



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **133579** (13) **U**
(51) МПК

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2018 11569</p> <p>(22) Дата подання заявки: 26.11.2018</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.04.2019</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.04.2019, Бюл.№ 7</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кривчун Анжеліна Михайлівна (UA), Пінчук Вікторія Анатоліївна (UA), Силенко Галина Ярославівна (UA)</p> <p>(73) Власник(и): УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РОЗСІЯНИМ СКЛЕРОЗОМ

(57) Реферат:

Спосіб лікування когнітивних розладів у пацієнтів із розсіяним склерозом включає призначення нейропротектора олатропілу по 1 капсулі три рази на день.

UA 133579 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до неврології. Вона призначена і може бути використана для лікування когнітивних розладів у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Розсіяний склероз (РС) - це хронічне запальне та аутоімунне захворювання, головною ознакою патогенезу якого є демієлінізація. Особливе занепокоєння викликає стабільна тенденція до зростання розповсюдженості РС в Україні і по всьому світу, включаючи високорозвинені країни, що спостерігається в останні два десятиліття [1, 2, 3]. У світі сьогодні нараховують приблизно 2,3 мільйона таких хворих [4], за даними статистики МОЗ, в Україні їх близько 20 тисяч [5]. РС в Україні посідає друге місце по інвалідизації серед хвороб нервової системи. У різних регіонах України захворюваність коливається від 28 до 90 осіб на 100 тис. населення, з переважанням поширеності у західних і північних регіонах [5].

Згідно літературних джерел, відмічається зростання захворюваності на РС, хворіють люди молодого, працездатного віку, соціально активні [6, 7, 8, 9], що обумовлює актуальність даної проблеми.

Крім вогнищевих неврологічних змін (рухових, чутливих, мозочкових), суттєво впливає на працездатність, соціальну адаптацію, якість життя пацієнтів і стан вищих коркових функцій [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Визначення нейропсихологічного дефіциту особливо необхідно не тільки в соціальному аспекті для адаптації пацієнтів, але й для проведення оптимального патогенетичного лікування із використанням превентивної імуномодуючої терапії, яка потребує дотримання відповідного режиму введення [16, 17].

Запропоновано досить багато способів лікування розсіяного склерозу, серед яких: 1. Фармацевтична композиція у формі таблетки, придатна для сублінгвальної, букальної доставки або доставки через слизову ясен діючої речовини, яка відрізняється тим, що вона містить як діючу речовину терифлуномід або фармацевтично прийнятну сіль, як цільові добавки лактозу або її суміш з лудипресом LCE, целюлозу мікрокристалічну та/або гіпромелозу, колідон VA-64, крохмаль, бенецел MP-824, принаймні один антифрикційний агент, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

терифлуномід	3,0-13,5
лактоза або її суміш з лудипресом LCE	48,5-60,5
крохмаль	7,0-16,0
мікрокристалічна целюлоза та/або гіпромелоза	20,0-30,0
колідон VA-64	3,5-4,5
антифрикційний агент	0,8-2,4
бенецел MP-824	решта.

2. Фармацевтична композиція у формі таблетки, придатна для сублінгвальної, букальної доставки або доставки через слизову ясен діючої речовини, яка відрізняється тим, що вона містить як діючу речовину терифлуномід або фармацевтично прийнятну сіль, як цільові добавки лактозу, крохмаль, багатоатомний спирт, вибраний з групи: маніт, сорбіт, мальтит, ксиліт, еритрит, лактит, ароматизатор, принаймні один антифрикційний агент, підсолоджувач, при наступному співвідношенні компонентів, мас. %:

терифлуномід	1,5-2,5
маніт	16,50-33,5
ароматизатор	1,5-4,0
підсолоджувач	0,50-1,0
антифрикційний агент	0,50-1,0
лактоза	49,0-61,0
крохмаль	12,0-15,5

3. Фармацевтична композиція за п. 2, яка відрізняється тим, що вона покрита колоїдною плівковою оболонкою. Пат. на винахід 113644 Україна, МПК А61К 31/277, А61К 9/20, А61К 47/26, А61К 47/38, А61Р 25/28. КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ (ВАРІАНТИ)/Фазілов Марат Феліксівч (RU). - № а201412437; Заявл. 07.11.2012; Опубл. 27.02.2017, бюл. № 4/2017.

