



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51094 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

1

2

(21) u201003151

(22) 19.03.2010

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ВІНИЧУК СТЕПАН МІЛЕНТІЙОВИЧ, ПРОКО-
ПІВ МАРІЯ МИРОСЛАВІВНА, ЧЕРЕНЬКО ТЕТЯНА
МАКАРІВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту,
що включає застосування лікарських препаратів,
який **відрізняється** тим, що на тлі традиційної
базисної терапії призначають корвітин у курсовійдозі 7,0 г/курс впродовж 10 днів за наступною схе-
мою:

- початкову дозу 0,5 г вводять зразу після госпіта-
лізації, введення повторюють через 2 і 12 годин,
- на другу та третю добу препарат вводять двічі
дозою 0,5 г з інтервалом 12 год.,
- в період з четвертої по десяту добу препарат
призначають дозою 0,5 г один раз на добу,
при цьому разову дозу корвітину 0,5 г розводять у
50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вво-
дять внутрішньовенно краплинно впродовж 15-20
хв.

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,
частота якого в Україні щорічно складає 105-107
тис, а смертність 95 випадків на 100 тис населен-
ня, залишається однією з найактуальніших у кліні-
чній неврології.

Зважаючи на те, що відновлення мозкової
перфузії за допомогою тромболітичної терапії об-
межено як рядом організаційних, фінансових та
технічних проблем, так і наявністю значних проти-
показань та високим ризиком ускладнень даної
терапії, на сьогоднішній день нейропротекція має
важливе значення як самостійний напрямок інтен-
сивної терапії гострого ішемічного інсульту.

Відомо, що патофізіологія гострого ушкоджен-
ня тканини головного мозку складається з двох
послідовних процесів: судинні порушення, що ви-
значають локальний дефіцит мозкової перфузії,
формування ранніх проявів ішемічного каскаду та
відстрочені патобіохімічні та молекулярні реакції
зумовлені ішемічним і запальним каскадом.

Гостра церебральна ішемія на етапі відстро-
ченого ушкодження тканини головного мозку су-
проводжується активацією патобіологічних та мо-
лекулярних механізмів, котрі визначають
структурно-морфологічні зміни та загибель нейро-
нів ішемічної напівтіні, саме тому сучасні терапев-
тичні засоби повинні передбачати наступні напря-
мки впливу: запобігання каскаду порушень

церебрального метаболізму на різних етапах фо-
рмування інфаркту мозку; зменшення розмірів
необоротного ураження мозку; підвищення порогу
стійкості мозкової тканини до гіпоксії та ішемії.

Недостатня ефективність відомих методів те-
рапії гострого ішемічного інсульту диктує необхід-
ність розробки і впровадження ефективнішого спо-
собу лікування, який синергічно впливав би на
різні етапи ішемічного і запального каскаду, пато-
біохімічні процеси, що виникають в ішемізованій
тканині мозку і здійснював би їх корекцію.

Зокрема, відомий спосіб лікування гострого
ішемічного інсульту з використанням антигіпоксан-
ту мілдроната [1], який збільшує частку хворих зі
значним відновленням неврологічних функцій до
56,5%.

Однак недоліком способу є недостатня тера-
певтична ефективність його у лікуванні хворих з
тяжкими ушкодженнями (8,3%), і інсультом серед-
нього ступеня тяжкості (20,8%), а також необхід-
ність тривалого амбулаторного прийому препара-
ту, що призводить до значних економічних затрат.

Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб
лікування ішемічного інсульту [2] шляхом признач-
ення мексидолу 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-
трішньом'язово, наступні 6 діб по 2 табл. 3 рази на

(13) U
(11) 51094
(19) UA

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.

Задача корисної моделі, що заявляється, є розробка терапевтичної схеми лікування гострого ішемічного інсульту, яка дозволить підвищити ефективність лікування хворих і призведе до покращення рівня відновлення неврологічних функцій.

