



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **16210** (13) **U**
(51) **МПК**
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

1

2

(21) u200603345

(22) 28.03.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Віничук Степан Мілентійович, Ілляш Тетяна Іванівна, Прокопів Марія Мирославівна, Мохнач Віталій Олександрович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування ішемічного інсульту, що включає введення лікарського засобу, який **відрізняється** тим, що як лікарський засіб призначають мілдронат за наступною схемою: перші 10 діб - по 5 мл 10% розчину (500 мг) на 100-200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу в 1-й половині дня, після цього - перорально по 0,25 г двічі на добу зранку і вдень через 15 хвилин після їжі впродовж 7-10 діб.

Корисна модель, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до однієї з галузей неврології, призначена для підвищення ефективності лікування хворих на ішемічний інсульт.

Цереброваскулярні захворювання – велика група гетерогенних захворювань і ішемічний інсульт тут займає провідне місце. Відомо, що у випадку виникнення гострої церебральної ішемії при зменшенні мозкової перфузії нижче нижнього ішемічного порога енергетичного ураження нейронів тут виникає каскад патобіохімічних та молекулярних реакцій. Основу цих змін складає окиснювальний стрес як ключова ланка ураження нейронів ішемізованої тканини мозку. Виснаження антиоксидантного захисту організму веде до неможливості елімінувати ці явища. В результаті поглиблюються судинні, імунні порушення, стимулюється вторинна реакція локального запалення.

Тому одним з перспективних напрямків терапії гострого ішемічного інсульту слід вважати застосування антиоксидантних препаратів, котрим до тепер лікарі приділяли недостатньо уваги.

Досить низька ефективність відомих методів лікування зумовлює пошук і розробку ефективного способу лікування, який впливав би патогенетичні механізми, що виникають в ішемізованій тканині мозку і здійснював би нормалізацію церебральної гемодинаміки та активував систему антиоксидантного захисту.

Так, відомий спосіб лікування ішемічного інсульту з використанням солкосерилу та флогензиму [1] здійснює позитивний терапевтичний ефект:

збільшує частку хворих зі значним відновленням неврологічних функцій до 43,8%.

Недоліком способу є недостатня ефективність відомого способу лікування у хворих з тяжкими (8,3%) ушкодженнями, середнього ступеня тяжкості (20,8%), необхідність тривалого амбулаторного прийому флогензиму, що веде до значних економічних затрат.

Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб лікування ішемічного інсульту [2] шляхом призначення мексидола за схемою: перші 5 діб - по 300мг на 100-200мг ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенне краплинне 2 рази на добу, наступні 5 діб - по 200мг на 100-200мг ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенне краплинне 2 рази на добу або 1 раз на добу внутрішньовенне краплинне, а у другій половині дня - внутрішньом'язово, наступні 6 діб по 2 табл. 3 рази на добу, а в подальшому впродовж 10 днів в амбулаторних умовах - по 2 табл. 2 рази на добу. Отримані результати свідчать про ефективність даного способу лікування.

Недоліком способу-прототипу є складна схема лікування, яка зумовлює необхідність тривалого прийому препарату в умовах стаціонару з подальшим переходом на прийом мексидолу в амбулаторних умовах, що ускладнює спостереження за хворими і веде до значних економічних затрат, а також недостатня ефективність лікування.

Корисна модель, що заявляється, вирішує задачу підвищення ефективності терапії хворих на ішемічний інсульт, зменшення термінів лікування,

(19) **UA** (11) **16210** (13) **U**

покращення рівня відновлення неврологічних функцій та зниження числа смертельних випадків..

Досягнутий результат полягає в призначенні з перших годин захворювання після верифікації діагнозу ішемічного інсульту прямих антикоагулянтів у разі тромбоемболічного характеру інсульту; аспірину; гіпотензивних препаратів у разі підвищення артеріального тиску вище 180/100 мм.рт.ст.; сульфату магнію та мілдронату.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає введення лікарського засобу згідно корисної моделі призначають мілдронат за наступною схемою:

перші 10 діб - по 5мл 10% розчину (500мг) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенне краплинне 1 раз на добу в 1-й половині дня, після цього пероральний прийом по 0,25г двічі на добу (зранку і вдень) через 15хв після їжі впродовж 7-10 діб

Відмінними ознаками способу є те, що медикаментозна терапія в даній послідовності веде до зменшення кількості медикаментозних засобів, покращення ефективності лікування, знижує число ускладнень та терміни лікування.

