



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41937 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 38/00
A61P 9/10 (2009.01)

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) u200903168
(22) 03.04.2009
(24) 10.06.2009
(46) 10.06.2009, Бюл.№ 11, 2009 р.
(72) ВІНИЧУК СТЕПАН МІЛЕНТІЙОВИЧ, UA, ПРО-
КОПІВ МАРІЯ МИРОСЛАВІВНА, UA, ПУСТОВА
ОЛЬГА АНАТОЛІВНА, UA, КОТИЛЕВСЬКА ІРИНА
ТИМОФІВНА, UA
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, UA
(57) Спосіб лікування ішемічного інсульту, що здій-
снюють шляхом застосування лікарських препара-
тів, який **відрізняється** тим, що на тлі традиційної

2

базисної терапії призначають цераксон (цитиколін)
та цитофлавін за наступною схемою: перші 10 діб
- по 1000 мг цераксону (4 мл) на 200 мл ізотонічно-
го розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплін-
но 2 рази на добу, з 11 по 15 добу - по 500 мг
цераксону (4 мл) на 100-200 мл ізотонічного роз-
чину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2
рази на добу, з 16 по 45 добу - цераксон в розчині
по 200 мг (2 мл) тричі на добу впродовж місяця, а
також з першого дня лікування вводять цитофла-
він по 10 мл на 200 мл ізотонічного розчину хло-
риду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на
добу, впродовж 10 діб.

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

Проблема терапії гострого мозкового інсульту,
зокрема найчастішого його варіанту, ішемічного,
залишається однією з найактуальніших у клінічній
неврології.

Згідно з рекомендаціями Європейської інсульт-
ної організації (ESO) і авторського комітету ESO
(2008) для лікування ішемічного інсульту викорис-
товуються два основних напрямки: а) відновлення
мозкової перфузії шляхом реканалізації інфаркт-
залежної церебральної артерії, тобто тромболізис;
б) нейропротекція ішемічної напівтіні.

Однак проведення тромболітичної терапії об-
межується вузькими рамками 3-х годинного тера-
певтичного вікна, наявністю значних протипоказів,
високим ризиком геморагічних ускладнень, необ-
хідністю надійної верифікації типу інсульту з допо-
могою методів нейровізуалізації. Тому тромболізис
не став стандартом лікування ішемічного інсульту.
На сьогоднішній день нейропротекція або захист
нейронів від ушкоджувальної дії ішемічного каска-
ду, нейрональної „смерті“ на клітинному і молеку-
лярному рівнях або корекція його наслідків має
також важливе самостійне значення як напрямок
інтенсивної терапії гострої цереброваскулярної
патології.

Нейропротекція (цитопротекція) ґрунтується
на різних ефектах впливу на складові компоненти

ішемічного і запального каскаду. Одним із універ-
сальних механізмів ушкодження нейронів у разі
ішемії/реперфузії є активація перекисного окис-
нення ліпідів клітинних мембран; накопичення міс-
цевого (локального) запалення, ураження нейронів
з послабленням їх трофічної та регенеративної
функцій. Саме тому комплексна фармакологічна
(медикаментозна) нейропротекція шляхом дій на
різні патобіологічні та молекулярні механізми
сприятиме відновленню структури та функцій
ушкодженої тканини головного мозку.

Таким чином, після розвитку гострої церебра-
льної ішемії виникають різноманітні патобіохімічні
процеси, клітинні реакції, які справляють ушкоджу-
вальну дію на ішемізовану тканину мозку (пенумб-
ру). Тому, природньо, для адекватної нейропроте-
кції та відновлення функціонування нейронів у
ділянці ішемічної напівтіні в більшості випадків
недостатньо застосування лише одного нейропро-
текторного засобу. Специфіка післяішемічного
ушкодження тканини мозку диктує необхідність
застосування в лікуванні хворих комплексом лі-
карських препаратів, які впливатимуть на різні ре-
цептори та ланки ішемічного каскаду і своєю ком-
плексною дією здатні достовірно поліпшити
прогноз щодо одужання пацієнта.

