичних нервів нижніх кінцівок у порівнянні з відомим способом-прототипом. Клінічний досвід автора корисної моделі показує, що заявлений спосіб лікування добре переноситься хворими, не викликає залежності та інших небажаних побічних ефектів, у тому числі алергічних реакцій. У зв'язку з цим, можна рекомендувати заявлений спосіб для широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Джерела інформації:

і. Деклараційний патент України на винахід № 59102А "Спосіб лікування діабетичної полінейропатії мілдронатом"; Білоус І.І.; заявник Буковинська державна медична академія; опубл. 15.08.2003. Бюл. № 8; заявл. 21.01.2003; 2003010518).

2. Власенко М.В., Семенюк І.В., Кривов'яз Ю.О. Застосування актовегіну при лікуванні діабетичної полінейропатії // Ендокринологія. - 2012. - № 17(3). - С. 59-64.

3. Деклараційний патент на корисну модель № 92214 А61Р 3/10 від 11.08.2014, Бюл. № 15. Спосіб лікування діабетичної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

4. Шлапак І.П., Галушко О.А. Досвід застосування тівортину в комплексі лікування синдрому діабетичної стопи // 20 Клінічна хірургія. - 2011. - № 2. - С.-61-64.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування діабетичної полінейропатії, що включає застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що хворому проводять корекцію модифікованих факторів ризику та рівня глюкози крові, а також призначають тівортин в дозі 5 г/добу впродовж 2 тижнів, тіоктацид в дозі 600 мг/добу впродовж 3 місяців, мільгаму перші 10 днів у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій по 2 мл з наступним переходом на пероральний прийом мільгами композитум по 1 драже 3 рази на добу протягом 1 місяця та прегабаліну від 150 до 600 мг на добу протягом 3 місяців в залежності від вираженості больового синдрому.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601