1. Спосіб лікування розсіяного склерозу, що включає заготівлю та трансплантацію суспензії кріоконсервованих стовбурових клітин, який відрізняється тим, що перед трансплантацією суспензії кріоконсервованих стовбурових клітин попередньо виконують премедикацію шляхом внутрішньовенного введення 10 мг димедролу і 30 мг преднізолону, а як стовбурові клітини використовують стовбурові клітини фетальної печінки, що виділені з тканин трупа людського фетуса 4-8 тижнів гестації, причому суспензію кріоконсервованих стовбурових клітин фетальної

печінки вводять внутрішньовенно в об'ємі не менше за 0,1 мл з кількістю клітин, що містять ядра, не меншою за $0,1 \times 10^8$ /мл, і вмістом прогеніторних клітин CD34 від 0,3 до $2,5 \times 10^6$ /мл за одну трансплантацію, а після проведення трансплантації суспензії кріоконсервованих стовбурових клітин фетальної печінки кожні три місяці здійснюють контроль активності патологічного процесу за клінічними, лабораторними показниками та даними нейровізуалізації.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що перед проведенням трансплантації суспензії кріоконсервованих стовбурових клітин фетальної печінки додатково виконують клініко-неврологічне, нейропсихологічне, імунологічне та нейровізуальне обстеження стану хворого.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що перед проведенням трансплантації суспензії кріоконсервованих стовбурових клітин фетальної печінки додатково проводять медикаментозну терапію.

4. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що як медикаментозну терапію призначають введення глюкокортикоїдів та проведення плазморефузі.

5. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що медикаментозну терапію проводять протягом 2-3 тижнів.

6. Спосіб за п. 3, який відрізняється тим, що трансплантацію суспензії кріоконсервованих стовбурових клітин фетальної печінки проводять через 2-3 місяці після проведення медикаментозної терапії. Пат. на винахід 103675 Україна, МПК А61К 35/407 (2006.01), А61Р 25/28(2006.01), С12N 5/0735 (2010.01). СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ / Сич Наталія Сергіївна (UA); Демчук Марія Петрівна (UA); Новицька Алла Володимирівна (UA); Архіпенко Інна Володимирівна (UA). - № а201114305; Заявл. 05.12.2011; Опубл. 11.11.2013, бюл. № 21/2013.

Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз, який включає ендоліумбальне введення аутологічних клітин строми кісткового мозку, індукованих в нервові, який відрізняється тим, що додатково здійснюють внутрішньовенне введення аутологічних клітин строми кісткового мозку в кількості 1,5 млн клітин в 50,0 мл фізіологічного розчину, а ендоліумбальне введення аутологічних клітин строми кісткового мозку, індукованих в нервові, здійснюють через 4-5 тижнів після внутрішньовенного введення клітин строми кісткового мозку, тричі, з інтервалом 7-10 днів, в кількості 1 млн клітин в 3,0 мл аутоліквору. Пат. на корисну модель 101617 Україна, МПК А61Р 25/28 (2006.01), А61К 35/28(2015.01). СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ / П'ятикоп Володимир Олександрович (UA); Щегельська Олена Анатоліївна (UA); Петренко Олександр Юрійович (UA); Сукач Олександр Миколайович (UA). - № u201502459; Заявл. 19.03.2015; Опубл. 25.09.2015, бюл. № 18/2015.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб лікування когнітивних розладів у хворих на розсіяний склероз, що включає призначення нейропротектора, який відрізняється тим, як нейропротектор використовують амантадину сульфат - 100 мг 1 таблетка 2 рази на добу вранці і в обід протягом 30 днів. Пат. на корисну модель 123914 Україна, МПК А61К 31/00, А61Р 25/00. СПОСІБ ЛІКУВАННЯ КОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ / Мяловицька Олена Анатоліївна (UA); Хижняк Юлія Василівна (UA). - № u201710060; Заявл. 17.10.2017; Опубл. 12.03.2018, бюл. № 5/2018.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення лікування хворих із розсіяним склерозом, які мають когнітивні розлади.

