



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **91183** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
A61K 35/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 00467</p> <p>(22) Дата подання заявки: 20.01.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.06.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2014, Бюл.№ 12</p>	<p>(72) Винахідник(и): Литвиненко Наталія Володимирівна (UA), Силенко Галина Ярославівна (UA), Пінчук Вікторія Анатоліївна (UA), Кривчун Анжеліна Михайлівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): Литвиненко Наталія Володимирівна, вул. Сінна, 43, кв. 1, м. Полтава, 36039 (UA), Силенко Галина Ярославівна, вул. Ціолковського, 40, кв. 84, м. Полтава, 36023 (UA), Пінчук Вікторія Анатоліївна, вул. Красіна, 116/2, к. 2, кв. 100, м. Полтава, 36023 (UA), Кривчун Анжеліна Михайлівна, вул. Красіна, 118/2, к. 1, кв. 169, м. Полтава, 36023 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ II СТАДІЇ

(57) Реферат:

Спосіб лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії включає призначення стандартної терапії за допомогою нейропротекторів, антиагрегантів, периферичних вазодилітаторів, та проведення інфузійної терапії. Додатково застосовують лікарський препарат "Мема" по 10 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців.

UA 91183 U

Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до нервових хвороб і призначена для лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію.

В структурі неврологічної патології найбільш актуальним та соціально значущими залишаються цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ), які посідають перше місце серед неврологічних хвороб. Зростання кількості ЦВЗ у нашій країні в основному зумовлене ростом хронічних, повільно прогресуючих форм - дисциркуляторних енцефалопатій, які, згідно з епідеміологічними даними, становлять до 67 % у структурі цереброваскулярних захворювань. Із них 15-20 % випадків зумовлені кардіогенною патологією, 47-55 % - атеросклеротичним ураженням судин мозку в поєднанні з артеріальною гіпертензією (Хобзей М.К. Стан неврологічної служби в Україні у 2009 році / М.К. Хобзей, Т.С. Міщенко, О.М. Зінченко, М.В. Голубчиков // *Новости медицины и фармации.* - 2010. - № 339. - С. 69-79).

Когнітивні порушення, що виникають внаслідок цереброваскулярних захворювань, отримали назву судинних когнітивних розладів (СКР). Спектр цих розладів досить широкий - від мінімально виражених ознак до деменції (Sallawag S., Fernis S. et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo controlled trial // *Neurology.*-2004,- Vol 63.-P. 651-657).

Лікування судинних когнітивних розладів - складне завдання і включає в себе ранній початок терапії, етапність (в залежності від проявів когнітивних порушень), індивідуальний підхід з урахуванням суміжної патології, безперервність терапії і контроль ефективності (Trkinyunti T., Ronica O. et al. Emerging Therapies for Vascular Demencia and Vascular Cognitive Impairment // *Stroke.* - 2004. - Vol 35. - P. 1010).

Когнітивні розлади при ЦВЗ зумовлені холінергічною недостатністю, що доповнюється глутаматергічною ексайтотоксичністю в ділянці базального ядра Мейнерта. Саме тому найбільш перспективнішим напрямком профілактики та лікування судинних когнітивних розладів (СКР) є застосування препаратів, що мають модулюючу дію на холінергічну та глутаматергічну системи (Мельников В.А. Глутаматергическая и холинергическая стратегии фармакотерапии возрастной деменции // *Клин. Психиатрия.* - 2005. - Т. 13, № 4 (49). - С. 6-11).

Відомі способи лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (Мищенко Т.С. Гипертензивная дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция / Т.С. Мищенко, Л. Шестопалова, В. Кожевникова, И. Лапшина // *Ліки України.* - 2005. - № 5. - С. 57-60; Логановский К.Н., Юрьев К.Л. Сермион. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности // *Український медичний часопис* - № 2(46) - III/IV, 2005. - С. 59-74); Волошин П.В. Судинна деменція / П.В. Волошин, Т.С. Міщенко, О.В. Дмитрієва // *Мистецтво лікування.* - 2004. - № 5 (011). - С. 36-39; Патент України, № 67250, МПК А61В 5/00. Спосіб лікування постінсультних когнітивних порушень, який включає клінічне та нейропсихологічне обстеження хворих після перенесеного мозкового інсульту з використанням короткої шкали психічного стану MMSE, у якому при виявленні когнітивного дефіциту пацієнту призначають таблетки серміону 30 мг один раз на день в період з 12 до 14 години дня протягом 2-3 місяців).

