



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121323** (13) **U**
(51) МПК (2017.01)
G01N 33/48 (2006.01)
A61K 31/00
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 07325	(72) Винахідник(и): Зозуля Іван Савович (UA), Волосовець Антон Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 11.07.2017	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.11.2017	вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.11.2017, Бюл.№ 22	

(54) СПОСІБ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ МОЗКОВОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(57) Реферат:

Спосіб вторинної профілактики мозкового ішемічного інсульту включає застосування стандартної схеми медикаментозної профілактики, а саме: еналаприл 20 мг 2 р/д, аспірин 100 мг 1 р./д. та розувастатин 20 мг 1 р./д. Пацієнту проводять генетичне тестування у вигляді забору венозної крові та виявлення характеру мутації гену MTHFR C677T і у групі з мутацією TT, яка має найвищий рівень ризику гіпергомоцистеїнемії, додатково призначають препарат фолієвої кислоти (вітамін B9) в дозі 1 мг перорально 1 р/д курсами в 1 місяць з перервами в 1 місяць для уникання алергічних реакцій та побічних дій у вигляді B12-фолієвої анемії.

UA 121323 U

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до неврології, і може бути використана для зменшення ризику виникнення повторного ішемічного мозкового інсульту залежно від генетичних факторів пацієнта.

Стратегія профілактики інсульту базується на використанні комплексу заходів, які включають виявлення та корекцію факторів ризику мозкового інсульту шляхом елімінації зовнішніх факторів (гіподинамії, ожиріння, куріння, зловживання алкоголем тощо) та медикаментозної корекції внутрішніх та генетичних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, хвороб серця, цукрового діабету, гіперхолестеринемії, ризику тромбозу, патології фолатної системи та ін.).

Окремим питанням профілактики повторних тромбозів церебральних судин є медикаментозна профілактика гіпергомоцистеїнемії. Серед причин гіпергомоцистеїнемії можна вказати дефіцит вітаміну B9 в організмі, супутні захворювання і незадовільний загальний стан організму, неправильне вживання медикаментів, фактори впливу зовнішнього середовища і дефект певних генів, відповідальних за синтез метіленetetрагідрофолатредуктази (зокрема MTHFR C7661T) - ферменту, необхідного для метаболізму фолієвої кислоти і переробки гомоцистеїну в метіонін (фолатний цикл).

Порушення ферментів фолатного циклу (MTHFR, CBS, MTR, MTRR) призводить до накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення загального рівня гомоцистеїну в плазмі. А це, в свою чергу, призводить до тромбофілії та інших порушень.

Мутації гена MTHFR C7661T можуть мати наступний вигляд: CC - нативна гомозиготна форма; CT - гетерозиготна форма; TT - мутована гомозиготна форма. За результатами досліджень саме TT-форма гену має найвищу схильність до виникнення гіпергомоцистеїнемії, а значить і до високого ризику тромбоутворення.

Проте, у офіційних рекомендаціях щодо профілактики ішемічного інсульту використовуються медикаментозні схеми, які не передбачають корекції порушень фолатного обміну, що знижує ефективність всієї профілактики.

Найближчим аналогом, який взято за прототип, є спосіб профілактики мозкового ішемічного інсульту за допомогою медикаментозної схеми, описаної професором І.С. Зозулею та співавторами [Монографія: Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Оноприєнко О.П. "Інсульт: тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогноз. " - К. - 2010, 320 с.].

Пацієнту підбирають індивідуалізовану профілактичну медикаментозну схему антигіпертензивних, антитромботичних препаратів та статинів. Лікування починається з підбору стандартних препаратів (еналаприл 20 мг 2 р/д, аспірин 100 мг 1 р./д. та розувастатин 20 мг 1 р./д.) з подальшим підбором дозування в індивідуальному порядку. Дана терапевтична схема має ряд переваг, дозволяючи медикаментозно коректувати артеріальний тиск, показники згортання крові та рівень холестерину. Проте її недоліком є загальний підхід без урахування генетичних особливостей пацієнта і відсутність препаратів, які мали б вплив на порушення фолатного обміну.

