



УКРАЇНА

(19) UA (11) 16209 (13) U  
(51) МПК (2006)  
A61K 38/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

1

2

(21) u200603344

(22) 28.03.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Віничук Степан Мілентійович, Прокопів Марія  
Мирославівна, Мохнач Віталій Олександрович,  
Мельников Володимир Степанович(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування ішемічного інсульту у хворих на цукровий діабет, що включає введення лікарського засобу, який **відрізняється** тим, що признають берлітійон за наступною схемою: перші 10-14 діб по 300-600 мг на 400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крапельно 1-2 рази на добу, в подальшому - впродовж 21 дня - перорально по 600 мг на добу перед їжею.

Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до неврології і може бути застосована для лікування ішемічного інсульту головного мозку, що виникає у хворих на цукровий діабет.

У структурі судинних захворювань головного мозку ішемічний інсульт займає провідне місце (80-85% до всіх мозкових інсультів). Як відомо, цукровий діабет (ЦД) - один з основних чинників ризику розвитку ішемічного інсульту.

Не випадково, що 20-30% хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу хворіють на ЦД. Разом з тим у 20-43% хворих з інсультом виявляється стресова гіперглікемія, котра справляє цілу низку несприятливих впливів на перебіг мозкового інсульту, а саме:

- здійснює прямий токсичний вплив на ішемізовану тканину;
- підсилює перекисне окиснення ліпідів і продукцію вільних радикалів;
- порушує функцію гематоенцефалічного бар'єру;
- веде до розвитку геморагічної трансформації.

При клінічних дослідженнях виявлено, що гостра гіперглікемія збільшує обсяг ураженої ділянки ішемії, поглиблює тяжкість інсульту, погіршує відновлення неврологічних функцій та підвищує летальність.

Диференційована терапія ішемічного інсульту включає 2 напрямки:

відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці (реканалізація);

нейропротекція ішемізованої напівтіні - збільшення часу виживання нейронів в умовах ішемії

або токсичного ураження. Своєчасне втручання в етапи ішемічного каскаду може попередити або загальмувати механізми, що ведуть до загибелі нейронів в ділянці ішемії.

До препаратів з вторинною нейропротекторною дією належать антиоксиданти. Механізм їх дії направлений на послаблення чи нейтралізацію окислювального стресу, активацію антиоксидантної системи, нормалізацію імунних зрушень, інгібування ознак локального запалення та інших наслідків ішемії. Але вони не впливають на вуглеводний обмін, регуляція якого є важливою складовою базисної терапії інсульту. Досить низька ефективність відомих методів лікування зумовлює пошук і розробку ефективного способу лікування, пошук таких препаратів, що діяли б на декілька патогенетичних ланок ішемії і були б ефективними у хворих на ішемічний інсульт з гіперглікемією.

Так, відомий спосіб лікування ішемічного інсульту з використанням мексидолу (1) здійснює позитивний терапевтичний ефект у 65% хворих. Недоліком способу лікування є те, що препарат мексидол, маючи нейропротекторну дію, не впливає на обмін глюкози і потребує в разі наявності у хворих з гіперглікемією призначення їм інсуліну за загальноприйнятими схемами.

Найближчим аналогом є спосіб лікування гіперглікемії в гострому періоді ішемічного інсульту (2) шляхом введення розчину інсуліну короткої дії (фармасулін Н) залежно від рівня глюкози в крові. Фармасулін вводять у складі суміші: 400мл 0,9% NaCl, 10мл 2,4% еуфіліну, 40мл 3% KCl. Ця суміш вводиться протягом 4год, у разі необхідності інфу-

(19) UA (11) 16209 (13) U

зію повторюють. Зазначений метод лікування дозволяє корегувати рівень глюкози в крові з урахуванням ступеню гіперглікемії, сприяє покращенню клінічного перебігу ішемічного інсульту та зменшенню смертності.

Недоліком способу прототипу є необхідність одночасного призначення ноотропних препаратів (пірацетам, магнію сульфат, мексидол та ін.), що веде до поліпрогмазій, високої вартості лікування хворих на ішемічний інсульт.

Задача корисної моделі, що заявляється полягає в нормалізації рівня глюкози в крові в гострому періоді ішемічного інсульту, зменшення явищ ацидозу, запобігання посилення перекисного окиснення ліпідів з утворенням вільних радикалів у зоні ішемічної напівтіні у хворих на ішемічний інсульт з супутньою гіперглікемією.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування ішемічного інсульту головного мозку у хворих на цукровий діабет та стресову гіперглікемію зменшення вартості лікування та зменшення кількості препаратів, що одночасно призначаються хворому - удосконалення лікування, а також зменшення летальності та покращення відновлення втрачених функцій.

