



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97431** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61P 25/00
A61P 25/24 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 11573</p> <p>(22) Дата подання заявки: 24.10.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.03.2015</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2015, Бюл.№ 5</p>	<p>(72) Винахідник(и): Гринь Катерина Вікторівна (UA), Скрипніков Андрій Миколайович (UA), Гринь Володимир Григорович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "УКРАЇНЬСКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ", вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36024 (UA)</p>
---	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

(57) Реферат:

Спосіб лікування та профілактики рекурентних депресивних розладів включає призначення антидепресанту мелітор на засадах хронотерапії.

UA 97431 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до клінічної психіатрії.

Актуальність предмету корисної моделі обумовлена значною поширеністю депресій, їх суттєвим впливом на якість життя та соціальне функціонування людини практично у всіх сферах, насамперед у трудовій, сімейній, у сфері соціальних контактів та недостатньою ефективністю існуючих способів лікування таких хворих. Депресія належить до захворювань, що супроводжуються вираженими медико-соціальними наслідками, серед яких: інвалідність, суїциди, в тому числі серед осіб працездатного віку, та економічні збитки. Відбуваються зміни у перебігу рекурентних депресивних розладів, зростає кількість структурно змінених форм депресій, вони набувають затяжного, безремісійного характеру. При детальному вивченні медикаментозного патоморфозу рекурентних депресивних розладів було встановлено, що фармакогенні фактори сприяють трансформації синдромів депресивних станів. Чисельні схеми і стандарти лікування депресивних розладів підтверджують той факт, що всі пацієнти з депресивними розладами повинні отримувати терапію. Незалежно від рівня суїцидального ризику, лікування повинно розпочатись якомога раніше. Сьогодні продовжується пошук нових антидепресантів та схем їх призначення, застосування яких дозволить збільшити ефективність терапії депресивних розладів та попередити розвиток побічних ефектів. Тому потрібна розробка досить ефективних способів лікування рекурентного депресивного розладу, що має суттєве значення для клінічної психіатрії.

Фармакотерапія при лікуванні хворих на рекурентний депресивний розлад повинна базуватись на синдромальному принципі, бути індивідуально підбраною.

Відомий спосіб лікування хворих з рекурентним депресивним розладом шляхом призначення хворим препарату з групи селективних інгібіторів зворотного нейронального захоплення серотоніну - емотону в дозуванні 50 мг 1-2 рази на добу [Кожина Г.М. Сучасні підходи до терапії депресивних розладів /Г.М. Кожина, К.О. Зеленська // Український вісник психоневрології. - 2013. - Том 21, вип. 4 (77). - С. 90-93].

Раніше було запропоновано для лікування хворих з рекурентними депресивними розладами використовувати інші антидепресанти групи СІЗЗС (флуоксетин, пароксетин) у середньотерапевтичних дозах [Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии, современная терапия. - Харьков: Торнадо, 2003. - 352 с.].

Однак ці способи не забезпечують тривалих ремісій, повної редукції вегетативних порушень, повернення гедонії на дохворобливий рівень.

Тому було запропоновано використання препарату мелітор у дослідженнях С.А. Малярова, О.С. Чабана, П.Н. Бабич [Маляров С.А. Восстановление дневной активности и социального функционирования пациента с депрессией - новая цель терапии /С.А. Маляров, О.С. Чабан, П.Н. Бабич // НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия. - 2010. - № 3(22). - С. 80-86.]. Спосіб лікування хворого на депресивний розлад полягав у призначенні препарату мелітор один раз на добу ввечері в дозі 25 мг. Через 2 тижні терапії, при необхідності, за рішенням дослідника доза даного препарату могла бути збільшена до максимальної - 50 мг один раз на добу ввечері. Застосування будь-якої супутньої психотропної терапії не дозволялося.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення відомого способу лікування рекурентних депресивних розладів у дорослих хворих, покращення результатів лікування, досягнення стійкої ремісії хвороби, а також збільшення її тривалості.

Поставлена задача вирішується шляхом призначення хворим як антидепресанту мелітору, відповідно до їх індивідуального циркадіанного хронотипу.

Представлений спосіб лікування та профілактики рекурентних депресивних розладів відрізняється тим, що мелітор, як антидепресант, застосовують на засадах хронотерапії. Спосіб відрізняється тим, що мелітор вводять усередину 1 раз на добу у дозі 25-50 мг, відповідно до визначеного індивідуального хронотипу, тобто призначення основної дози антидепресанту припадає на період найбільшої фізіологічної активності організму: пацієнтам ранкового хронотипу - у ранкові години, пацієнтам індиферентного хронотипу - у денний час, пацієнтам вечірнього хронотипу - у вечірній час.

