



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84201** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 35/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 05395</b>	(72) Винахідник(и): <b>Терьошина Ірина Федорівна (UA), Казакова Светлана Євгенівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>26.04.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.10.2013</b>	(73) Власник(и): <b>Терьошина Ірина Федорівна, кв. Шевченка, 27, кв. 32, м. Луганськ, 91033 (UA), Казакова Светлана Євгенівна, вул. Оборонна, 16, кв. 4, м. Луганськ, 91031 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.10.2013, Бюл.№ 19</b>	

## (54) СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

### (57) Реферат:

Спосіб профілактики загострень рекурентних депресивних розладів включає вживання антидепресантів у підтримуючих дозах. Додатково вводять імуноактивний препарат аміксин ІС.

UA 84201 U



Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до психіатрії, та належить до способів профілактики загострень психічних хвороб, зокрема рекурентних депресивних розладів (РДР).

Актуальність предмету корисної моделі пов'язана із значною розповсюдженістю захворюваності на РДР у сучасних умовах, поперед усього серед осіб молодого, найбільш працездатного віку, та недостатньою ефективністю існуючих у теперішній час способів профілактики загострень РДР, що викликає значну частоту розвитку загострень даного захворювання з втратою працездатності. З іншої сторони, при вдалій профілактиці загострень патологічного процесу можна домогтися досягнення стійкої та тривалої ремісії РДР, та тим самим суттєво покращити як загальний прогноз хвороби, так і працездатність хворих на дану хворобу.

Існує спосіб профілактики загострень РДР, стосовно якого при досягненні ремісії захворювання проводять диспансерний нагляд за хворими, та в залежності від тих симптомів хвороби, які збереглися в цей період, призначають психотерапію та нормотимики (Арана Д. Фармакотерапия психических расстройств / Д. Арана, Д. Розенбаум. - М: "Издательство БИНОМ", 2006. - 416 с).

Однак цей спосіб профілактики загострень РДР недостатньо ефективний і потребує подальшого удосконалення. Виходячи з цього було запропоновано хворим на РДР проводити стимуляцію процесів фізіологічної активності за механізмами холодового стресу, який передбачає те, що на охолоджені ділянки тіла хворого - зони акупунктури, які підібрані індивідуально по суб'єктивному відгуку пацієнта, діють низькоінтенсивним лазерним випромінюванням (Деклараційний патент України на корисну модель. - №41767, МПК (2006.1) A61N 5/02. - Спосіб лікування хворих на депресивні розлади. - Опубл. 10.06.2009, Бюл. № 11).

Однак при використанні даного способу у частини хворих виникають загострення патологічного процесу, що потребує їхньої госпіталізації до психіатричного стаціонару та проведення довготривалого лікування.

Відомий також спосіб профілактики загострень РДР, який включає застосування антидепресантів у підтримуючих дозах (Дробижев М.Ю. Антидепрессанты первых поколений в современной терапии депрессии // Журн. неврол. и психиатр, им. С.С. Корсакова. - 2010. - Т. 108 (12). - С. 32-38)

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

До недоліків прототипу належить те, що у низки хворих на РДР не відмічається нормалізація показників імунного гомеостазу, а саме прозапальних цитокінів, що у клінічному плані відображається розвитком загострень РДР. Тому було необхідним подальше удосконалення існуючого способу профілактики загострень РДР.

Задачею корисної моделі є удосконалення відомого способу профілактики загострень РДР, а саме зменшення ймовірності виникнення загострень та нормалізація показників імунологічного гомеостазу, зокрема цитокінового профілю крові (ЦПК).

Поставлена задача вирішується тим, що шляхом введення хворим на РДР додатково до антидепресантів імуноактивного препарату аміксину ІС. Ця пропозиція базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, яка полягає в тому, що при загостренні РДР закономірно посилюється активність порушення імунологічного гомеостазу, зокрема показників ЦПК. Отже, наша пропозиція щодо додаткового введення хворим на РДР у періоді нестійкої ремісії аміксину ІС базується на ретельному вивченні особливостей патогенезу загострень патологічного процесу. Даний препарат з метою удосконалення способу профілактики загострень РДР застосована вперше.

Спосіб здійснюється таким чином. Хворим, які знаходяться в періоді відносної ремісії РДР та отримують підтримуючу терапію антидепресантами додатково призначають імуноактивний препарат аміксин ІС усередину по 125 мг 1-2 рази на тиждень протягом 4-6 тижнів поспіль у залежності від досягнутого ефекту.