Найбільш близьким аналогом до запропонованого є спосіб лікування когнітивних порушень, що включає стандартну терапію, що здійснюється за допомогою нейропротекторів, антиагрегантів, периферичних вазодилітаторів, та проведення інфузійної терапії, та одночасно із стандартною терапією призначають препарат корвітин у дозі 7 г протягом 10 днів за наступною схемою: в першу добу корвітин вводять відразу після госпіталізації, потім через 2 години у дозі 0,5 г внутрішньовенно крапельно, 2-3 день - по 0,5 г через 12 годин, на 4-10 день - по 0,5 г 1 раз на добу (Патент України № 52206, МПК А61В 10/00, А61К 31/00. Спосіб лікування когнітивних порушень).

Однак, відомий спосіб лікування має недостатній ступінь ефективності при лікуванні когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію за рахунок того, що зазначені засоби не забезпечують модулюючу дію на холінергічну та глутаматергічну системи.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити спосіб лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію шляхом удосконалення відомого, досягти корекції холінергічної та глутаматергічної системи, за рахунок включення у лікувальний комплекс засобу, що має модулюючу дію на холінергічну та глутаматергічну системи, забезпечити регрес когнітивних порушень та підвищення ступеня ефективності лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, що включає призначення стандартної терапії за допомогою нейропротекторів, антиагрегантів, периферичних вазодилітаторів, та проведення інфузійної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають препарат "Мема" по 10 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців.

МЕМА (Memantine), виробник: Драгенофарм Аптекарь Пюшл ГмбХ/Сінтон Іспанія С.Ел. / Комбіно Фарма Лімітед, Німеччина / Іспанія/Мальта, потенціал залежний, середньої афінності

неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів-мемантин(1-аміно-3,5-диметиладамантан) має низьку спорідненість з рецептором і таким чином не визиває побічних дій зі сторони центральної нервової системи. Регулює іонний транспорт, блокує кальцієві канали, нормалізує мембранний потенціал, покращує процес передачі нервового імпульсу. У проявах симптомів і прогресуванні

5 нейродегенеративної деменції важливу роль відіграє порушення глутамінергічної нейромедіації, особливо за участю NMDA(N-метил-D-аспартат)-рецепторів. Мемантин блокує ефекти патологічно підвищених рівнів глутамату, який може призвести до дисфункції нейронів, здійснює модулюючу дію на холінергічну та глутаматергічну системи. Абсолютна біодоступність мемантину становить 100 %. Максимальна концентрація досягається протягом 3-8 годин. Ознак впливу прийому їжі на всмоктування немає. В організмі людини близько 80 % мемантину циркулює у вигляді початкової речовини, основним метаболітом є N-3,5-диметил-глудантан, ізомерна суміш 4- і 6-гідроксимемантину, і 1-нітрозо-3,5-диметиладамантан. Жоден з цих метаболітів не проявляє NMDA-антагоністичної активності. Участь цитохрому P₄₅₀ в метаболізмі in vitro не виявлено.

15 Запропонований спосіб лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію здійснюють наступним чином. Після проведення всебічного обстеження: оцінки загального стану, клініко-неврологічного обстеження, загальних лабораторних методів дослідження, комп'ютерної томографії, МРТ головного мозку, призначають лікування запропонованим способом, що включає призначення стандартної терапії за допомогою

20 нейропротекторів, антиагрегантів, периферичних вазодиліаторів, та проведення інфузійної терапії, згідно з корисною моделлю, додатково призначають препарат "Мема" по 10 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців з наступним виконанням психодіагностичних методів до та після лікування.

Приклад. Хворий К., 65 років, госпіталізований до неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні 25.02.2012 року зі скаргами на підвищену втомлюваність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги, роздратованість, зниження ініціативи, тяжкість голови, головний біль, тривогу, безсоння, запаморочення, порушення сну, тремтіння, заніміння рук та ніг. Раніше лікувався амбулаторно і стаціонарно. Хворому запропонована госпіталізація для обстеження та вибору способу лікування.

25 Діагноз при госпіталізації: Дисциркуляторна енцефалопатія II ст.