Технічний результат: покращення рівня відновлення втрачених неврологічних функцій, зменшення інвалідизації та летальності в гострому періоді захворювання.

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, інсулін у разі стресової гіперглікемії, антибіотики у разі бронхопневмонії, корвітину.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає призначення лікарського засобу, згідно корисної моделі призначають водорозчинний розчин кверцетину - корвітин у курсовій дозі 7,0г/курс впродовж 10 днів за наступною схемою:

початкову дозу 0,5г вводять зразу після госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12 годин; на 2-гу та 3-тю доби препарат вводять двічі дозою 0,5г з інтервалом 12 год;

в період з 4-ої по 10-ту добу препарат призначають дозою 0,5г один раз на добу.

Відмінними ознаками способу, що заявляється є те, що нейропротекція шляхом застосування корвітину справляє мембраностабілізуючу, антиоксидантну дію, забезпечує протизапальний, антиагрегантний ефект, сповільнює спонтанний процес, що покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і фатальних наслідків.

Водорозчинний кверцетин (корвітин) - 3, 5, 7, 3', 4' - пентаоксифлавоон - аглікон флавоноїдного глікозиду рутина (лікарська форма виробництва ЗАО „Борщагівський ХФЗ“). Це кристалічна речовина золотаво-жовтого кольору, розчинна в лужних розчинах, повільно розчиняється в етанолі і майже не розчиняється у воді. Препарат зареєстрований у 2004 році для лікування кардіоваскулярних, а в 2009 році - цереброваскулярних захворювань.

Перший клінічний досвід використання кверцетину у разі гострого інфаркту міокарда стосувався призначення його у формі гранул, таблеток. Однак пероральний прийом не забезпечував оптимальної терапевтичної концентрації препарату в крові. Тому групою українських дослідників, кліні-

цистів і фармакологів на основі біофлавоноїду кверцетину була вперше у світі створена водорозчинна форма інгібітору 5-ліпоксигенази, придатна для внутрішньовенного введення хворим. Біодоступність внутрішньовенної форми кверцетину досить висока, оскільки продукти її метаболізму також володіють вираженими біологічними властивостями.

Спектр фармакологічних ефектів внутрішньовенної форми корвітину досить широкий. Вони переконливо обґрунтовані при лікуванні гострого інфаркту міокарду. Основним у механізмі кардіопротекторного ефекту є гальмування активності й експресії катаболічних (прооксидантних і протеолітичних) ферментів, що порушують структуру фосфоліпідів клітинних мембран, що визначає мембраностабілізуючу дію. Корвітин непохитно блокує ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, запобігає утворення лейкотрієну C4, що свідчить про його протизапальні властивості.

Важливим механізмом дії кверцетину є властивість впливати на процеси ПОЛ, зменшувати продукцію вільних радикалів кисню, підвищувати рівень системи ферментативного і неферментативного антиоксидантного захисту крові, що визначає його великий антиоксидантний потенціал.

Корвітин стабілізуючи діє на систему оксиду азоту при ішемії - реперфузії міокарда: стимулює або зберігає активність ендотеліальної NO-синтази, гальмує активність індукцйбельної NO-синтази - ключового медіатора запалення; сповільнює апоптотичний ефект.

Важливе значення для лікування ішемічних порушень мозкового кровообігу має описаний антикоагулянтний ефект корвітину, обумовлений інгібуванням каталітичної активності тромбіну і реакції зв'язування фібриногену. Крім того препарат запобігає підвищенню змісту внутрішньоклітинного Ca^{2+} у тромбоцитах, гальмує їхню адгезію й агрегацію, поліпшує мікроциркуляцію, запобігає внутрішньосудинному тромбоутворенню).

