



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 110341

(13) U

(51) МПК

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 02360**

(22) Дата подання заявки: **11.03.2016**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **10.10.2016**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **10.10.2016, Бюл.№ 19**

(72) Винахідник(и):

Гриб Вікторія Анатоліївна (UA),

Тітов Іван Іванович (UA),

Чмир Галина Степанівна (UA),

Геник Софія Ігорівна (UA)

(73) Власник(и):

Гриб Вікторія Анатоліївна,

вул. І. Франка, 25-а, кв. 25, м. Івано-
Франківськ, 76018 (UA),

Тітов Іван Іванович,

вул. Лермонтова, 7, кв. 1-а, м. Івано-
Франківськ, 76019 (UA),

Чмир Галина Степанівна,

вул. Медична, 28, м. Івано-Франківськ,
76011 (UA),

Геник Софія Ігорівна,

вул. Горбачевського, 47, кв. 43, м. Івано-
Франківськ, 76000 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АМАНТАДИНУ СУЛЬФАТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування хворих на ішемічний інсульт в гострому періоді шляхом призначення загальноприйнятої терапії, причому додатково в комплекс лікування включають ПК-Мерц (амантадину сульфат) 500,0 (200 мг амантадину сульфату) на 4-й день після початку інсульту, вводять внутрішньовенно (50 крапель на хвилину) 1 раз на добу (5 введень) з подальшим переходом на таблетовану форму препарату, 1 таблетка (100 мг) двічі в день впродовж 2 місяців.

UA 110341 U

Корисна модель належить до медицини, а саме неврології, і може бути використана для лікування хворих на ішемічний інсульт в гострому періоді із застосуванням амантадину сульфату (ПК-Мерц).

В останні десятиліття основними терапевтичними стратегіями в найгострішому періоді ішемічного інсульту є реканалізація, реперфузія, дієвим інструментом яких є внутрішньовенний тромболізис в межах "терапевтичного вікна" до 4,5 годин. Комбіновані втручання (вживання внутрішньовенного тромболізу разом з ультразвуком, лазером, антитромботичними засобами, нейропротекторами, гіпотермією тощо) привертають все більше уваги завдяки потужному потенціалу відновлення перфузії та захисту мозку від ішемічного ураження. Якщо ж межі часового періоду "терапевтичного вікна" завершені або ж у пацієнта виявлені протипоказання до проведення тромболізу, за даними уніфікованого протоколу, рекомендується застосування ацетилсаліцилової кислоти (160-325 мг/добу) або трифлузалу (600 мг/добу), причому не пізніше 48 годин. Ще одна терапевтична опція, яка є в резерві невролога, це нейропротекція (церебропротекція), концепція якої має достатнє наукове обґрунтування, а потреба у нейропротекторах сьогодні є навіть більшою, ніж раніше. Потенційні мішені для втручання охоплюють ефекти збуджувачів амінокислот, таких як глутамат, трансмембранні потоки кальцію, активацію протеаз в клітинах, апоптоз, дію вільних радикалів, запалення, а також відновлення мембран і нейромедіаторних систем.

До найбільш перспективних засобів належать цитиколін та нейротрофічні фактори (такі як церебrolізін (пептидний препарат з мозку свиней) та гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор). Відомий спосіб лікування гострого ІІ включає застосування на тлі традиційної базисної терапії з 10-го дня нейроксон - розчин для ін'єкцій по 1000 мг, розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів щоденно [Деклараційний патент на корисну модель № 82337 А61К 31/00 від 25.07.2013, бюл. № 14. Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту).

Найбільш близьким та вибраним за прототип є спосіб лікування гострого ішемічного інсульту, який полягає у тому, що на тлі традиційної базисної терапії з 1-го дня лікування призначають церебrolізін по 10 мл 200 мг ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів та феварин по 100 мг внутрішньо впродовж двох місяців [Деклараційний патент на корисну модель № 87115 А61К 31/00 від 27.01.2014, бюл. № 2. Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту]. Ці засоби є безпечними, однак їхня клінічна ефективність в гострому періоді ІІ не підтверджена в широкомасштабних дослідженнях, тому пошук ефективного середника продовжується і залишається пріоритетним.

Одним з таких середників можна вважати амантадину сульфат, який використовували впродовж декількох десятиліть для лікування гострого грипу А, хвороби Паркінсона, гострої й хронічної медикаментозних дискінезій. Описано механізми дії даної речовини, виявлені *in vivo/in vitro*: блокада NMDA-рецепторів та натрієвих каналів, агонізм до дофамінових рецепторів, підвищення синтезу норадреналіну, а також антихолінергічні ефекти. Як антагоніст глутаматних рецепторів амантадин здатний реалізовувати свою дію на рівні "ексайтотоксичного каскаду".