Були спроби розробити комплекси нейропро-
текторних препаратів з використанням цитиколіну
в комбінації з рекомбінантним тканинним актива-
тором плазміногену (rt-PA) на експериментальних
моделях емболічного інсульту в щурів (M.Andersen

(19) UA (11) 41937 (13) U

et al., 1999). Комбіноване використання препаратів сприяло кращому відновленню неврологічних функцій, зменшенню об'єму інфаркту та його наслідків, але дослідження не продемонструвало синергічного ефекту. Тому й досі актуальною залишається проблема адекватного використання в комбінації ліків (два або більше препаратів), їх дозування для підвищення ефективності гострого ішемічного інсульту.

Недостатня ефективність відомих методів терапії завершеного ішемічного інсульту диктує необхідність розробки і впровадження ефективнішого способу лікування, який впливав би на різні етапи ішемічного і запального каскаду, що виникають в ішемізованій тканині мозку і здійснював би їх корекцію.

Зокрема, відомий спосіб лікування гострого ішемічного інсульту з використанням антигіпоксанта мілдроната [1] збільшує частку хворих зі значним відновленням неврологічних функцій до 56,5%. Однак недоліком способу є його недостатня терапевтична ефективність у лікуванні хворих з тяжкими ушкодженнями (8,3%), і інсультом середнього ступеня тяжкості (20,8%), а також необхідність тривалого амбулаторного прийому препарату, що призводить до значних економічних затрат.

Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб лікування ішемічного інсульту [2] шляхом призначення мексидолу за схемою: перші 5 діб - по 300мг на 100-200мг ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу, наступні 5 діб - по 200мг на 100-200мг ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу або 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно, 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 парентерального прийому препарату, яка зумовлює необхідність тривалого прийому також в умовах стаціонару з подальшим переходом на застосування мексидолу в амбулаторних умовах, що ускладнює спостереження за хворими і призводить до значних економічних затрат, які не співвідносяться з кінцевими результатами лікування.

Корисна, модель, що заявляється, вирішує задачу підвищення ефективності терапії хворих на гострий ішемічний інсульт, покращення рівня відновлення втрачених неврологічних функцій та зниження смертності.

Досягнутий результат полягає в призначенні комплексу лікарських засобів: аспірин 325мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100мг перорально; гіпотензивні препарати в разі підвищення артеріального тиску; нейропротектора цераксону та антиоксиданта цитофлавіну.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає введення лікарського засобу згідно корисної моделі призначають цераксон (цитиколін) та цитофлавін за наступною схемою:

- перші 10 діб - по 1000мг цераксону (4мл) на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

- 11-15 доба - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

- 16-45 доба - цераксон в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця.

З першого дня лікування також вводили цитофлавін по 10мл на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу, впродовж 10 діб.

Відмінними ознаками способу є те, що комплексна нейропротекція шляхом впливу на ранні та пізні етапи ішемічного каскаду значно покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і фатальних наслідків.

Цераксон (цитиколін) - має широкі спектри нейропротекторної дії. Механізм терапевтичної дії препарату базується на зменшенні викиду глутамату, гальмуванні ушкодження клітинних мембран та стимуляції біосинтезу структурних фосфоліпідів, що покращує функцію мембран. Ця мембраностабілізуюча дія веде до зменшення набряку мозку. Препарат нормалізує енергетику мітохондрій, послаблює вільнорадикальне окиснення, активує антиоксидантну систему захисту клітин та попереджує загибель нейронів. Діючи на причини ушкодження ішемізованої тканини мозку та на процеси відновлення структури та функції нервової системи, 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 шляху введення в організм. Фармакокінетичні дослідження виявляють практично повне його всмоктування, в шлунково-кишковому тракті в разі перорального застосування, легко проникає через ГЕБ.

Цитофлавін - засіб, який активно впливає на такі механізми: стимулює дихання та енергоутворення в клітинах, покращує поглинання кисню тканинами, відновлює активність ферментів антиоксидантного захисту, активує внутрішньоклітинний синтез білка, покращує утилізацію глюкози, жирних кислот та ресинтез ГАМК. Препарат покращує коронарний та мозковий кровоток, активує метаболічні процеси в центральній нервовій системі, відновлює свідомість, рефлекторні та органічні порушення мозку, активно впливає на інтелектуально-мнестичні функції.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинали лікування, яке включало непрямі коагулянти (варфарин); аспірин; 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. за схемою:

- перші 10 діб - по 1000мг цераксону (4мл) на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

- 11-15 доба - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

- 16-45 доба - цераксон в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця.