Мелітор - антидепресант, основною діючою речовиною якого є агомелатин. Відомо, що агомелатин не впливає на захоплення моноамінів і не має спорідненості з α -, та β -адренергічними, гістамінергічними, холінергічними, допамінергічними, бензодіазепіновими рецепторами; це пояснює відсутність розвитку небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та порушень сексуальної функції при застосуванні мелітору порівняно з іншими антидепресантами. За механізмом дії мелітор є агоністом МТ-1 та МТ-2 мелатонінових рецепторів і антагоністом 5-НТ2С серотонінових рецепторів, завдяки чому він має здатність підвищувати вивільнення допаміну та норадреналіну специфічно у корі фронтальної долі головного мозку. Агомелатин (мелітор) характеризується доведеною

довгостроковою ефективністю. Терапія агомелатином характеризується високим рівнем формування ремісії (73 %). Терапевтичний ефект препарату включає не тільки власне антидепресивну активність, а й виражений вплив на якість сну [Quera-Salva M.A. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients / M.A. Quera-Salva, P. Lemoine, C. Guilleminault // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. - 2010. - Vol. 25 (3). - P. 222-229]. Агомелатин усуває розлади сну при депресіях, про що свідчить скорочення періоду засинання і відновлення якості сну як суб'єктивного (за даними опитувальників), так і об'єктивного (за даними полісомнографії) [Kennedy S.H. Agomelatine. Efficacy at Each Phase of Antidepressant Treatment / S.H. Kennedy // CNS Drugs. -2009. -Vol. 23, suppl. 2. -P. 41-47]. Також означений препарат має анксиолітичний ефект, характеризується прекрасним профілем безпеки та переносимості [Stein D. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression / D. Stein, F. Picarel-Blanchot, S. Kennedy // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. - 2013. - V. 28, Issue 2. -P. 151-159]. Побічні ефекти у вигляді запаморочення і назофарингіту зустрічаються у пацієнтів рідко. У клінічних дослідженнях встановлено, що препарат не впливає на лабораторні показники, дані ЕКГ, не викликає гормональних зрушень, збільшення маси тіла, седації і денної сонливості. Проведені дослідження свідчать про ефективність агомелатину у літніх людей, жінок, пацієнтів з супутньою соматичною патологією та надлишковою масою тіла [Llorca P.M. The antidepressant agomelatine improves the quality of life of depressed patients: implications for remission / P. M. Llorca // Journal of Psychopharmacology. - 2010. - Vol. 24, suppl. 2. - P. 21-26]. Мелітор дозволений до клінічного використання в Україні Наказом МОЗ України № 490(2) від 09.08.2011 (реєстраційне посвідчення № UA/4972/01/01 від 09.08.2011 до 09.08.2016 р.).

Наша пропозиція щодо використання антидепресанту мелітор при лікуванні рекурентних депресивних розладів базується на вперше встановленій авторами корисної моделі закономірності, що призначення мелітору саме з урахуванням індивідуального хронобіологічного типу пацієнтів є більш ефективним.

Заявлений спосіб здійснюється таким чином. Пацієнту з рекурентним депресивним розладом, після проведення біоритмологічного дослідження з визначенням індивідуального хронобіологічного типу та визначення максимуму вегетативних показників, призначається агомелатин у дозуванні 25 мг 1 раз на добу, при необхідності, залежно від тяжкості депресивного епізоду, дозу мелітору підвищують до 50 мг/добу. Встановлений індивідуальний біоритмологічний статус враховувався під час вибору способу призначення медикаментозної терапії в залежності від акрофази вегетативного параметра. Отже, пацієнтам ранкового хронотипу призначення основних медикаментозних засобів проводилось з розподілом основного дозування на ранкові години. У представників індіферентного типу медикаментозна терапія призначалась в денні години. Особам вечірнього типу циркадіанного ритму призначення основних доз препаратів припадало на вечірні години. Як контроль ефективності заявленого способу використовують загальноприйняті психометричні шкали: для верифікації та визначення ступеня тяжкості депресивного епізоду шкалу Гамільтона для оцінки депресії (Hamilton Depression Rating Scale, або HAMD-21), для оцінки ступеня вираженості тривоги - шкалу тривоги Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale, або HARS), для оцінки вираженості афективного епізоду та ефективності терапії - шкала глобального клінічного враження для оцінки тяжкості захворювання CGI-S (Clinical Global Impression Scale Severity), а також шкала глобального клінічного враження для оцінки покращення CGI-I (Clinical Global Impression Scale Improvement).

