



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **32828** (13) **U**
(51) **МПК (2006)**
A61K 38/00
A61P 9/10 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

1

(21) u200803498

(22) 19.03.2008

(24) 26.05.2008

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

(72) ВІНИЧУК СТЕПАН МІЛЕНТІЙОВИЧ, UA, ПРОКОПІВ МАРІЯ МИРОСЛАВІВНА, UA, ПУСТОВА ОЛЬГА АНАТОЛІЙВНА, UA, МОХНАЧ ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA

(57) Спосіб лікування ішемічного інсульту, що включає застосування лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що як лікарські засоби призна-чають цераксон (цитиколін) та актовегін за наступ-ною схемою:

2

- перші 5 діб - по 1000 мг цераксону (4мл) на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу,
- з 6 по 14 день - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу,
- з 15 по 21 день - по 500мг цераксону (4мл) внутрішньом'язово двічі на добу,
після цього здійснюють пероральний прийом це-раксону в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця, а також з першого дня лікування вводять внутрішньовенно краплинно 10% розчин актовегіну по 250мл через день загальною кількіс-тю 5 інфузій.

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

Ішемічний інсульт є однією з найпоширеніших клінічних форм гострого порушення мозкового кровообігу. Проблема розробки і впровадження в практику охорони здоров'я нових підходів до його лікування є однією з найактуальніших в ангіоневрології.

Згідно з рекомендаціями Європейської ініціати-ви з профілактики і лікування ішемічного інсуль-ту використовуються два основних підходи: відно-влення кровотоку в ішемізованій ділянці та нейропротекція ішемічної напівтіні.

Саме нейропротекція направлена на збіль-шення часу виживання нейронів в умовах їх ішемі-чного ураження. Своєчасний вплив на етапи іше-мічного каскаду може попереджувати загибель нейронів.

Одним з перспективних напрямків вторинної нейропротекції ішемічного інсульту є антиоксидан-ти, котрі послаблюють оксидантний стрес, активу-ють антиоксидантні системи, нормалізують імунні та запальні зміни в ділянці ішемії. Поеднане вико-ристання нейропротекторних препаратів з нейрот-рофічною дією дає змогу вплинути на ранні та піз-

дні етапи ішемічного каскаду.

Досить низька ефективність відомих методів лікування зумовлює пошук і розробку ефективного способу лікування, який впливав би патобіохімічні та автоімунні механізми, що виникають в ішемізо-ваній тканині мозку і здійснював би їх нормаліза-цію.

Так, відомий спосіб лікування ішемічного інсу-льту з використанням мілдронату (1) здійснює по-зитивний терапевтичний ефект: збільшує частку хворих зі значним відновленням неврологічних функцій до 56,5%.

Недоліком способу є недостатня ефективність відомого способу лікування у хворих з тяжкими (8,3%) ушкодженнями, середнього ступеня тяжкос-ті (20,8%), необхідність тривалого амбулаторного прийому мілдронату, що призводить до значних економічних затрат.

Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб лікування ішемічного інсульту (2) шляхом призна-чення мексидола за схемою: перші 5 діб - по 300мг на 100-200мг ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу, на-ступні 5 діб - по 200мг на 100-200мг ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно крап-линно 2 рази на добу або 1 раз на добу внутріш-ньовенно краплинно, а у другій половині дня - вну-

(13) **U**(11) **32828**(19) **UA**

трішньом'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, покращення рівня відновлення неврологічних функцій та зниження смертності.

Досягнутий результат полягає в призначенні з перших годин захворювання після верифікації діагнозу ішемічного інсульту прямих антикоагулянтів у разі тромбоемболічного характеру інсульту; аспіріну; гіпотензивних препаратів у разі підвищення артеріального тиску вище 220/120мм.рт.ст.; цераксону та актовегіну.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає застосування лікарських засобів, згідно корисної моделі призначають цераксон (цитиколін) та актовегін за наступною схемою:

перші 5 діб - по 1000мг цераксону (4мл) на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

з 6 по 14 день - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

з 15 по 21 день - по 500мг цераксону (4мл) внутрішньом'язово двічі на добу;

після цього пероральний прийом цераксону в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця.