Поставлена задача вирішується тим, що створенням способу лікування когнітивних розладів у пацієнтів із розсіяним склерозом, що включає призначення нейропротектора, який відрізняється тим, як нейропротектор використовують комбінований препарат олатропіл по 1 капсулі три рази на день.

Незважаючи на наявність широкого спектру препаратів на фармацевтичному ринку, терапія когнітивних розладів залишається досить складною проблемою. Одним з детально вивчених та відомих ноотропних препаратів є "Олатропіл" - комбінований препарат, який складається з пірацетаму та аміналону. Пірацетам володіє мембраностабілізуючою дією, антигіпоксичним, антиоксидантним, нейромедіаторним та вазотропним ефектом, залишається "еталоном" серед препаратів - ноотропів, але іноді виникають побічні дії у вигляді збудження, порушення сну, дратівливості. Тому, з метою нейтралізації даних ефектів, до складу олатропілу був введений аміналон. Аміналон -гамма-аміномасляна кислота бере участь в процесах центрального гальмування, благоприємно впливає на енергетику нейрону, мозковий кровообіг, когнітивні та неврологічні функції, має анксиолітичний та протисудомний ефект. Поєднання пірацетаму та аміналону дозволяє в 2 рази зменшити терапевтичні дози кожного з них, що в свою чергу призводить до зниження частоти та вираженості побічних реакцій, забезпеченню більш високої безпеки та ефективності [18, 19, 20, 21].

На базі неврологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського було проведено комплексне неврологічне, нейропсихологічне дослідження та лікування 60 пацієнтів із розсіяним склерозом у стадії ремісії.

5 Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік від 18 до 55 років; наявність достовірного РС згідно критеріям Мак Дональда, в стадії ремісії; бал за шкалою EDSS 0-5,5; тривалість захворювання не менш ніж 2 роки; відсутність проведення пульс-терапії кортикостероїдами протягом останніх 2 місяців.

10 Критерії не включення пацієнтів у дослідження наступні: вік менше за 18 років та понад 55 років; наявність гострої серцево-судинної та легеневої недостатності; гостра та хронічна ниркова недостатність; супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, які впливають на фармакодинаміку препарату; вагітність.

15 Основна група включала 30 пацієнтів, які в комплексній терапії отримували олатропіл по 1 капсулі три рази на день, контрольну групу склали 30 пацієнтів, які замість олатропілу приймали пірацетам по 400 мг 3 рази на день. Середній вік складав - 44,2±1,56 років. У віковій категорії переважали пацієнти 31-40 років.

Було проведено комплексне обстеження пацієнтів, яке включало загальноклінічні методи, лабораторні методи дослідження (загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові), інструментальні методи (електрокардіографія, транскраніальна ультразвукова доплерографія).

20 Лікування проводилося на фоні базисної терапії, направленої на реміслінізацію та симптоматичну корекцію розладів: препарати ліпоєвої кислоти, вазоактивні препарати, вітаміни групи "B".

Оцінку неврологічного дефіциту проводили з використанням розширеної шкали інвалідизації - EDSS (Expanded Disability Status Skale) [22]. Середній бал за даною шкалою склав 4,68±0,141.

25 Для об'єктивізації стану когнітивних функцій у всіх пацієнтів використовували шкалу MMSE та Монреальську шкалу, яка оцінює різні когнітивні сфери: увагу, пам'ять, мову, зорові та конструктивні навички, абстрактне мислення, рахування та орієнтацію. Властивості уваги та динаміку працездатності визначали за допомогою таблиць Шульте [23]. Оцінку якості життя - за російським варіантом опитувальника MOS SF-36, який складається із восьми шкал з яких формують два параметри: психологічний і фізичний компоненти здоров'я. Також аналізували дані шкали депресивності Бека та опитувальника Спілбергера-Ханіна, які являють собою надійну та інформативну методику, що допомагає оцінити реактивну (ситуаційну) тривожність і стан пацієнта в даний час, так і особисту тривожність, як стійку характеристику людини [23].