Лабораторним критерієм ефективності призначення аміксину ІС є нормалізація концентрації у сироватці крові показників ЦПК, а саме прозапальних та протизапальних цитокінів (ЦК), а в клінічному аспекті проблеми - досягненню стійкої та довготривалої ремісії РДР та попередженню розвитку загострень патологічного процесу у хворих.

Вищевказані дози та курси введення аміксину ІС були підібрані нами досвідним шляхом. Саме при такій кратності введення аміксину ІС забезпечується нормалізація показників ЦПК у сироватці крові. Отже, новою є як саме призначення імуноактивного препарату, який нами вперше використовується в комплексній профілактиці загострень РДР, так і схема застосування вказаного препарату.

При розробці заявленого способу було обстежено дві групи хворих на РДР. Основна група хворих (65 осіб) отримувала профілактику РДР у відповідності до заявленого способу, група

зіставлення (60 пацієнтів) отримували профілактику загострень РДР згідно з відомим способом-прототипом. Аналізували частоту виникнення загострень РДР та як лабораторні критерії ефективності профілактичного лікування - динаміку ЦК у сироватці крові. Як клінічні, так і лабораторні показники порівнювали в обох групах хворих на РДР.

- 5 До початку проведення профілактики загострення РДР в обох групах, які були під наглядом - основній, що потім отримувала профілактику загострень РДР відповідно із заявленим способом, та зіставлення, в якій профілактика здійснювалася стосовно до відомого способу-прототипу були однотипові зсуви з боку показників ЦПК, що характеризувалися вірогідним підвищенням рівня прозапальних ЦК та менш суттєвим протизапальних, що свідчило про переважання
- 10 прозапальних властивостей крові над протизапальними (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ЦПК до початку курсу профілактики загострень РДР (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
IL-1β, пг/мл	18,8±1,7	46,7±1,9***	46,5±1,7***	>0,1
ФНП $\alpha$ , пг/мл	39,6±2,2	71,9±2,7***	71,6±2,4***	>0,1
IL-4, пг/мл	47,2±1,6	65,1±2,0*	65,6±1,9*	>0,1
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,72±0,05***	0,71±0,04***	>0,1
ФНП $\alpha$ /IL-4	0,84±0,04	1,1±0,04**	1,09±0,05**	>0,1

Примітка: у табл. 1 та 2 вірогідність різниці стосовно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; стовпчик P - вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

- Дійсно, з таблиці 1 видно, що у крові осіб основної групи вміст IL-1β перевищував норму в середньому 2,48 разу (P<0,001), і складав (46,7±1,9) пг/мл, у осіб групи зіставлення у 2,47 разу, складаючи при цьому (46,5±1,7) пг/мл ФНП $\alpha$  - у осіб основної групи в середньому в 1,82 рази, що дорівнювало (71,9±2,7) пг/мл, а у хворих групи зіставлення - (71,6±2,4) пг/мл, тобто в 1,81 разу (P<0,001). При цьому концентрація протизапального ЦК IL-4 також була вище показника норми, але його рівень був підвищений менш суттєво - у хворих основної групи до (65,1±2,0) пг/мл, тобто в середньому в 1,38 рази (P<0,05), у осіб групи зіставлення - (65,6±1,9) пг/мл тобто у середньому у 1,39 рази. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапальних (IL-1β, ФНП $\alpha$ ) та протизапального (IL-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення IL-1β/IL-4 відносно норми складала в хворих основної групи в 1,8 разу, а у пацієнтів групи зіставлення - в 1,78 разу, ФНП $\alpha$ /IL-4 - в 1,31 разу в основній групі та в групі зіставлення у 1,3 разу (P<0,01). Таким чином, у хворих на РДР до початку курсу профілактики загострень відмічено суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.
- 25

- При проведенні повторного імунологічного обстеження після завершення курсу профілактики було встановлено, що вміст IL-1β у крові хворих основної групи знизився відносно початкового рівня в середньому в 2,41 разу та становив (19,4±0,8) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося (P>0,1). Концентрація ФНП $\alpha$  знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,76 разу та становила на момент завершення курсу в середньому (40,9±1,7) пг/мл, що дорівнювало нормі (P>0,1). Вміст IL-4 у крові хворих основної групи, що отримували профілактику загострень РДР у відповідності до заявленого способу, зменшився в середньому в 1,36 разу стосовно вихідного рівня та склав в цей період обстеження (47,8±1,5) пг/мл, що також дорівнювало нормі (P>0,1). При цьому в ході проведеного курсу профілактики індекс IL-1β/IL-4 у осіб основної групи знизився в середньому в 1,76 разу (P<0,01) та складав (0,41±0,02). Коефіцієнт ФНП $\alpha$ /IL-4 у хворих основної групи зменшився стосовно вихідного рівня в середньому в 1,28 разу та становив (0,86±0,03) (P<0,05).
- 30
- 35