Мілдронат - структурний аналогамбутиробетаїну. Механізм фармакологічної дії препарату ґрунтується на зменшенні синтезу і концентрації корнітину, внаслідок чого посилено синтезується гама-бутиробутиїн, який справляє вазодилататорний ефект. В умовах ішемії мілдронат відновлює баланс між потребою і доставкою кисню, послаблює явища гіпоксії, ацидозу та нормалізує водно-електролітні порушення.

Результати експериментальних досліджень також підтверджують церебропротекторний ефект мілдронату шляхом безпосереднього впливу на енергетичний обмін в тканині мозку, покращення реологічних властивостей крові та мікроциркуляції. Крім того, препарат позитивно впливає на окиснювально-відновні процеси, сприяє підвищенню ефективності антиоксидантного захисту.

Істотною перевагою мілдронату є надзвичайно рідкісні випадки побічних ефектів та низька токсичність. Протипоказанням слугує лише підвищена чутливість до компонентів препарату. Разом з тим, препарат можна комбінувати з різними лікарськими засобами. Терапевтичний індекс його свідчить про нешкідливість та безпеку.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинали лікування, яке включало прямі антикоагулянти (гепарин, фраксипарин, клексан) за схемами у разі тромбоемболічного характеру інсульту з подальшим переходом на непрямі коагулянти (варфарин); аспірину; гіпотензивні засоби в разі підвищення АТ>180/100 мм рт. ст., з 3-го дня розпочинали планову гіпотензивну терапію для досягнення рівня АТ до 120-135/80-85 мм рт. ст.; сульфат магнію 25% розчин по 5-10мл впродовж 5-7 діб. З першої доби розпочинали введення мілдронату - 5мл 10% (500мг) розчину на 100-200мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу внутрішньовенне краплинне впродовж 10 діб. Після цього переходили на пероральний прийом по

0±25 двічі на добу ранком і вдень через 15хв після їжі впродовж 7-10 діб.

Лікування із застосуванням мілдронату засвідчило про значне або помірне відновлення неврологічних функцій - у більшості пацієнтів на 46,2% знизилася післяінсультна інвалідизація, 83,3% пацієнтів не потребували сторонньої допомоги після лікування.

Приклади хворих.

Хвора Т., 64 роки з діагнозом гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії в басейні правої середньомозкової артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної і атеросклеротичної енцефалопатії III ступеню поступила в клініку через 3 год від початку захворювання.

В неврологічному статусі: свідомість не змінена, менінгеальних знаків немає. З боку черепних нервів - центральний парез 7 та 12 пар зліва. Наявні рефлекси орального автоматизму. Помірно виражений лівобічний геміпарез з симптомом Бабінського, лівобічна гемігіпалгезія, аутотопогнозія. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 11 балів.

Хворій провели стандартні лабораторні тести: загальний аналіз крові, рівень глюкози, фібрину, фібриногену, протромбіновий індекс. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом первинних (ДК) та вторинних (MDA) продуктів окислення; за активністю ферментів глутатіонової системи судили про стан антиоксидантного захисту.

Методами ультразвукової та траскраніальної доплерографії провели дослідження стану магістральних артерій. Всі ці обстеження проводили до і після лікування. Зразу є після верифікації діагнозу було розпочате лікування, що включало введення сульфату магнію 25% 10мл впродовж 10 днів, каптоприл по 12,5 двічі на день, аспірин: 320мг 1 раз на добу в перші 2 дні, і відтак по 100мг 1 раз на добу, мілдронат за схемою: 5мл 10% розчину (500мг) внутрішньокрапельно 1 раз на день, в першій половині дня, впродовж 10 діб. Після цього перейшли на пероральний прийом мілдронату по 0,25г двічі на добу ранком і вдень через 15 хв після їжі впродовж 10 діб.