Об'єктивно: У неврологічному статусі обстеженого спостерігалися симптоми дисциркуляторної енцефалопатії II стадії: рефлексии орального автоматизму, порушення конвергенції, пірамідна недостатність, позитивні патологічні симптоми, вестибулоатактичний синдром. Після проведення всебічного обстеження: на МРТ головного мозку були виявлені лакунарні інфаркти, кортикальна та субкортикальна атрофія мозку, що підтверджувало діагноз

30 при госпіталізації.

Проведені нейропсихологічні дослідження виявили наявність у когнітивних порушень помірного ступеня, про що свідчать результати шкал MMSE та Монреальської шкали. В структурі порушень пізнавальних функцій домінували розлади вербальної пам'яті, концентрація уваги та рахування. Проведений тест малювання годинника підтвердив наявність когнітивних порушень. Хворий припускав неточності розміщення стрілок, стрілки показували невірний час. При обстеженні за допомогою таблиць Шульте було відмічено порушення довільної уваги, розумової працездатності. За допомогою теста Бека виявлена депресія легкого ступеня. Тести Спілберга-Ханіна демонстрували помірний рівень реактивної тривожності.

45 Діагноз після проведення всебічних обстежень: Дисциркуляторна енцефалопатія II стадії з когнітивними розладами.

Хворому було призначено лікування запропонованим способом. Як традиційну стандартну терапію було призначено: кавінтон по 2,0 мл внутрішньо крапельно в 100,0 мл фізіологічного розчину; тіотриазолін 2,5 % 2,0 мл внутрішньом'язово, нейротропін 2,0 мл внутрим'язово; кардіомагніл 75 мг перорально; вазар Н 80 мг перорально, додатково був призначений препарат "Мема" по 10 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців з наступним виконанням психодіагностичних методів у процесі та після лікування.

Після проведеного лікування у пацієнта відмічалось покращення самопочуття, деяке підвищення рівня розумової працездатності, покращення концентрації уваги, підвищення фону настрою і загального рівня активності. У неврологічному статусі після лікування змін не відмічалось.

Згідно зі шкалою MMSE, достовірно підвищилась загальна когнітивна продуктивність, визначення когнітивних функцій за Монреальською шкалою виявило також підвищення когнітивного статусу. Аналіз результатів тесту малювання годинника виявив покращення. За показниками психологічного тестування відмічалось зменшення депресивних проявів, про що

свідчило достовірне зменшення рівня депресії по шкалі Бека та рівня реактивної тривожності. Хворий добре переносив лікування запропонованим способом.

Запропонованим способом лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію, на базі неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні було проліковано 24 пацієнта віком від 55-65 років з дисциркуляторною енцефалопатією II ст. на фоні артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу. У обстежених пацієнтів не було в анамнезі церебральних інсультів, транзиторних ішемічних атак, інфаркту міокарда. Усім хворим проводилось клініко-неврологічне обстеження, загальні лабораторні методи дослідження, комп'ютерну томографію, МРТ головного мозку. Ефективність терапії оцінювали за допомогою психодіагностичних методів, які включали шкалу оцінки психічного статусу (MMSE), монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій, тест малювання годинника. Для оцінки стійкості уваги та динаміки працездатності використовувалась методика таблиць Шульте (Литвиненко Н.В. Когнітивний профіль пацієнтів із розсіяним склерозом / Н.В. Литвиненко, В.А. Пінчук, Г.Я. Силенко // Проблеми екології та медицини. - № 3-4. - 2012. - С. 13-15.11). Шкали Бека та Спілберга-Ханіна застосовували для оцінки депресивних та тривожних розладів (Киршева Н.В., Рябчикова Н.В. Психология личности (тесты, опросники, методики). - М.: Геликон, 1995. – 236 с.).

Шкала для оцінки психічного статусу (MMSE) включає опитувальник із 9-ти пунктів. Оцінка шкали MMSE: 26-30 балів - норма, 20-25 балів - помірна когнітивна недостатність, легка деменція, 19-13 балів - помірна деменція, 12 та менше - виражена деменція.

Монреальська шкала оцінює різні когнітивні сфери: увагу і концентрацію, виконавчі функції, пам'ять, мову, конструктивно-зорові навички, абстрактне мислення, рахування і орієнтацію. Час для проведення складає 10 хвилин. 26-30 балів свідчить про нормальний когнітивний статус.