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалити даний метод лікування хворих на ішемічний інсульт в гострому періоді шляхом додавання до загальноприйнятої терапії амантадину сульфату (ПК-Мерц).

Задача корисної моделі вирішується тим, що по закінченню найгострішої фази, тобто на 4-й день після початку інсульту (гострий період) пацієнтам поряд із загальноприйнятою терапією додатково застосовувався ПК-Мерц 500,0 (200 мг амантадину сульфату) в/в 1 раз в добу №5 з подальшим переходом на таблетовану форму препарату 100 мг 2 р/д (2 місяці). Загальноприйнята терапія включала недиференційоване лікування, спрямоване на попередження та лікування дихальної недостатності, усунення порушень серцево-судинної діяльності; профілактику та боротьбу з набряком мозку, нормалізацію водно-електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги, корекцію порушень осмолярності крові, усунення гіпертермії та інших вегетативних розладів. Всі хворі отримували диференційовану терапію ішемічного інсульту: ацетилсаліцилову кислоту 200-300 мг/добу або трифлузал 600 мг/добу; розувастатин 20 мг/добу або аторвастатин 40 мг/добу; ІАПФ (доза підбиралась індивідуально); церебrolізін 20,0 мл в/в та цитиколін 1000 мг в/в. Проводився курс лікувальної фізкультури, масаж. Хворі з афатичними розладами були консультовані логопедом, який працював з ними щодня під час перебування в стаціонарі.

Приклад.

Було обстежено 40 хворих, серед яких було 24 чоловіка, 16 жінок (середній вік 64 (43-78) років, які госпіталізовані у відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні в період з лютого по жовтень 2014 року через 8,5 (2-14) годин після початку ішемічного

інсульту. Для порівняння ефективності загальноприйнятої терапії та лікувальної схеми із додатковим застосуванням препарату ПК-Мерц у хворих у гострий період ішемічного інсульту методом випадкових чисел пацієнти були рандомізовані на 2 групи: 17 хворих I-ї групи отримували загальноприйняте лікування; 23-м хворим II-ї групи поряд із загальноприйнятою терапією додатково з 4 дня після початку інсульту застосовувався ПК-Мерц 500,0 (200 мг амантадину сульфату) в/в 1 раз в добу № 5 з подальшим переходом на таблетовану форму препарату 100 мг 2 р/д (2 місяці). Загальноприйнята терапія включала недиференційоване лікування, спрямоване на попередження та лікування дихальної недостатності, усунення порушень серцево-судинної діяльності; профілактику та боротьбу з набряком мозку, нормалізацію водно-електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги, корекцію порушень осмолярності крові, усунення гіпертермії та інших вегетативних розладів. Всі хворі отримували диференційовану терапію: ацетилсаліцилову кислоту 200-300 мг/добу або трифлузал 600 мг/добу; розувастатин 20 мг/добу або аторвастатин 40 мг/добу; іАПФ (доза підбиралась індивідуально); церебралізін 20,0 мл в/в та цитиколін 1000 мг в/в. Проводився курс лікувальної фізіотерапії, масаж. Хворі з афатичними розладами консультовані логопедом, який працював з ними щодня під час перебування в стаціонарі.

На момент рандомізації хворих ступінь важкості інсульту за шкалою NIHSS становив 13 балів (9-17) балів. Дослідження проводилось на 4-й, 10-й, 14-й день дослідження та через 2 місяці після інсульту.