Досягнутий результат полягає в призначенні з перших год захворювання після верифікації діагнозу гіпотензивних засобів у разі підвищення артеріального тиску вище 180/100 мм рт.ст.; сульфату магнію, антикоагулянтів (гепарин чи клексан) у разі тромбоемболічного характеру інсульту та берлітіону за схемою.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт на тлі цукрового діабету, який включає введення лікарського засобу згідно корисної моделі призначають берлітіон за наступною схемою: перші 10-14 діб по 300-600 мг на 400 мл ізотонічного розчину NaCl внутрішньовенне краплинне 1-2 рази на добу, потім перорально по 600 мг на добу перед їжею впродовж 21 дня.

Відмінними ознаками способу є те, що медикаментозна терапія в даній послідовності веде до зменшення кількості використовуваних медикаментозних засобів, покращення ефективності лікування, зниження числа ускладнень та термінів лікування.

Берлітіон являє собою фармакологічно активну субстанцію етилендіамінової солі альфаліпоєвої кислоти. Ця сполука є коензимом комплексу ферментів, які прискорюють окисне декарбоксилювання альфа-кетокислот. Система  $\alpha$ -ліпоєва кислота/дигідроліпоєва кислота сприяє активації антиоксидантної функції, що в свою чергу призводить до зменшення утворення в печінці кетонів сполук, зниження рівня вільних радикалів та впливу на процес глікозування. Фармакологічні препарати оліпоєвої кислоти широко застосовують у лікуванні хворих з діабетичною нейропатією, впливаючи на вуглеводний та ліпідний обмін, здійснюючи гіполіпідемічний ефект.

Істотною перевагою берлітіону є те, що він має незначні побічні ефекти та низьку токсичність. Терапевтичний індекс його свідчить про нешкідливість та безпеку.

Спосіб здійснюється наступним чином. Після верифікації діагнозу ішемічного інсульту головного мозку і виявлення гіперглікемії (рівень глюкози в цільній крові  $>7,0$  ммоль/л) на тлі антигіпертензивних препаратів (в залежності від рівня артеріального тиску) та антитромботичної терапії (в разі тромбоемболічного характеру інсульту або з метою попередження тромбозів) хворим призначали внутрішньовенне крапельне берлітіон на 400 мл ізотонічного розчину NaCl по 300-600 мг на добу 1 або 2 рази на день залежно від тяжкості гіперглікемії протягом 10-14 діб з подальшим переходом на пероральний прийом по 600 мг на добу впродовж 21 дня.

Лікування із застосуванням берлітіону засвідчило про значне або помірне відновлення неврологічних функцій у 66,7% пацієнтів, незначне відновлення у 20%, відсутність ефекту від лікування у 13,3% хворих. Терапія з використанням берлітіону значно зменшувала неврологічний дефіцит та покращувала повсякденну активність у хворих на ішемічний інсульт середнього та легкого ступеня тяжкості.

Приклади хворих.

Хворий Б., 62р. поступив в клініку зі скаргами на помірний головний біль, запаморочення, асиметрію обличчя, слабкість та затерпання в лівих кінцівках.

Захворів зранку в день поступлення, коли на тлі підвищення АТ виникли вищеописані скарги. Хворіє на гіпертонічну хворобу і цукровий діабет. Приймає манініл по 0,00025 (1/2 таблетки) один раз на добу, вранці. Гіпотензивні препарати систематично не застосовує. Після проведеного клінічного, неврологічного, клініко-інструментального обстеження, консультації суміжних спеціалістів (окуліст, кардіолог) було встановлено діагноз: ішемічний інсульт в судинах вертебрально-базиллярного басейну з альтернувальним синдромом Мійар-Гублера на тлі гіпертонічної хвороби та цукрового діабету II типу, середнього ступеню тяжкості.

При поступленні: хворий при свідомості, менингеальних симптомів немає. З боку черепних нервів - периферичний парез мимічних м'язів справа. Помірний, з переважанням його в руці, лівобічний геміпарез, гемігіпалгезія з цього ж боку. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS [USA, Liden et al., 1994] становила 10 балів, що відповідає порушенням середнього ступеню тяжкості. Артеріальний тиск становив 180/100 мм рт.ст. У хворого також було виявлено гіперглікемію - рівень глюкози у цільній крові становив 8,2 ммоль/л.