Шкали HAMD-21 та HARS застосовувались чотири рази: при первинному обстеженні пацієнтів, через два, чотири та шість тижнів лікування, шкала CGI-S застосовувалась двічі - на початку та через шість тижнів терапії, шкала CGI-I застосовувалась через два, чотири та шість тижнів терапії.

При розробці корисної моделі авторами, за умови отримання інформованої згоди, було обстежено 130 хворих на рекурентний депресивний розлад віком від 27 до 81 року (середній вік склав 61,7 років). Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 33 особи, жінок - 97 осіб. Всіх обстежених пацієнтів було розподілено на три клініко-діагностичні групи за критерієм ступеня вираженості депресивного епізоду. При цьому розподілі керувались як клінічною оцінкою поточного депресивного стану за критеріями МКХ-10, так і результатом первинного обстеження пацієнтів за шкалою HAMD-21. До I клінічної групи увійшло 40 обстежених з легким ступенем тяжкості депресивного епізоду (середній бал за HAMD-21 15,2), до II групи - 50 пацієнтів, що страждали на депресію середнього ступеня вираженості (24,66 балів за HAMD-21), до III клінічної групи увійшло 40 обстежених з тяжким депресивним епізодом (33,77 балів за HAMD-21).

У кожній з трьох клінічних груп було виділено окрему підгрупу, що складала 50 % пацієнтів кожної групи. Таким чином, серед обстежених основних клінічних груп 20 осіб у 1-й, 25-у II-й та 20 у III-й отримували як антидепресивну монотерапію агомелатин у дозуванні від 25 до 50 мг на добу, в залежності від тяжкості депресивного епізоду. В даних підгрупах враховувався основний принцип хронотерапії, тобто призначення основної дози антидепресанту припадало на період найбільшої фізіологічної активності організму. Незважаючи на рекомендації щодо застосування агомелатину у вечірній час, ми призначали цей препарат серед пацієнтів ранкового хронотипу у ранковій годині.

Інші 50 % пацієнтів кожної з клініко-діагностичних груп отримували антидепресант, підібраний за синдромальним принципом з тенденцією до монотерапії (у пацієнтів з тривожно-депресивною симптоматикою призначалися інгібітори зворотного захоплення серотоніну, серед яких перевагу надавали пароксетину; хворим з апато-адинамічним варіантом депресії призначали чотирьохциклічні антидепресанти (меліпрамін, міансерін) і, за необхідності, тимонейролептики (еглоніл) або атипичний антипсихотичний засіб (кветіапін, амисульприд); у пацієнтів з провідною тужливою симптоматикою депресивного стану також віддавали перевагу інгібіторам зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, сертралін, ципралекс); у випадках астено-анергічного варіанту депресивного стану ми призначали тимонейролептичні засоби (еглоніл) у поєднанні з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (венлафаксин); коли синдромальна структура депресивного епізоду визначалася сенесто-іпохондричними або сомато-вегетативними проявами, пацієнти отримували комбінацію тимонейролептиків (еглоніл) та антидепресанту з групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (венлафаксин); випадки депресивно-параноїдного варіанту депресивного епізоду потребували призначення пацієнтам комбінації антидепресанта і антипсихотичного засобу).

Як зазначалося вище, комплексна оцінка ефективності терапевтичних втручань проводилася по кожній клінічній групі окремо.

Як провідні показники ефективності лікування ми використовували результати динамічного обстеження пацієнтів кожної клінічної групи за шкалами CGI-S та CGI-I.

Результати застосування означених психодіагностичних шкал в I клінічній групі представлено в табл. 1.

Таблица 1

Динаміка показників за шкалами CGI-S та CGI-I у пацієнтів I клінічної групи

Циркадіанний хронотип	Клінічні підгрупи									
	I підгрупа (агомелатин)					II підгрупа (інші антидепресанти)				
	CGI-S		CGI-I			CGI-S		CGI-I		
	Тижні терапії									
	БО	6-й	2-й	4-й	6-й	БО	6-й	2-й	4-й	6-й
Ранковий	3,56	1,98	3,67	2,78	1,43	3,56	1,93	3,88	3,05	1,83
Індиферентний	3,44	1,87	3,52	2,66	1,51	3,44	1,92	3,91	3,11	1,78
Вечірній	3,61	1,44	3,01	2,04	1,03	3,61	1,87	3,90	2,86	1,84

Примітка. БО - базова оцінка.

Як видно з представленої табл. 1, динаміка редукції депресивної симптоматики в двох клінічних підгрупах мала споріднений характер з тенденцією до більш прискореного антидепресивного ефекту у пацієнтів, що отримували агомелатин ($p > 0,05$). Крім того, найбільш низькі показники за шкалою CGI-I на 6-му тижні терапії мали місце у представників вечірнього циркадіанного хронотипу, які приймали агомелатин (1,03; $p < 0,05$).