Для проведення тесту малювання годинника обстежуваному пропонується намалювати годинник, який показує певний час. Максимальний бал оцінки тесту 10. Вісім балів і нижче свідчить про наявність у хворого клінічно значимих когнітивних порушень.

Таблиці Шульте використовуються для оцінки стійкості уваги та працездатності. Людині, яка проходить обстеження по чергово пропонують п'ять таблиць, на яких в довільному порядку розташовані числа від 1 до 25. Необхідно знайти і показати числа в порядку зростання. Проба повторюється з різними таблицями в кількості п'ять. Оцінюється ефективність роботи, ступінь спрацьованості, психічна стійкість. Показник результату менше 1,0 говорить про гарну психічну стійкість відповідно, чим вище даний показник, тим гірша психічна стійкість досліджуваного до завдання.

В клінічній картині захворювання у обстежених нами хворих спостерігалось поєднання неврологічного дефіциту, когнітивних порушень, а також депресивних розладів. Серед скарг пацієнтів частіше всього зустрічались підвищена втомлюваність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги, роздратованість, зниження ініціативи, тяжкість голови, головний біль, тривога, безсоння, запаморочення.

В неврологічному статусі у обстежених спостерігалися симптоми дисциркуляторної енцефалопатії II стадії: рефлексії орального автоматизму, порушення конвергенції, пірамідна недостатність, позитивні патологічні симптоми, вестибулоатактичний синдром.

На МРТ головного мозку були виявлені лакунарні інфаркти, кортикальна та субкортикальна атрофія мозку, що підтверджувало II стадію дисциркуляторної енцефалопатії.

Проведені нами нейропсихологічні дослідження виявили наявність у обстежених когнітивних порушень помірного ступеня. В структурі порушень пізнавальних функцій домінували розлади вербальної пам'яті, концентрація уваги та рахування. Тест малювання годинника підтвердив наявність когнітивних порушень. Хворі допускали деякі неточності розміщення стрілок, стрілки показували невірний час.

Під час обстеження пацієнтів за допомогою таблиць Шульте було відмічено порушення довільної уваги, розумової працездатності.

За допомогою теста Бека у обстежених до лікування виявлено депресія легкого ступеня. Тести Спілберга-Ханіна демонстрували помірний рівень реактивної тривожності.

Після проведеного лікування пацієнти відмічали покращення самопочуття, деяке підвищення рівня розумової працездатності, покращення концентрації уваги, підвищення фону настрою і загального рівня активності.

В неврологічному статусі після лікування змін не відмічалось.

Через 2 місяця терапії у пацієнтів спостерігалось чітке покращення всіх когнітивних функцій. Згідно зі шкалою MMSE, достовірно підвищилась загальна когнітивна продуктивність. Визначення когнітивних функцій за Монреальською шкалою виявило також підвищення когнітивного статусу ($20,8 \pm 0,63$ до лікування та $25,6 \pm 0,9$ після лікування, $p < 0,05$).

Аналіз результатів тесту малювання годинника виявив покращення, що підтверджувалось збільшенням показника тесту ($8,05 \pm 0,05$ до лікування та $9,0 \pm 0,01$ після лікування $p < 0,05$).

5 За показниками психологічного тестування відмічалось зменшення депресивних проявів, про що свідчило достовірне зменшення рівня депресії по шкалі Бека та рівня реактивної тривожності.

Обстежені добре переносили прийом препарату. Але у 2 пацієнтів відмічався головний біль, який проходив самостійно, один хворий скаржився на збудження, неприємні відчуття напруження в ногах в перші дні прийому препарату.

10 Таким чином, запропонований спосіб лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії за рахунок комплексної дії традиційних засобів лікування та препарату "Мема" забезпечує підвищення ступеня лікування а саме: покращення основних когнітивних функцій: вербальної пам'яті, покращення довільної уваги, зменшення проявів астенії, загальне підвищення когнітивної продуктивності.

15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20 Спосіб лікування когнітивних розладів у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію II стадії, що включає призначення стандартної терапії за допомогою нейропротекторів, антиагрегантів, периферичних вазодилітаторів, та проведення інфузійної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують лікарський препарат "Мема" по 10 мг 1 раз на добу протягом 2 місяців.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

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