З першого дня лікування також вводили цитофлавін по 10мл на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу, впродовж 10 діб.

Лікування із застосуванням цераксону і цитофлавіну, засвідчило про значне або помірне відновлення неврологічних функцій - у більшості пацієнтів на 46,2% знизилася післяінсультна інвалідизація, 80,0% пацієнтів не потребували сторонньої допомоги після лікування.

Приклади хворих.

Хворий Д., 53 років доставлений КШД у відділення цереброваскулярних захворювань у зв'язку з відчуттям заніміня, слабкістю у лівих кінцівках та порушення зору, що виникло після сну 23.11.07. 5 років тому переніс інфаркт міокарда, має напади миготливої аритмії. Напередодні обстежувався та лікувався у кардіологічному відділенні, але призначені ліки приймав нерегулярно. Після виключення нейрохірургічної патології для подальшого лікування переведений у відділення ЦВП.

У неврологічному статусі: АТ - 160/99мм рт.ст., рс - 76-82, неритмічний. У свідомості, однак оглушений. Менінгеальних симптомів немає. Лівобічна геміанопсія, згладжена ліва носогубна складка, опущений кутик рота. Язик відхиляється вліво, мова дизартрична, ковтання не порушене. Глибокий лівобічний геміпарез з низьким м'язовим тонусом та анізореклексією S<Д, позитивний рефлекс Бабінського зліва. Лівобічна геміанестезія. Функцію тазових органів контролює. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 12 балів, ступінь інвалідизації 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: гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії (кардіоемболічний підтип) в басейні правої середньої мозкової артерії.

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:

- перші 10 діб - по 1000мг цераксону (4мл) на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

- 11-15 доба - по 500мг цераксону (4мл) на 100-200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу;

- 16-45 доба - цераксон в розчині по 200мг (2мл) тричі на добу впродовж місяця.

З першого дня лікування також вводили цитофлавін по 10мл на 200мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу, впродовж 10 діб.

Після проведеного лікування у хворого відмічалось значне покращення стану. Неврологічний дефіцит на кінець лікування становив 5 балів за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації 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 В., 64 роки, доставлений у відділення ЦВП зі скаргами на головний біль, двоїння перед очима та слабкість у лівих кінцівках. Вищенаведені скарги виникли 2.04.08р. після сну. Об'єктивно: у свідомості, АТ - 180/90мм рт.ст., рс - 72, ритмічний. У неврологічному статусі: менінгеальних симптомів немає. Парез відповідного нерва та мимічної мускулатури справа. Помірний лівобічний геміпарез з анізореклексією Д>S, лівобічна гемігіпалгезія. Координаторні проби виконує невпевнено з 2-х сторін. Атаксія в позі Ромберга. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складає - 12 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 4. Хворому проведені стандартні лабораторні обстеження: МРТ головного мозку, ТКДГ МАГ, УЗДОЧП, ЕКГ, Р-графію ОГП, оглянутий кардіологом, окулістом, урологом.

Діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу в судинах вертебробазиллярного басейну з вогнищем ішемії в мості справа та розвитком альтернуального синдрому Фовіля на тлі гіпертонічної хвороби та церебрального атеросклерозу.

Призначено терапію з включенням цераксону та цитофлавіну за вищенаведеною схемою.

На кінець лікування неврологічний дефіцит 6 балів за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації - 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 6-18год 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.

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

Ефективність застосування цераксону та цитофлавіну оцінювали 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-шу добу відзначене зниження тяжкості неврологічних порушень у 82% хворих з вихідним легким ступенем неврологічного дефіциту, у 55% - з середнім ступенем та у 35% 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 х 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 цитофлавіну має важливе значення для підвищення ефективності терапії хворих на ішемічний інсульт та відновлення у них неврологічних функцій.

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

Література

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 1 7.10.2005, бюл. №10. Спосіб лікування ішемічного інсульту.