З першого дня лікування також вводять внутрішньовенно краплинно 10% розчин актовегіну по 250мл через день, загальною кількістю 5 інфузій.

Відмінними ознаками способу є те, що медико-каметозна терапія в такому поєднанні позитивно впливає на ранні та пізні етапи ішемічного каскаду значно покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і зменшує летальність.

Цераксон (цитиколін) - володіє холінергічною і нейропротекторною дією. Механізм терапевтичної дії препарату ґрунтується на стимуляції ним біосинтезу структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що покращує функцію мембран. Завдяки мембраностабілізуючій дії має протинабрякові властивості і зменшує набряк мозку. Препарат зменшує вираженість симптомів, пов'язаних з церебральною дисфункцією, знижує рівень амнезії, поліпшує стан когнітивних, сенсорних і моторних розладів. Цераксон також покращує такі симптоми, як погіршення пам'яті, емоційну лабільність, труднощі самообслуговування, що виникають у разі гіпоксії та ішемії мозку.

Істотною перевагою цераксону є те, що він є природною сполукою, що міститься в організмі. Його біодоступність однакова незалежно від шля-

ху введення в організм. Фармакокінетичні дослідження виявляють практично повне його всмоктування, в шлунково-кишковому тракті в разі перорального застосування, легко проникає через ГЕБ.

Актовегін - засіб, що активно впливає на такі механізми: ресинтез глюкози, поліпшення її транспорту, поглинання кисню та стимуляцію їх обміну; елімінація вільних радикалів, ресинтез енергії (АТФ). Препарат покращує церебральну мікроциркуляцію, поліпшує механізми синаптичної передачі, які порушуються після розвитку гострої церебральної ішемії.

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); аспіріну; гіпотензивні засоби в разі підвищення АТ >220/120мм.рт.ст., з 3-го дня розпочинали планову гіпотензивну терапію для досягнення АТ до 130-135/80-85мм.рт.ст. З першої доби розпочинали введення цераксону - 4мл (1000мг) розчину на 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду 2 рази на добу внутрішньовенно краплинно впродовж 5 діб щоденно;

з 6 по 14 день - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

з 15 по 21 день - по 500мг цераксону (4мл) внутрішньом'язово двічі на добу;

після цього переходили на пероральний прийом цераксону в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця.

З першого дня лікування також вводили в/венно краплинно 10% розчин актовегіну по 250мл через день, загальною кількістю 5 разів.

Лікування із застосуванням цераксону і актовегіну, 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 конкретного виконання способу:

Хворий К., 48 років доставлений КТІТД в нейрохірургічне відділення в зв'язку з раптовим порушенням мови та слабкістю в правих кінцівках. Захворів гостро 11.09.07, коли виникли вищеописані скарги. Страждає ревматичною хворобою серця. У 1992р. переніс протезування митрального клапана. Непрямі коагулянти приймав нерегулярно. Після виключення нейрохірургічної патології для подальшого лікування переведений у відділення ЦВП.

У неврологічному статусі: АТ - 140/90мм.рт.ст., рс - 86, ритмічний. У свідомості, однак контакт утруднений через сенсо-моторну афазію. Менінгеальних симптомів немає. Парез погляду вправо, згладжена права носогубна складка, опущений кутик рота. Язик відхиляється вправо. Глибокий правобічний геміпарез з анізорефлексією D>S, позитивний рефлекс Бабінського справа. Правобічна геміанестезія. Функцію тазових органів контролює. Менінгеальних симптомів немає. Невроло-

гічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 15 балів, ступінь інвалідації за шкалою Ренкіна - 5 балів.

Хворому провели СКТ головного мозку, а також 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. Хворий був оглянутий окулістом, кардіологом.

Діагноз: кардіоемболічний ішемічний інсульт в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі ревматичної хвороби, протезування мітрального клапана.