Таким чином, основними протекторними механізмами корвітину є його ефективний вплив на катаболічні процеси, справляє дію, направлену на гальмування надлишкової активності ендогенних механізмів, які в нормальних умовах є регуляторними, а в патологічних - стають патогенетичним фактором розвитку гострого ішемічного інсульту, ураження структури і функції тканини мозку.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинали лікування, яке включало: аспірин 325мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100мг перорально, гіпотензивні препарати в разі підвищення артеріального тиску; інсулін при стресовій гіперглікемії, антибіотики у разі бронхопневмонії, корвітин у курсовій дозі 7,0г/курс впродовж 10 днів за наступною схемою:

початкову дозу 0,5г вводять зразу після госпіталізації, введення повторювали через 2 і 12 годин;

на 2-гу та 3-тю доби препарат вводять двічі дозою 0,5г з інтервалом 12 год;

в період з 4-ої по 10-ту добу препарат призначають дозою 0,5г один раз на добу.

Разову дозу корвітину 0,5г розводять у 50мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплинно впродовж 15-20хв.

або

Одразу після госпіталізації вводять 0,5г корвітину на 50мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно.

Через 2 та 12 годин повторюють введення 0,5г корвітину на 50мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно.

2-а та 3-тя доба корвітин вводять дозою 0,5г на 50мл ізотонічного розчину внутрішньовенно краплинно з інтервалом 12 год.

4-та - 10-та доба корвітин вводять дозою 0,5г на 50мл ізотонічного розчину внутрішньовенно краплинно один раз на добу.

Приклади хворих.

Приклад 1. Хворий П., 58 років доставлений КШД у відділення цереброваскулярних захворювань зі скаргами на відчуття заніміння, слабкість у правих кінцівках та порушення мови. Захворів гостро 30.11.06, коли на тлі підвищення АТ до 180/100мм рт. ст. виникли вищеписані скарги. Тривало страждає гіпертонічною хворобою, гіпотензивні ліки приймав нерегулярно. У відділення госпіталізований через 4 години від початку захворювання. Об'єктивно: АТ - 160/90мм рт. ст., ps - 88, ритмічний. Тони серця приглушені, акцент 2 тону над аортою, в легенях дихання везикулярне.

У неврологічному статусі: в свідомості, наявна легка оглушеність, менингеальних симптомів немає. Лівобічна геміанопсія, згладжена права носогубна складка, опущений кутик рота. Язик відхиляється вправо, еферентна моторна афазія, ковтання не порушене, виражені субкотрикаральні рефлекси. Глибокий правобічний геміпарез з низьким м'язовим тонусом та анізорефлексією Д<S, позитивний рефлекс Бабінського справа, правобічна геміанестезія. Функцію тазових органів контролює. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 11 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 5 балів, ступінь функціональної незалежності (індекс Бартеля) - 46 балів. Хворий був оглянутий кардіологом, окулістом.

Проведено 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 транскраніальної доплерографії провели дослідження стану магістральних артерій. Шкальну оцінку неврологічного статусу проводили в 1, 6, 21 дні під час стаціонарного лікування та в динаміці на 60, 90, 120 дні від початку захворювання.

Діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ступеня.

Зразу ж після верифікації діагнозу було розпочато лікування, що включало введення аспірину дозою 325мг впродовж 2-х днів з подальшим пере-

ходом на дозу його по 100мг, еналоприл по 10мг двічі на добу, метапрололу по 12,5мг двічі на добу, L-лізину есцинату 10,0 в/венно двічі на добу, корвітину у курсовій дозі 7,0г/курс впродовж 10 днів за наступною схемою:

початкову дозу 0,5г вводять зразу після госпіталізації, введення повторювали через 2 і 12 годин;

на 2-гу та 3-тю доби препарат вводять двічі дозою 0,5г з інтервалом 12 год;

в період з 4-ої по 10-ту добу препарат призначають дозою 0,5г один раз на добу.

Разова доза корвітину 0,5г розводиться у 50мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводиться внутрішньовенно краплинно впродовж 15-20хв. або

Одразу після госпіталізації вводять 0,5г корвітину на 50мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно.