Задача корисної моделі, що заявляється, є розробка з використанням генетичних критеріїв більш досконалого та ефективного способу медикаментозної профілактики повторного мозкового ішемічного інсульту.

Технічний результат: зменшення частоти виникнення повторного ішемічного мозкового інсульту.

Поставлена задача вирішується тим, що до стандартної схеми медикаментозної профілактики (еналаприл 20 мг 2 р/д, аспірин 100 мг 1 р/д та розувастатин 20 мг 1 р/д) пацієнтам проводять генетичне тестування у вигляді забору венозної крові та виявлення характеру мутації гену MTHFR C677T (CC, CT або TT варіанти) і у групі з мутацією TT, яка має найвищий рівень ризику гіпергомоцистеїнемії, додатково призначають препарат фолієвої кислоти (вітамін B9) в дозі 1 мг перорально 1 р/д курсами в 1 місяць з перервами в 1 місяць для уникання алергічних реакцій та побічних дій у вигляді B12-фолієвої анемії.

Відмінними особливостями способу, що заявляється, є призначення препарату фолієвої кислоти (вітамін B9) в дозі 1 мг, яке проводиться на основі визначення TT-характеру (мутованого гомозиготного) мутації гену MTHFR C677T, яка має найвищий ризик виникнення гіпергомоцистеїнемії.

Спосіб здійснюється наступним чином: пацієнту з гострим мозковим інсультом після отримання венозної крові в лабораторних умовах з використанням реактивів-індикаторів визначається характер мутації гену MTHFR C677T. В разі виявлення ризику гіпергомоцистеїнемії у вигляді діагностування TT-форми мутації пацієнту призначається для перорального прийому еналаприл 20 мг 2 р./д. пожиттєво, аспірин 100 мг 1 р/д ввечері після їжі пожиттєво, розувастатин 20 мг 1 р./д. ввечері після їжі курсами в 1 місяць з перервами в 1

місяць для уникання побічних явищ та фолієва кислота 1 мг перорально 1 р/д курсами в 1 місяць з перервами в 1 місяць для уникання алергічних реакцій та побічних дій у вигляді В12-фолієвої анемії.

За способом, що пропонується, було обстежено 150 пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт (чоловіків - 86, жінок - 64) віком від 45 до 84 років (середній вік - $65,2 \pm 9,7$ року) на базі нейрохірургічного відділення № 2 лікарні швидкої медичної допомоги м. Києва. Для контролю ефективності вторинної профілактики пацієнтів було розділено на групи згідно виявлених мутацій гену MTHFR C677T та призначеного профілактичного лікування. В групу СС1 (n=50) було включено пацієнтів з мутацією MTHFR C677T типу СС, яким призначалося додатково до основного профілактичного лікування фолієва кислота в дозі 1 мг (оптимізована профілактика). Група СС2 (n=50) мала таку саму мутацію, але отримувала лише основне профілактичне лікування. Подібним чином були розподілені групи СТ1 (n=21), СТ2 (n=21), ТТ1 (n=9) та ТТ2 (n=9).

Результати спостереження за пацієнтами протягом одного календарного року показали наступну картину частоти повторного ішемічного мозкового інсульту (таблиця)

Таблиця

Частота повторного виявлення ішемічного мозкового інсульту протягом 1 року спостереження (%):

Група пацієнтів	Частота повторного інсульту	
	Кількість (n)	Відсоток (%)
СС1 (n=50)	3	6 %
СС2 (n=50)	5	10 %
СТ1 (n=21)	2	9,5 %
СТ2 (n=21)	3	14,2 %
ТТ1 (n=9)	0	0
ТТ2 (n=9)	3	33,3 %