Таблиця 2

Показники ЦПК після завершення курсу профілактики загострень РДР (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=65)	зіставлення (n=60)	
IL-1β, пг/мл	18,8±1,7	19,4±0,8	37,5±1,2**	<0,01
ФНП $\alpha$ , пг/мл	39,6±2,2	40,9±1,7	56,8±1,9**	<0,01
IL-4, пг/мл	47,2±1,6	47,8±1,5	55,9±1,3*	<0,05
IL-1β/IL-4	0,4±0,03	0,41±0,02	0,67±0,03**	<0,01
ФНП $\alpha$ /IL-4	0,84±0,04	0,86±0,03	1,02±0,04*	<0,05

У хворих групи зіставлення, що отримували профілактику загострень РДР у відповідності до відомого способу-прототипу, позитивна динаміка вивчених показників була суттєво меншою (дивись табл. 2). Так, рівень IL-1β у хворих групи зіставлення знизився відносно початкового рівня лише в 1,24 разу та становив (37,5±1,2) пг/мл, що в середньому в 1,99 разу перевищувало норму та в 1,93 разу - відповідний показник основної групи (P<0,01). Концентрація ФНП $\alpha$  знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,26 рази, залишаючись при цьому вище норми в 1,43 разу та більше відповідного показника у основній групі в 1,39 разу, що складало (56,8±1,9) пг/мл (P<0,01). Вміст IL-4 у крові хворих групи зіставлення зменшився в середньому в 1,17 разу стосовно вихідного рівня та склав в цей період обстеження (56,9±1,2) пг/мл, але залишався в 1,18 разу вище норми (P<0,05). При цьому в ході проведеної курсу профілактики індекс IL-1β/IL-4 знизився в середньому лише в 1,06 разу, але залишався в при цьому в 1,68 разу вище норми (P<0,01). Кратність різниці значення ФНП $\alpha$ /IL-4 стосовно норми на момент завершення курсу профілактики становила в середньому 1,21 разу (P<0,05).

Таким чином, застосування заявленого способу профілактики загострень РДР сприяє практично повному відновленню в них імунологічного гомеостазу, а саме нормалізацію показників ЦПК.

За даними диспансерного обстеження протягом року з моменту початку проведення профілактики загострень РДР у основній групі помірно виражені загострення виникли у 3 осіб (4,6 %). В групі зіставлення за цей період загострення виникли у 14 осіб (23,3 %), в тому числі помірно виражені у 5 та значно виражені, з розвитком психотичного стану, що потребувало тривалого лікування в умовах психіатричного стаціонару - у 9 хворих. Отже, в цілому при проведенні профілактики загострень РДР за допомогою заявленого способу частота виникнення загострень РДР зменшувалася в 5,06 разу та суттєво знижувалася їхня тяжкість.

Виходячи з отриманих даних, можна вважати заявлений спосіб профілактики загострень РДР ефективним та перспективним для використання в клінічній психіатрії. Він не потребує дефіцитних та коштовних препаратів та обладнання, не виникає небажаних побічних реакцій, у тому числі алергічних. Тому заявлений спосіб профілактики загострень РДР може бути рекомендований для поширеного використання в умовах психіатричних диспансерів при проведенні диспансерного нагляду за хворими РДР.

Наводимо конкретні приклади виникнення заявленого способу.

Приклад 1.

Хворий С., 36 років, хворіє на РДР протягом 8 років, за даними медичної документації страждає на "РДР триваючий епізод легкого ступеня" (F33.00). На момент початку обстеження знаходився в періоді ремісії хвороби, отримував антидепресанти у підтримуючих дозах. Однак за даними родичів хворого та лікуючого лікаря за останні 3-4 дні у хворого суттєво посилюлися астеничні та депресивні прояви. При імунологічному обстеженні: IL-1β - 46,9 пг/мл, ФНП $\alpha$  - 72,0 пг/мл, IL-4 - 65,3 пг/мл, індекс IL-1β/IL-4 - 0,72, індекс ФНП $\alpha$ /IL-4 - 1,1.