Зразу ж після верифікації діагнозу було розпочато лікування, що включало введення гепарину за схемою з подальшим переходом на синкумар по 4мг (під контролем МНО), метапрололу по 12,5мг двічі на добу, L-лізину есцинату 10,0 в/венно двічі на добу, цераксону за схемою:

з 1 по 5 день - по 4мл (1000мг) розчину цераксону на 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду 2 рази на добу внутрішньовенно краплинно;

з першого дня лікування також вводили внутрішньовенно краплинно 10% розчин актовегіну по 250 мл через день, загальною кількістю 5 інфузій;

з 6 по 14 день - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

з 15 по 21 день - по 500мг цераксону (4мл) внутрішньом'язово двічі на добу;

після цього пероральний прийом цераксону в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця.

Після проведеного лікування у хворого відмічалася значне покращення стану. Неврологічний дефіцит на кінець лікування становив 5 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідації склав 2 бали за шкалою Ренкіна. 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 Я., 44 роки, доставлений у відділення ЦВП зі скаргами на запаморочення, головний біль, «перекос» лиця, слабкість у лівих кінцівках. Вищенаведені скарги виникли 2.04.07р. Гостро після фізичного навантаження. Напередодні знаходився на стаціонарному лікуванні у КМП №3 з приводу церебрального гіпертонічного кризу. Об'єктивно: у свідомості, АТ - 140/90мм рт. ст., ps - 72, ритмічний. У неврологічному статусі: менингеальних симптомів немає. Периферичний парез мимічних м'язів справа. Помірний лівобічний геміпарез з анізорефлексією D>S, лівобічна геміпалгезія. Координа-

торні проби виконує невпевнено з 2-х сторін. Атаксія в позі Ромберга. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складає - 9 балів, ступінь інвалідації за шкалою Ренкіна - 3. Хворому проведені стандартні лабораторні обстеження: МРТ головного мозку, ТКДГ МАГ, УЗДОЧП, ЕКГ, Ro- графію ОГП, оглянутий кардіологом, окулістом, урологом.

Діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу в судинах вертебро-базиллярного басейну з вогнищем ішемії в мості зліва на тлі ренальної гіпертензії.

Призначено терапію з включенням цераксону та актовегіну за схемою.

На кінець лікування неврологічний дефіцит 4 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідації - 2 бали за шкалою Ренкіна.

За запропонованим способом було проліковано 15 хворих на ішемічний інсульт, віком від 44 до 78 років. Діагноз встановлювали на підставі неврологічного обстеження, даних лабораторних досліджень та на підставі спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та МРТ- дослідження головного мозку. 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 інвалідації використовували шкалу Ренкіна.

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

Ефективність застосування цераксону та актовегіну на 6, 11 та 21 добу після виникнення і лікування інсульту з урахуванням змін неврологічного і гемодинамічного статусу та за станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Результати лікування пацієнтів свідчать, що достовірне відновлення функцій наступало на 11-ту добу спостереження, а на 21-ну добу відзначене зниження тяжкості неврологічних порушень у 80% хворих з вихідним легким ступенем неврологічного дефіциту, у 60% - з середнім ступенем та у 40% 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 цераксону та актовегіну нормалізувалася церебральна гемодинаміка на мікроциркуляторному рівні, активізувалася система антиоксидантного захисту (збільшення рівня глутатіона) і нейтралізація явищ окиснювального стресу, що підтвердило антиішемічні та антиоксидантні властивості препарату. Використання цераксону та актовегіну має важливе значення для підвищення ефективності терапії хворих на ішемічний інсульт та відновлення у них неврологічних функцій.

У кінці курсу лікування з використанням цераксону та актовегіну частка хворих, що не потребували сторонньої допомоги у виконанні найважли-

віших життєвих функцій склала 80% (у контрольній групі - 69%).

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

Джерела інформації:

1. Деклараційний патент на корисну модель №16210 А61Р9/10 від 17.07.2006, бюл. №7 Спосіб лікування ішемічного інсульту

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