Результати даної таблиці свідчать, що навіть за умови призначення оптимізованої медикаментозної профілактики ризик інсульту серед пацієнтів з мутаціями СС та СТ достовірно не відрізнявся ($p > 0,1$). Це вказує на те, що в даному випадку гіпергомоцистеїнемія не відіграє головної ролі у патогенезі повторного інсульту, тому призначення вітаміну В9 не мало значного впливу на частоту повторних цереброваскулярних катастроф. Проте у випадку мутації ТТ дані показали як високий повторного інсульту через генетично обумовлену гіпергомоцистеїнемію, так і значну різницю в частоті повторної церебральної події на тлі лікування фолієвою кислотою (0 % та 33,3 % відповідно).

Спосіб, що заявляється, дозволяє ефективно проводити профілактику повторного ішемічного інсульту залежно від генетичних особливостей пацієнта, що підтверджує важливість індивідуалізації в лікуванні та профілактиці гострого ішемічного інсульту.

Приклад

Хворий Д., 64 роки, був прийнятий до нейрохірургічного відділення у тяжкому стані, з порушенням рухів у правих кінцівках та мови. Захворів гостро, вночі (о 3.30 ранку) поступив у клініку через 3 години після церебральної події.

На тлі підвищеного артеріального тиску до 180/100 мм рт. ст. виникли виражені порушення мови. З анамнезу відомо, що хворий страждає на гіпертонічну хворобу більше 5 років. Об'єктивно: пульс 88, ритмічний, АТ=150/90 мм рт. ст., температура тіла $36,8^{\circ}\text{C}$. Наявна емоційна лабільність. Виражена сенсомоторна афазія, менінгеальні симптоми відсутні. Рух очних яблук в повному обсязі, ністагму та диплопії не виявлено. Грубий центральний парез мимічних м'язів справа. Язик знаходиться в ротовій порожнині, глотковий рефлекс збережений. Сухожилкові рефлекси на руках D>S, колінні та ахіллові рефлекси D>S. Наявний виражений спастичний геміпарез справа. Правобічний рефлекс Бабінського.

На МРТ головного мозку у лівій лобній та скроневих частках візуалізується неправильної форми гіперінтенсивний осередок інфаркту однорідної структури. Генетичне дослідження показало наявність ТТ-мутації гену MTHFR C677T.

Діагноз: Гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії в басейні лівої внутрішньої сонної артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ст.

Пацієнту після проведеного стаціонарного лікування було призначено стандартну схему медикаментозної профілактики (еналаприл 20 мг 2 р/д пожиттєво, аспірин 100 мг 1 р/д ввечері

після їжі пожиттєво, розувастатин 20 мг 1 р/д ввечері після їжі курсами в 1 місяць з перервами в 1 місяць для уникання побічних явищ) та додатково - фолієва кислота 1 мг перорально 1 р/д курсами в 1 місяць з перервами в 1 місяць для уникання алергічних реакцій та побічних дій у вигляді В12-фолієвої анемії.

- 5 Відновлення функцій пацієнта відбувалось задовільно на тлі реабілітації, на момент повторного огляду через рік у хворого не спостерігалось повторних епізодів церебральної ішемії.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

10

Спосіб вторинної профілактики мозкового ішемічного інсульту, що включає застосування стандартної схеми медикаментозної профілактики, а саме: еналаприл 20 мг 2 р./д., аспірин 100 мг 1 р./д. та розувастатин 20 мг 1 р./д., який **відрізняється** тим, що пацієнту проводять генетичне тестування у вигляді забору венозної крові та виявлення характеру мутації гену

15

MTNFR C677T і у групі з мутацією TT, яка має найвищий рівень ризику гіпергомоцистеїнемії, додатково призначають препарат фолієвої кислоти (вітамін В9) в дозі 1 мг перорально 1 р./д. курсами в 1 місяць з перервами в 1 місяць для уникання алергічних реакцій та побічних дій у вигляді В12-фолієвої анемії.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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