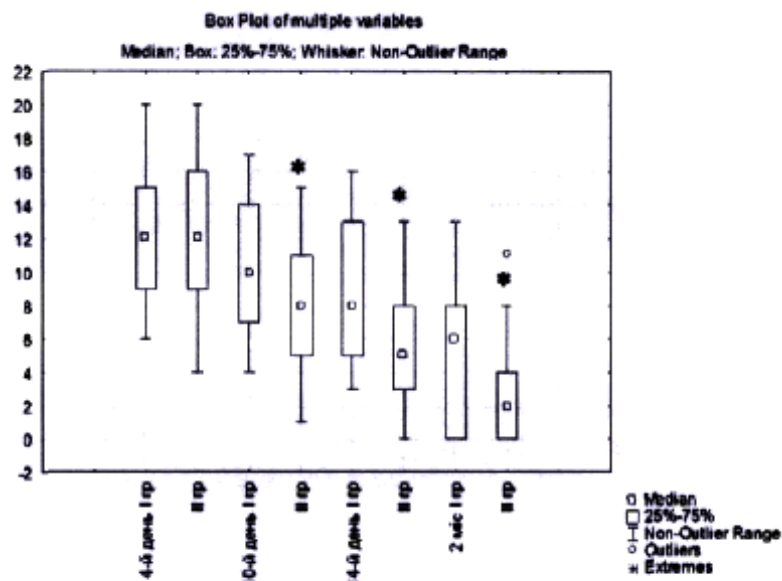
Позитивна динаміка функціонального стану за шкалою NIHSS відбувалась у 2-х групах обстежуваних пацієнтів (фіг. 1), середній бал яких на 4-й день інсульту становив 12 (6 %; 20 %) в I групі та 12 (4 %; 20 %). Помітна різниця між показниками шкали в обох групах спостерігалась вже на 10-й день після початку інсульту (I група 10 (4 %; 17 %); II група 8 (1 %; 15 %) ($p = 0,052$)), така ж тенденція прослідковувалась і на 14-й день (I група 8 (5 %; 16 %), II група 5 (0 %; 13 %)). Через 2 місяці спостереження відмітили, що у 7 хворих, які отримували ПК-Мерц, було повне відновлення функцій, в той же час такий результат спостерігали у 4 пацієнтів I групи. У 14 пацієнтів II групи було менше 5 балів за шкалою NIHSS, у I групі таких хворих було троє. За шкалою NIHSS функціональний стан пацієнтів, які отримували базову терапію, складав 6 (0 %; 13 %), в II групі 2 (0 %; 8 %) ($p = 0,009$).

При деталізації показників компонентів шкали NIHSS в динаміці, відмічено найбільш суттєві зміни серед параметрів оцінки свідомості і афазії (фіг. 2). В групі хворих, яким додатково призначали ПК-Мерц, питома вага пацієнтів з афатичними розладами на початку лікування була більшою ($p < 0,05$), а через 1 місяць спостереження відмічалось значне покращення, причому показник підшкали "мова" вірогідно відрізнявся відносно даних осіб, які отримували тільки базову терапію ($p < 0,05$).

Внаслідок блокування NMDA-рецепторів, що сприяє зменшенню вираженості глутаматного каскаду із збереженням площі пенумбри, підвищення концентрації допаміну як шляхом збільшення вивільнення, так і шляхом блокади зворотного захоплення в пресинаптичних нервових клітинах, застосування амантадину сульфату є патогенетично обґрунтованим засобом нейропротекції у хворих в гострий період ішемічного інсульту. Його застосування сприяє швидкому відновленню свідомості, суттєвому регресу неврологічної симптоматики і призводить до зниження інвалідизації. Використання амантадину сульфат (ПК-Мерц) в комплексі загальноприйнятої терапії ішемічного інсульту патогенетично доцільно й показано як нейропротективна (церебропротективної) терапія.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування хворих на ішемічний інсульт в гострому періоді шляхом призначення загальноприйнятої терапії, який **відрізняється** тим, що додатково в комплекс лікування включають ПК-Мерц (амантадину сульфат) 500,0 (200 мг амантадину сульфату) на 4-й день після початку інсульту, вводять внутрішньовенно (50 крапель на хвилину) 1 раз на добу (5 введень) з подальшим переходом на таблетовану форму препарату, 1 таблетка (100 мг) двічі в день впродовж 2 місяців.



Фіг. 1

Підшкали/група Лікування	4-й день	10-й день	14-й день	через 2 місяці
після інсульту				
1А. Рівень свідомості				
I група	1,03±0,09	0,81±0,11	0,12±0,04	0,00±0
II група	0,98±0,07	0,42±0,07*	0,00±0*	0,00±0
1Б. Рівень свідомості: запитання				
I група	1,12±0,16	0,72±0,11	0,34±0,05	0,24±0,05
II група	1,09±0,14	0,56±0,08	0,23±0,04	0,17±0,04
1В. Рівень свідомості: команди				
I група	1,13±0,09	0,51±0,05	0,24±0,08	0,00±0
II група	1,17±0,06	0,11±0,03*	0,00±0*	0,00±0
4. Слабкість рук				
I група	2,72±0,06	2,59±0,06	2,42±0,05	2,12±0,05
II група	2,78±0,04	2,43±0,05	2,22±0,04*	1,91±0,04*
5. Слабкість ніг				
I група	2,79±0,05	2,33±0,05	2,19±0,04	1,86±0,04
II група	2,91±0,04	2,28±0,04	1,94±0,04*	1,33±0,03*
9. Мова				
I група	0,94±0,05	0,82±0,04	0,79±0,03	0,69±0,03
II група	1,31±0,03*	1,00±0,03*	0,68±0,03*	0,57±0,03*

* - вірогідна різниця між показниками I і II груп, $p < 0,05$

Фіг. 2

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601