



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **43291** (13) **U**
(51) МПК (2009)
A61P 5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**видається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ**

1

2

(21) u200902575

(22) 23.03.2009

(24) 10.08.2009

(46) 10.08.2009, Бюл.№ 15, 2009 р.

(72) ПАШКОВСЬКА НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА, ПАШКОВСЬКИЙ ВАЛЕРІЙ МЕЛЕТІЙОВИЧ, ПІШАК ВАСИЛЬ ПАВЛОВИЧ, ЧИМПОЙ КРИСТИНА АНДРІЙВНА

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування порушень коагуляційного гомеостазу у хворих на діабетичну енцефалопатію, що включає використання базисної терапії, який **відрізняється** тим, що пацієнтам з метою відновлення фосфоліпідного шару клітинних мембран призначають церебропротекторний препарат цитиколін перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до неврології, ендокринології, може бути використана для корекції порушень коагуляційного гомеостазу у хворих на діабетичну енцефалопатію.

Цереброваскулярні захворювання становлять провідну причину інвалідизації та смертності населення як в Україні, так й у всьому світі (П.В.Волошин 2007). На сьогодні не викликає сумніву існування причинно-наслідкового зв'язку між наявністю цукрового діабету (ЦД) й високим ризиком розвитку розладів мозкового кровообігу, у тому числі дисциркуляторної енцефалопатії та судинної деменції (Т.С.Мищенко, 2008). Ураження центральної нервової системи за ЦД виникають внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються діабетичною енцефалопатією (ДЕ) (В.І.Паньків, 2007).

Порушення системи гемостазу за ЦД проявляються зростанням внаслідок хронічної гіперглікемії тромбогенних властивостей крові. Так, численні експериментальні та клінічні дослідження показали, що за ЦД має місце збільшення концентрацій факторів коагуляції - таких, як інгібітор активатора плазміногену, фактор фон Віллебранда, фібриноген, фактор VII і комплекс тромбін-антитромбін, особливо у зв'язку з патологією великих і дрібних судин із недостатнім контролем глікемії. Рівні цих факторів, особливо фібриногену, фактора VII і комплексів тромбін-антитромбін мають ключове значення для збереження початково-

го матриксу згустку після перетворення фібриногену у фібрин у місці ушкодження ендотелію. Крім того, у хворих на ЦД посилені агрегація й адгезія тромбоцитів, що пов'язано зі значним підвищенням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію в цих клітинах, посиленням обігу фосфоінозитиду й фосфориляції легких ланцюгів міозину. Також доведено, що на тлі ЦД відбувається порушення процесу ослаблення утворення згустку та гальмування фібринолізу (M. Fisher, 2004).

Надзвичайно важливу роль у розвитку гіперкоагуляційного синдрому за ЦД відіграє порушення фосфоліпідного складу клітинних мембран з виходом негативно зарядженого фосфатидилсерину з внутрішнього моношару у зовнішній, що підвищує адгезивні властивості клітин крові, веде до ураження судинного ендотелію та тромбоутворення (M. Fisher, 2004). Ось чому надзвичайно важливим для корекції порушень коагуляційного гомеостазу у хворих на діабетичну енцефалопатію є пошук препаратів, здатних відновити фосфоліпідний баланс клітин.

Прототипом до способу лікування, що пропонується, є спосіб корекції порушень коагуляційного гемостазу у хворих на цукровий діабет із використанням препарату ацетилсаліцилової кислоти - аспірину (Colwell J.A. Aspirin therapy in diabetes // Diabetes Care, -1997. - 20. P. 1772-1773). Недоліком прототипу є ульцерогенна дія препарату з негативним впливом на систему кровотворення, що обмежує його застосування.

(13) **U**
(11) **43291**
(19) **UA**

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити способи лікування порушень коагуляційного гомеостазу шляхом відновлення фосфоліпідного шару мембран тромбоцитів, еритроцитів, ендотеліоцитів.

Для вирішення поставленої задачі на тлі базисного лікування, згідно корисної моделі, призначається цитиколін перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів.

Спільними ознаками прототипів та корисної моделі, що заявляється, є використання комплексу базисного лікування.

Відмінність корисної моделі полягає в призначенні цитиколіну замість аспірину, що знімає обмеження до застосування, відсутність побічних ефектів та наявність позитивного впливу на функціональний стан судинного ендотелію церебропротекторної дії й усунення когнітивного дефіциту.

Теоретичне підґрунття для використання способу.