Переносимість препарату оцінювалася за шкалою:

35 добра - при об'єктивному огляді та/або лабораторних дослідженнях в динаміці не виявляються будь-які патологічні зміни та/або пацієнт не відмічає побічні реакції;

задовільна - при об'єктивному огляді та/або лабораторних дослідженнях в динаміці виявляються незначні зміни, які носять мінливий характер та не потребують зміни схеми лікування та /або пацієнт відмічає прояви незначних побічних реакцій, які не призводять до серйозних проблем та не потребують відміни препарату;

40 незадовільна - при об'єктивному огляді та/або лабораторних дослідженнях в динаміці виявляються значні зміни, які потребують відміни досліджуваного препарату та проведення додаткових заходів та /або пацієнт відмічає прояви побічних реакцій, які негативно впливають на його стан, потребують відміну препарату та проведення додаткових медичних заходів.

45 Дизайн дослідження передбачав три точки спостереження (до лікування, через 1 місяць та через 3 місяця лікування).

Для статистичної обробки отриманих даних використовували пакет прикладних програм на персональному комп'ютері. Вірогідність розбіжностей між порівнювальними групами оцінювалася за критеріями Стьюдента. Статистично вірогідними визнавали розбіжності при рівні значимості $p < 0,05$.

50 При проведенні оцінки когнітивних функцій в динаміці на фоні лікування за шкалою MMSE та Монреальською шкалою виявлено статистично вірогідну позитивну динаміку показників за 3 місяці лікування в обох групах (Табл.1). Застосування олатропілу в лікуванні когнітивних порушень у хворих з РС супроводжувалось достовірним покращенням показників шкали MMSE та Монреальської шкали в порівнянні з контрольною групою.

55

Таблиця 1

Динаміка когнітивних порушень за шкалою MMSE та MoCA-тестом у хворих на РС на фоні лікування

Показник		До лікування	Через 1 міс. після лікування	Через 3 міс. після лікування
Преддементні порушення, бали	Основна група	25,56±0,38	26,93±0,30*	28,30±0,42*#
	Контрольна група	25,22±0,68	26,58±0,29	26,60±0,37*
Деменція легкого ступеню, бали	Основна група	21,36±0,32	22,43±0,29*	25,53±0,41*#
	Контрольна група	21,42±0,36	22,68±0,25*	23,75±0,17*
MoCA, бал	Основна група	24,35±0,27	25,15±0,11*	27,11±0,28*#
	Контрольна група	24,44±0,22	25,25±0,27	26,28±0,18*

Примітки: *- достовірні відмінності між показником до лікування і після лікування;
- достовірні відмінності між показниками контрольної і основної групами у відповідні терміни спостереження.

5 Результати оцінки показників показали, що на фоні тривалої терапії в обох групах достовірно покращилися показники соціального і емоційного функціонування, а в основній групі відмічали достовірне покращення психологічного здоров'я і життєздатності пацієнтів (Табл.2).

Таблиця 2

Динаміка показників шкали SF-36 у хворих на РС на фоні лікування

Показник		До лікування	Через 1 міс. після лікування	Через 3 міс. після лікування
Фізичне функціонування	Основна група	77,2±3,9	77,9±1,6	78,3±4,3
	Контрольна група	76,3±4,3	77,1±3,1	78,5±1,3
Рольове фізичне функціонування	Основна група	40,2±3,2	40,7±1,2	41,2±4,2
	Контрольна група	39,2±3,2	40,8±2,2	41,9±1,1
Біль	Основна група	30,8±4,3	30,8±4,3	30,8±4,3
	Контрольна група	30,6±2,1	31,2±2,3	30,8±4,3
Загальне здоров'я	Основна група	47,9±2,0	50,9±2,8	52,9±2,7
	Контрольна група	47,9±2,0	49,5±6,8	51,2±2,1
Життєздатність	Основна група	38,2±2,2	48,2±2,4*	58,2±3,2*
	Контрольна група	38,2±2,4	43,2±2,1	48,2±3,2*
Соціальне функціонування	Основна група	69,2±1,4	76,2±1,7*#	85,2±1,3*#
	Контрольна група	70,2±3,3	71,2±1,3	81,2±2,1*
Рольове емоційне функціонування	Основна група	50,3±1,1	57,9±1,4*	62,0±2,1*
	Контрольна група	50,0±1,3	57,0±1,3*	60,0±2,3*
Психологічне здоров'я	Основна група	41,4±2,5	51,9±1,7*	63,4±1,5*#
	Контрольна група	40,4±3,7	47,4±3,1	51,1±3,4