Результати у II клінічній групі представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка показників за шкалами CGI-S та CGI-I у пацієнтів II клінічної групи

Циркадіанний хронотип	Клінічні підгрупи									
	I підгрупа (агомелатин)					II підгрупа (інші антидепресанти)				
	CGI-S		CGI-I			CGI-S		CGI-I		
	Тижні терапії									
	БО	6-й	2-й	4-й	6-й	БО	6-й	2-й	4-й	6-й
Ранковий	4,57	1,53	2,87	2,04	1,65	4,57	1,66	2,98	2,34	1,58
Індиферентний	4,60	1,63	2,79	2,25	1,78	4,60	1,74	3,03	2,75	2,18
Вечірній	4,72	1,34	2,83	2,06	1,12	4,72	1,52	3,14	2,91	2,37

Примітка. БО - базова оцінка.

5 Як свідчать дані, наведені в табл. 2, у II клінічній групі також спостерігалася споріднена динаміка усунення депресивної симптоматики в обох клінічних підгрупах. В той же час, тенденція до більш швидкого формування ремісії була більше виражена у пацієнтів, які приймали мелітор. Знову, як і у попередній клінічній групі, особи вечірнього типу циркадіанності, які приймали агомелатин, виявили найкращі показники за шкалою CGI-I наприкінці лікування (1,12; $p < 0,05$).

10 Результати застосування шкал CGI-S та CGI-I у обстежених III клінічної групи показано в табл. 3.

Таблиця 3

Динаміка показників за шкалами CGI-S та CGI-I у пацієнтів III клінічної групи

Циркадіанний хронотип	Клінічні підгрупи									
	I підгрупа (агомелатин)					II підгрупа (інші антидепресанти)				
	CGI-S		CGI-I			CGI-S		CGI-I		
	Тижні терапії									
	БО	6-й	2-й	4-й	6-й	БО	6-й	2-й	4-й	6-й
Ранковий	6,34	2,03	4,25	3,78	2,10	6,34	2,21	4,38	3,56	2,08
Індиферентний	6,44	2,12	4,16	3,67	2,22	6,44	2,33	4,32	3,71	2,36
Вечірній	6,68	2,31	4,29	3,32	1,87	6,68	2,38	4,47	3,88	2,42

Примітка. БО - базова оцінка.

15 З представленої табл. 3 видно, що у хворих на рекурентний депресивний розлад III-ї клінічної групи більш швидке становлення ремісії мало місце у пацієнтів, що отримували агомелатин, причому у осіб вечірнього хронотипу ця динаміка була статистично достовірно найкращою.

20 Таким чином, запропонована в нашому дослідженні система діагностики, терапії та профілактики рекурентних депресій з урахуванням індивідуального біоритмологічного статусу потребує комплексного застосування медикаментозної терапії відповідно до стану циркадіанних ритмів пацієнтів. Як показали результати проведеного дослідження, її ефективність виявилась найбільш високою у пацієнтів вечірнього циркадіанного хронотипу, які отримували антидепресант з циркадіанним механізмом дії. В той же час, загальна ефективність лікування рекурентного депресивного розладу на засадах хронотерапії була достатньо високою в усіх клінічних групах і підгрупах. Той факт, що агомелатин - єдиний на сьогодні антидепресант, що
25 впливає на механізми циркадіанного десинхронозу, показав найвищу ефективність у пацієнтів вечірнього хронотипу, дозволяє вважати таких пацієнтів популяційною когортою для призначення саме цього препарату, як антидепресанту вибору. Крім того, ми вважаємо, що застосування принципів хронодіагностики, хронотерапії та хронопрофілактики в курації хворих на рекурентний депресивний розлад з відповідним підбором конкретного антидепресанту в

залежності від хронотипу та синдромальної структури епізоду, дозволить суттєво підвищити ефективність існуючих на сьогодні терапевтичних стратегій.

Виходячи з цього, можна рекомендувати заявлений спосіб для поширеного використання в умовах загальнопсихіатричних відділень, лікарень та диспансерів.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Спосіб лікування та профілактики рекурентних депресивних розладів, що включає призначення антидепресанту, який **відрізняється** тим, що як антидепресант застосовують мелітор на засадах хронотерапії.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що мелітор вводять усередину 1 раз на добу у дозі 25-50 мг, відповідно до визначеного індивідуального хронотипу, тобто призначення основної дози антидепресанту припадає на період найбільшої фізіологічної активності організму: пацієнтам ранкового хронотипу - у ранкові години, пацієнтам індіферентного хронотипу - у денний час, пацієнтам вечірнього хронотипу - у вечірній час.

10

15

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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