У зв'язку з наявністю вищевказаних клініко-лабораторних показників експертним шляхом констатовано висока можливість розвитку загострення РДР, і тому додатково до антидепресивних препаратів хворому було назначено у відповідності з заявленою корисною моделлю введення імунотактивного препарату аміксіну ІС усередину по 125 мг 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів поспіль.

Під впливом впровадженого курсу профілактичних загострень РДР, загальний психічний стан хворого поступово покращився, зменшилися прояви депресивного синдрому, пацієнт став охоче спілкуватися з родичами. При проведенні диспансерного обстеження встановлено, що в клінічному плані в нього поступово виникла стійка ремісія захворювання. За даними

лабораторного дослідження на момент завершення курсу профілактики загострення РДР відповідно до заявленого способу вивчені показники ЦПК наблизилися до норми, при цьому IL-1 $\beta$  складав 19,0 пг/мл, ФНП $\alpha$  - 40,0 пг/мл, IL-4 - 47,4 пг/мл, індекс IL-1 $\beta$ /IL-4 - 0,40, індекс ФНП $\alpha$ /IL-4 - 0,84. За даними диспансерного обстеження протягом 1 року після завершення профілактичного курсу введення аміксину 1С психічний стан хворого С залишався задовільним, не було потреби в госпіталізації хворого до психіатричного стаціонару, зберігався стан тривалої та повноцінної ремісії РДР.

Приклад 2.

Хвора Н., 32 років, хворих на РДР вже протягом 8 років, за даними медичної документації діагноз "РДР триваючий епізод тяжкий без психотичних симптомів" (F33.2). Неодноразово госпіталізувалася до психіатричного стаціонару, де проводилося лікування загострень РДР. На момент обстеження хвора знаходилася у стані нестійкої ремісії, що встановлено при черговому диспансерному огляді. Скаржилася на загальну слабкість, нездужання, тривожні думки, зниження інтересу до оточення, небажання до спілкування. При імунологічному обстеженні: IL-1 $\beta$  - 47,2 пг/мл, ФНП $\alpha$  - 74,0 пг/мл, IL-4 - 66,0 пг/мл, індекс IL-1 $\beta$ /IL-4 - 0,71, індекс ФНП $\alpha$ /IL-4 - 1,1.

Виходячи з особливостей клінічних та лабораторних даних під час обстеження експертним шляхом у хворої Н. було встановлено високий ступінь ймовірності виникнення загострення РДР. Тому було прийняте рішення проведення цієї хворій профілактичного курсу стосовно до заявленого способу. Додатково до підтримуючого введення антидепресантів, яке хвора одержувала на момент обстеження хвора Н. отримувала стосовно із заявленим способом імуноактивний препарат аміксин 1С усередину по 125 мг 2 рази на тиждень протягом 6 тижнів поспіль у залежності від досягнутого ефекту.

Під впливом введення вказаних препаратів загальний стан та особливо психічний стан хворої суттєво покращилися, зменшилися астеничні прояви, хвора більш охоче вступає до мовного контакту, відмічає покращення самопочуття. За даними лабораторного дослідження на момент завершення курсу профілактики загострення РДР відповідно до заявленого способу вивчені показники ЦПК наблизилися до норми, при цьому IL-1 $\beta$  складав 19,1 пг/мл, ФНП $\alpha$  - 40,1 пг/мл, пг/мл, IL-4 - 47,6 пг/мл, індекс IL-1 $\beta$ /IL-4 - 0,40, індекс ФНП $\alpha$ /IL-4 - 0,84.

При диспансерному обстеженні протягом 1 року відмічено відсутність загострень РДР. Психічний стан хворої весь цей період залишався задовільним, за клінічними даними мала місце стійка та тривала ремісія патологічного процесу.

Отже, отримані дані свідчать про достатню ефективність заявленого способу профілактики загострень РДР, який суттєво перевищує ефективність профілактики загострень, що відмічається при застосуванні відомого способу-прототипу. Таким чином, заявлений спосіб суттєво перевищує за ефективністю відомий спосіб-прототип. Заявлена корисна модель не потребує коштовних та дефіцитних реактивів та обладнання, а тому може бути рекомендована для поширеного використання в клінічній практиці.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб профілактики загострень рекурентних депресивних розладів, що включає вживання антидепресантів у підтримуючих дозах, який **відрізняється** тим, що додатково вводять імуноактивний препарат аміксин 1С.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що аміксин 1С вводять усередину по 125 мг 1-2 рази на тиждень протягом 4-6 тижнів поспіль у залежності від досягнутого ефекту.

---

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

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