Після проведеного лікування у хворій відмічалось значне покращення стану. Неврологічний дефіцит на кінець лікування становив 4 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації склав 1 бал за шкалою Ренкіна, індекс Бартеля - 90 балів. Аналіз показників мозкової гемодинаміки виявив підвищення знижених параметрів МШК і СШК. Позитивний вплив виявлено також на стан прооксидантно-антиоксидантної системи: знизився вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в еритроцитах, збільшилася активність глутатіонової системи та ферменту супероксиддисмутази. Нормалізувалися параметри в'язкості крові, що зумовило поліпшення мозкового кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла.

Хворий В., 69 років, що страждає миготливою аритмією поступив у клініку зі скаргами на різке запаморочення, шум в вухах, нудоту, блювання. В неврологічному статусі: свідомість не змінена. Грубо виражений ністагм при погляді вправо. Виляється симптом Бернера-Горнера справа. Пе-

риферичний парез правих м'язів, правобічна мозочкова атаксія. Парези в кінцівках відсутні. Чутливість не змінена. Встановлено діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу в судинах вертебрально-базиллярного басейну (ураження передньої нижньої мозочкової артерії), кардіоемболічний варіант на тлі миготливої аритмії. На МРТ головного мозку виявлено вогнище інфаркту в ділянці нижньої поверхні правої півкулі мозочку та моста справа.

Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складав - 9 балів, за шкалою Hoffenberth - 13 балів.

Відразу після верифікації діагнозу розпочали лікування за вищенаведеною схемою використання мілдронату.

Після проведеного лікування у хворого зникли запаморочення, зменшився шум у вухах, регресував парез м'язів.

Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS на 21 добу лікування склав 3 бали, за шкалою Hoffenberth - 6 балів, ступінь післяінсультної інвалідизації - 1 бал за шкалою Ренкіна, індекс Бартеля - 95 балів. Хворий виписаний додому зі значним покращенням.

За запропонованим способом було проліковано 29 хворих на ішемічний інсульт, віком від 48 до 79 років. Діагноз встановлювали на підставі неврологічного обстеження, даних лабораторних досліджень та на підставі спіральної комп'ютерної томографії (СКТ). До стаціонару всі хворі поступили в перший день захворювання, здебільшого через 6-18 год після виникнення інсульту. Тяжкість стану оцінювали за шкалою NIHSS і становила легкий (3-8 балів), середній (9-12 балів) та тяжкий (13-15 балів) ступінь у цих хворих. Ступінь порушення свідомості - за шкалою Глазго. Для оцінки ступеня інвалідизації використовували шкалу Ренкіна та індекс Бартеля.

Контрольну групу склали 20 хворих з гострим ішемічним інсультом, що були порівняні за ступенем неврологічних порушень та отримували лише традиційну терапію.

Ефективність застосування мілдронату оцінювали на 14 та 21 добу після виникнення і лікування інсульту з урахуванням змін неврологічного і гемодинамічного статусу та за станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Аналіз цих даних показав, що достовірне відновлення функцій наступало на 14-ту добу спостереження, а на 21-шу добу відзначене зниження тяжкості неврологічних порушень у 96,5% хворих з вихідним легким ступенем неврологічного дефіциту, у 44,2% - з середнім ступенем та у 28,8% хворих з тяжким неврологічним дефіцитом. Ці показники становили 73%, 32,2% та 18% відповідно в контрольній групі хворих.

Аналіз показників мозкового кровотоку, стану прооксидантно-антиоксидантної системи на початку та під кінець лікування виявив, що у хворих, які отримували запропоновану схему лікування під дією мілдронату нормалізувалася церебральна гемодинаміка на мікроциркуляторному рівні, активувалася система антиоксидантного захисту і нейтралізація явищ оксидантного стресу, що підтвердило антиішемічні та антиоксидантні властивості препарату. Використання мілдронату має важливе значення для підвищення ефективності терапії хворих на ішемічний інсульт та відновлення у них неврологічних функцій.

У кінці курсу лікування з використанням мілдронату частка хворих, що не потребували сторонньої допомоги у виконанні найважливіших життєвих функцій склала 83,3% (у контрольній групі - 69%).

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

Література

1. Віничук С.М., Довбонос Т.А. Солкосерил у лікуванні хворих на ішемічний інсульт. - Укр. мед. часопис, №2(28), с.59-61.

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