10 Оцінка даних таблиць Шульте на фоні проведеної терапії виявила підвищення готовності до основної роботи (ступінь спрацьованості) та витривалості (психічна стійкість), особливо під впливом олатропілу (Табл.3).

Таблиця 3

Динаміка показників нейропсихологічного статусу за допомогою таблиць Шульте у хворих на РС на фоні лікування

Показник		До лікування	Через 1 міс. після лікування	Через 3 міс. після лікування
Ступінь спрацьованості, бали	Основна група	1,4±0,03	1,2±0,02*#	1,0±0,02*#
	Контрольна група	1,4±0,02	1,3±0,01*	1,1±0,01*
Психічна стійкість, бали	Основна група	1,2±0,05	1,1±0,07	0,9±0,03*#
	Контрольна група	1,3±0,04	1,2±0,06	1,0±0,02*

Отримані дані аналізу шкали депресивності Бека свідчать про зниження кількості балів згідно шкали-опитувальника в усіх групах пацієнтів після проведеного лікування. Достовірне зниження депресії спостерігали в основній групі пацієнтів (Табл.4).

Таблиця 4

Динаміка показників депресії згідно шкали депресивності Бека у хворих на РС на фоні лікування

Показник	депресії	До лікування	Через 1 міс. після лікування	Через 3 міс. після лікування
Основна група	легка	12,5±1,1	12,2±1,1	7,9±1,0*
	помірна	17,1±1,5	16,8±1,1	11,8±1,1*#
	виражена	22,1±1,5	21,9±1,5	16,6±1,1*#
Контрольна група	легка	12,9±3,3	11,5±2,3	10,1±1,1
	помірна	17,9±1,9	16,7±1,2	15,9±1,1
	виражена	22,0±1,9	21,0±1,9	20,0±1,2

Реактивна тривожність практично не відрізнялась серед груп пацієнтів до початку лікування і знижувалась у основній групі після лікування. Подібна картина спостерігалась і для особистої тривожності в даній групі. Тенденція до підвищення показників в контрольній групі, можливо, пов'язана зі збуджуючою дією ноотропів. Достовірне зниження рівня реактивної та особистої тривожності після лікування в групі хворих, що приймала олатропіл свідчить про зменшення психоемоційної напруги, тривожно-депресивних, тривожно-фобічних і неврастенічних розладів (Табл.5).

Таблиця 5

Динаміка показників депресії згідно опитувальника Спілбергера-Ханіна у хворих на РС на фоні лікування

Показник		До лікування	Через 1 міс. після лікування	Через 3 міс. після лікування
Реактивна тривожність бали	Основна група	44,33±1,16	43,67±1,33	38,67±1,73*
	Контрольна група	43,97±1,73	43,42±1,01	44,30±1,35
Особиста тривожність бали	Основна група	46,89±1,38	45,50±1,47	39,78±1,65*
	Контрольна група	45,90±1,46	45,33±1,43*	46,10±1,24*

Таким чином, використання запропонованого способу дозволяє покращити когнітивні функції у пацієнтів із рецидивно-ремітуючим РС, що дає можливість використовувати його у комплексній терапії для поліпшення нейропсихологічного статусу.

Джерела інформації:

1. Волошин П.В., Волошина Н.П., Тайцлін В.Й.та ін. Розсіяний склероз в Україні: розповсюдженість, перебіг, прогноз, лікування, фармакоекономіка // Український вісник психоневрології.- 2007.-Т.15.-вип. 1(50).- С. 6-21.