Через 2 та 12 годин повторюють введення 0,5г корвітину на 50мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно.

2-а та 3-тя доба корвітин вводять дозою 0,5г на 50мл ізотонічного розчину внутрішньовенно краплинно з інтервалом 12 год.

4-та - 10-та доба корвітин вводять дозою 0,5г на 50мл ізотонічного розчину внутрішньовенно краплинно один раз на добу.

Після проведеного лікування у хворого відмічалось значне покращення стану. Неврологічний дефіцит на кінець лікування становив 3 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації склав 2 бали за шкалою Ренкіна, ступінь функціональної незалежності (Бартель індекс) - 93 бали. Аналіз показників мозкової гемодинаміки виявив підвищення знижених параметрів мозкового кровотоку. 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.

Приклад 2. Хвора Д., 59 роки, пенсіонерка, доставлена у відділення зі скаргами на головний біль та слабкість у лівих кінцівках. Вищенаведені скарги виникли гостро на тлі перебоїв у роботі серця 7.05.07р. Об'єктивно: у свідомості, АТ - 140/80мм рт. ст., ps - 54-64, аритмічний. У неврологічному статусі: менингеальних симптомів немає. Анозогнозія, аутогнозія, частково лівобічна геміанопсія. Центральний парез VII, XII пар зліва. Мова дизартрична. Виражений лівобічний геміпарез з анізорефлексією S>Д та лівобічна гемігіпалгезія, гемібатіанестезія. Атаксія в позі Ромберга. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складає - 12 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 5. Хворій проведені стандартні лабораторні обстеження: СКТ головного мозку: ознаки множинних ішемії в обох гемісферах мозку: обох зовнішніх капсулах та променистому вінці справа розмірами від 6 до 24,5мм, ТКДГ МАГ, УЗДОЧП, ЕКГ, Рєграфію ОГП, оглянута кардіологом, окулістом, гінекологом.

Діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії в басейні правої середньої мозкової артерії на тлі персистоючої форми миготливої аритмії та церебрального атеросклерозу.

Призначено терапію з включенням корвітину за вищенаведеною схемою.

На кінець лікування неврологічний дефіцит 1 бал за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації - 1 бали за шкалою Ренкіна, ступінь функціональної незалежності - 97 балів.

За запропонованим способом було проліковано 20 хворих на ішемічний інсульт, віком від 40 до 64 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, термін до 12 год (55% хворих - в перші 6 год) після виникнення інсульту.

Порівняння терапевтичної ефективності лікування хворих корвітином та стандартної терапії показало, що перша була більш ефективною, хоча і статистичне не значимою: висока ефективність на 21-й день лікування спостерігалася у 90,4%, на 90-й день - у 92,8% хворих лікування корвітином. У групі стандартної терапії висока ефективність виявлялася у 78,9 та 84,1% випадків. Найбільше інформативне значення в оцінці ефективності лікування показав Глобальний тест, він дав можливість визначити загальний показник відновлення функцій пацієнта з інсультом. Терапія хворих з використанням корвітину супроводжувалася більш

високим показником відновлення функцій через 90 днів: загальне відновлення функцій досягнуто у 30 % хворих у порівнянні з 19,4% хворих, що отримували стандартну терапію (відновлення шансів - ВШ: 1,543; 95% довірчий інтервал (ДІ): 1,28-1,75).

На 10-й та 21-й день лікування корвітином спостерігалася тенденція до стабілізації рівня С-РП; ІЛ-6, зниження рівня нейроспецифічного білку S-100, нормалізувалася церебральна гемодинаміка на мікроциркуляторному рівні, що підтвердило антиішемічні, нейропротекторні та протизапальні властивості препарату. Використання корвітину 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.

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

3. Мойбенко А.А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда // Вісник фармакології та фармації. - 2007. - №5. - С. 38-47.