Впродовж перших двох днів гіпотензивні препарати не призначали. В подальшому розпочали планову гіпотензивну терапію з допомогою капотрилу по 0,025 двічі на день знижуючи АТ до цифр 130-140/90 мм рт.ст.

З першого дня виконано внутрішньовенне введення берлітіону в дозі 300 мг на 400 мл фізіологічного розчину двічі на день впродовж 10 днів з подальшим переходом на його пероральний прийом дозою 600 мг на добу за 30-40хв перед їдою. По закінченню першої інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 6,6 ммоль/л, а через 12 год-

4,8ммоль/л. На такому ж рівні (4,5-5,2ммоль/л) рівень глюкози утримувався і в подальші дні.

Під час огляду наступної доби було відмічено позитивну динаміку:

зникло запаморочення та зменшилися головні болі, наросла сила в лівій руці. Вираженість неврологічного дефіциту становив 8 балів за шкалою NIHSS, що відповідає порушенням легкого ступеню тяжкості. Через 18 діб значно покращилося самопочуття хворого та повністю відновилася функція правого лицевого нерва, регресували чутливі порушення, залишилася правобічна пірамідна недостатність. За шкалою NIHSS неврологічний дефіцит становив 1 бал. Досягнутий рівень повсякденної життєвої активності (індекс Бартеля) становив 100 балів, що відповідає повному відновленню неврологічних функцій. Таким чином, внаслідок використання запропонованого способі лікування, що заявляється, було досягнуто нормалізації рівня глюкози в крові в гострому періоді ішемічного інсульту., що попередило ряд патологічних її впливів на зону ішемії. Результатом лікування стало повне відновлення неврологічних функцій.

Хвора м., 68 р., поступила в клініку з клінічною картиною ішемічного інсульту в басейні правої середньо-мозкової артерії на тлі миготливої аритмії. На МРТ головного мозку виявлено ішемічне вогнище розміром 10х15х31 мм в правій півкулі мозку. У неврологічному статусі у хворої виявлено центральний парез VII та XII пари зліва, легку дизартрію, позитивні рефлексів орального автоматизму. Помірно виражений лівобічний геміпарез з симптомом Бабінського ліворуч, гемігіпестезію зліва. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS становив 10 балів. У хворої також було виявлено гіперглікемію - рівень глюкози у цільній крові становив 10,1ммоль/л (стресова гіперглікемія).

Після верифікації діагнозу розпочате лікування, яке включало гепарин по 5000 ОД 4 рази на добу впродовж 5 днів, потім 2500 ОД 4 рази на добу 3 дні з подальшим зниженням дози впродовж

наступних 3-х днів з переходом на варфарин 0,05 двічі на добу перорально.

З першого дня хворій було виконано внутрішньовенне крапельне введення берлітіону дозою: перший день по 600мг двічі на день, з 2-го по 10-й день по 300мг двічі на день. В подальшому продовжено прийом препарату перорально по 600мг на добу впродовж 3-х тижнів. Компенсації рівня глюкози в крові було досягнуто на 3-й день. Відмічено також позитивну динаміку неврологічного статусу. Неврологічний дефіцит на кінець лікування складав за шкалою NIHSS - 3 бали. Хвора була випирана додому із значним покращенням.

За запропонованим способом було проліковано 15 хворих на II. Це були хворі віком від 53 до 87 років. Всі вони поступили до неврологічного відділення у перший день захворювання. Тяжкість їхнього стану було оцінено за шкалою NIHSS і становила  $8,9 \pm 1,6$  бали.

Аналіз клініко-інструментальних даних показав, що використання берлітіону веде до значного та помірного відновлення неврологічних функцій у 66,7% хворих та незначного - у 20% хворих. Відсутність ефекту від лікування берлітіону спостерігалось у 13,3% хворих. Використання берлітіону суттєво вплинуло на динаміку неврологічних симптомів та покращило якість життя у цих хворих.

У групі порівняння, яка включала 20 хворих на II, котрі отримували традиційну терапію, клінічне покращення неврологічних функцій відмічалось лише у 52% пролікованих хворих.

Таким чином, отримані результати лікування дозволяють рекомендувати запропонований спосіб для широкого впровадження в практику охорони здоров'я.

Література.

1. Деклараційний патент на корисну модель №10007 А61В6/00 від 17.10.2005, бюл. №10 Спосіб лікування ішемічного інсульту

2. Деклараційний патент на винахід №63809А61К38/28 від 15.01.2004, бюл. №1. Спосіб лікування гіперглікемії в гострій фазі ішемічного інсульту.