2. Marrie R.A., Rudick R., Horwitz R. et al. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis // *Neurology*. - 2010, № 74. - P. 1042-1047.
3. Quispe-Cabanillas J. G., Damasceno A., von Glehn F. et al. Impact of electroacupuncture on quality of life for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis under treatment with immunomodulators: a randomized study // *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2012, 12:209.- P.1-7.
4. Malik O., Donnelly A., Barnett M. *Fast Facts: Multiple sclerosis*. Oxford, Health Press limited, 2014. 136 p.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Розсіяний склероз. 2016.
6. Шмид Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ, 2012. - 272 с.
7. Murray J. *Multiple sclerosis-the history of a disease*. New York: Demos Medical Publishing; 2005, 168 p.
8. Birnbaum G. *Multiple sclerosis. Clinical guide to diagnosis and treatment*. Oxford University Press, 2013, 152 p.
9. Соколова Л.І. Розсіяний склероз: історичний нарис і науково-практичний розвиток проблеми // *Здоров'я України*. - № 1.- 2016. - с. 44-48.
10. Алексеева Т.Г., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Спектр нейропсихологических изменений при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии*. - 2000. - № 11. - С. 15-20.
11. Шмидт Т.Е. Когнитивные нарушения и попытки их коррекции при рассеянном склерозе // *Журнал неврологии и психиатрии*. - 2005.- № 9.-С. 54-56.
12. Завалишин И.А. *Рассеянный склероз: избранные вопросы теории и практики*. - М., 2000. - 640 с.
13. Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Силенко Г.Я., Блажівська Ю.В., Бордюг Ю.О. Когнітивний профіль пацієнтів із розсіяним склерозом // *Проблеми екології та медицини*. - 2012. - том 16.- № 3-4. - С 13-15)
14. Негріч Т.І. Когнітивні розлади у клініці розсіяного склерозу // *Здоров'я України*.- 2010. - с. 29.
15. Литвиненко Н.В., Пінчук В.А., Силенко Г.Я. Ефективність нейромідину в комплексній терапії когнітивних розладів у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом // *Український вісник психоневрології*.- 2013. - т.21, вип.4 (77). - С.130-132.
16. С.Я. Кирилюк. Когнітивні порушення у хворих на розсіяний склероз та їх залежність від соціальних і демографічних чинників // *Український неврологічний журнал*. - 2015. - № 1. - С 56-65.
17. Drew M., Tippett L. J., Starkey N. J., Isler R. B. Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with multiple sclerosis form New Zealand: a descriptive study // *Arch. Clin Neuropsychol*. - 2008. - Vol. 23. - P. 1-19.
18. И.А. Зупанець, С.К. Шебеко, И.А. Опришко. Фармакодинамические аспекты нейропротекторного синергизма препарата "Олатропил" // *Український вісник психоневрології*. - 2016.- Том 24, випуск 2 (87).- с. 113-116.
19. О.Г. Морозова, А.А. Ярошевский, Я.В. Липинская Влияние Олатропила на когнитивные, вегетативные и психоэмоциональные показатели у лиц с хронической церебральной ишемией на фоне артериальной гипертензии // *Міжнародний неврологічний журнал*. - 2015. - № 3. - С. 61-67.
20. Островская Р.У. Ноотропные свойства производных гамма-аминомасляной кислоты / Р.У. Островская, С.С. Тро- фимов // *Бюл. эксперим. биол. мед.* - 1984. - № 12. - С. 170-172.
21. Ellergast J.P. Gamma-aminobutyric acid-mediated neurophysiological effects in the central nervous system / J.P. Ellergast // *Brain neurophysiology*. - Chicago: Illinois Univ. Press, 2000. - P. 497-530.
22. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in Multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33; 1444-1452.
23. Полищук И.А., Видренко И.А. *Атлас для экспериментального исследования отклонений в психической деятельности человека*.- 2-е издание.- К.: Здоров'я, 1980.- 156 с.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування когнітивних розладів у пацієнтів із розсіяним склерозом, що включає призначення нейропротектора, який **відрізняється** тим, що як нейропротектор використовують комбінований препарат олатропіл по 1 капсулі три рази на день.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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

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