Церебропротекторний препарат цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін), що належить до групи нуклеотидів - біомолекул, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі. Він є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), що складає основу клітинних мембран. За рахунок цього препарат володіє мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією, інгібуючи активність фосфоліпази та знижуючи концентрацію вільних жирних кислот (M.Fioravanti, A.E.Buckley, 2006).

Механізм позитивної дії цитиколіну на показники коагуляційного гомеостазу за діабетичної енцефалопатії, на нашу думку, полягає в наступному. Як вже зазначалося, за ЦД зростає співвідношення холестерин/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що веде до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ліпопротеїнів низької густини. Дисфункція ендотелію, у свою чергу, посилює руйнування фосфоліпідного шару, замикаючи при цьому порочне коло (Liu R. et al., 2007). Застосування хворим на діабетичну енцефалопатію цитиколіну сприяє відновленню нейтрального фосфатидилхоліну у зовнішньому шарі фосфоліпідної мембрани ендотелію, покращанню морфофункціональних властивостей останнього. Крім того, відновлення фосфоліпідного шару клітин крові зменшує їх адгезивні властивості і, отже, покращує показники коагуляційного гомеостазу.

Спосіб лікування порушень коагуляційного гомеостазу у хворих на діабетичну енцефалопатію здійснюється наступним чином. Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу діабетичної енцефалопатії хворим на тлі базисної терапії призначається церебропротекторний препарат цитиколін перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів.

Корисна модель розроблена і пройшла клінічні випробування в лікуванні 34 хворих на діабетичну енцефалопатію, що на тлі базисного лікування

гіпоглікемізуючими, вазоактивними на ноотропічними препаратами отримували цитиколін.

Групу порівняння склали 23 пацієнти з діабетичною енцефалопатією, яким призначалася тільки базисна терапія. За використання цитиколіну встановлене вірогідно більш помітне, ніж у групі порівняння, зростання часу рекальцифікації (ЧР), активованого парціального тромбопластинового часу (АПТЧ), протромбінового часу (ПТЧ), тромбінового часу (ТЧ), підвищення активності антитромбіну III (АТ III), зменшення концентрації фібринугену (ФГ), зменшення відсотку адгезивних тромбоцитів (ВАТ), індексу спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ), зростання сумарної (СФА) та ферментативної (ФФА) активності крові.

Приклад практичного використання способу №1

Хворий К., 44 років, історія хвороби №1631. Діагноз: Діабетична енцефалопатія І стадії з вираженим іпохондричним синдромом, порушенням мнестичних функцій, стійкою цефалгією. Показники коагуляційного гомеостазу до лікування: ЧР - 68с, АПТЧ - 24с, ПТЧ - 17с, ТЧ - 12, АТ III - 80%, ФГ - 3,93г/л, ВАТ - 55%, ІСАТ - 4,25%, СФА - 1,3мкг азофібрину/мл за год, ФФА - 0,7мкг азофібрину/мл за год. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники коагуляційного гомеостазу після лікування: ЧР - 74с, АПТЧ - 26с, ПТЧ - 19с, ТЧ - 14, АТ III - 86%, ФГ - 3,5г/л, ВАТ - 49%, ІСАТ - 2,9%, СФА - 1,4мкг азофібрину/мл за год, ФФА - 0,81мкг азофібрину/мл за год.

Приклад використання способу №2.

Хворий Ф., 54 роки, історія хвороби №1649. Діагноз: діабетична енцефалопатія ІІІ стадії, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (10.09.06) з помірним правобічним геміпарезом, помірною мозочковою атаксією, частими судомними генералізованими нападами, психо-органічним синдромом. Показники коагуляційного гомеостазу до лікування: ЧР - 62с, АПТЧ - 23с, ПТЧ - 15с, ТЧ - 10, АТ III - 75%, ФГ - 4,1г/л, ВАТ - 65%, ІСАТ - 5,2%, СФА - 1,1мкг азофібрину/мл за год, ФФА - 0,49мкг азофібрину/мл за год. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники коагуляційного гомеостазу після лікування: ЧР - 76с, АПТЧ - 28с, ПТЧ - 19с, ТЧ - 11, АТ III - 86%, ФГ - 3,4г/л, ВАТ - 51%, ІСАТ - 2,9%, СФА - 1,33мкг азофібрину/мл за год, ФФА - 0,71мкг азофібрину/мл за год.

Технічний результат: наведений спосіб дозволяє покращити показники коагуляційного гомеостазу крові та забезпечує при цьому ефективне лікування гемореологічних порушень за діабетичної енцефалопатії.

