



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60290 (13) U
(51) МПК (2011.01)
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) u201015868

(22) 29.12.2010

(24) 10.06.2011

(46) 10.06.2011, Бюл.№ 11, 2011 р.

(72) ВІНИЧУК СТЕПАН МІЛЕНТІЙОВИЧ, ПРОКО-
ПІВ МАРІЯ МИРОСЛАВІВНА, ТРЕПЕТ ГАННА
СЕРГІЙВНА(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ(57) Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту,
що включає застосування лікарських засобів, який
відрізняється тим, що на тлі традиційної базисної
терапії призначають водорозчинний розчин корві-
тину курсовою дозою 10,5 г/курс та цераксон по
1000 мг впродовж 10 днів за наступною схемою:початкову дозу корвітину 0,5 г вводять зразу після
госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12
годин;з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г
двічі на добу з інтервалом у 12 годин,
разову дозу корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізо-
тонічного розчину хлориду натрію та вводять вну-
трішньовенно краплинно впродовж 15-20 хв.; кур-
сова доза складає 10,5 г,а також з першого дня лікування щоденно впро-
довж 10 діб вводять внутрішньовенно краплинно
по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9% розчину
натрію хлориду; курсова доза препарату складає
10,0 г.

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

Проблема терапії гострого ішемічного інсульту являється однією з найбільш актуальних у сучасній клінічній неврології. Як відомо, найуспішнішим і єдино доказаним способом реканалізації інфаркт-залежної церебральної артерії та відновлення мозкової перфузії в критично зниженій ішемізованій ділянці мозку є тромболізис. Однак широке використання тромболісису обмежено як рядом організаційних, фінансових та технічних проблем, так і наявністю значних протипоказів та високим ризиком ускладнень даної терапії. Саме тому існує нагальна необхідність розробки і впровадження терапевтичних стратегій, які були б спрямовані на біохімічні та молекулярні механізми, що спровоковані оклюзією і зупинкою надходження енергетичних ресурсів (кисню, глюкози, АТФ) до клітин мозку.

Як відомо, енергетичний дефіцит ішемізованої тканини мозку та надмірна глутаматна стимуляція зумовлюють масивне входження іонів кальцію всередину нейронів, розвиток Ca^{2+} -індукованої ексайтотоксичності, що спричиняє активацію внутрішньоклітинних фосфоліпаз A_2 , C і гідроліз фосфоліпідів клітинних мембран до вільних жирних кислот - арахідонової кислоти. В подальшому каскад відстрочених патофізіологічних механізмів поглиблюється внаслідок активації цитозольних фосфоліпаз, ліпоксигеназ та протеаз, мікроглії, залучення запальних клітин, утворення реактивних форм кисню, розвитку некерованої та некомпенсованої продукції вільних радикалів, ослаблення ендогенної системи антиоксидантного захисту нейронів, ініціації апоптозу, що спричиняє розширення зони інфарктного ядра.

У світлі наведених даних на сьогоднішній день з метою поліпшення лікування гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу проводиться активний пошук адекватних комбінацій лікарських засобів ефективного гальмування деградації фос-

(13) U

(11) 60290

(19) UA

фоліпідів клітинних мембран, утворення арахідонової кислоти та її патогенних похідних - лейкотрієнів і ейкозаноїдів, зменшення продукції вільних радикалів. Адже нормалізація і стабілізація фосфоліпідного складу клітинних мембран, відновлення їх функцій є обґрунтованим і одним з найперспективніших напрямків нейропротекції при мозкових інсультах.

Недостатня ефективність відомих методів терапії гострого ішемічного інсульту диктує необхідність розробки і впровадження ефективнішого способу лікування, який включав би адекватний підбір та комбінування нейропротекторних засобів, які могли б забезпечити ефект синергичності, вищий ступінь ефективності лікування гострого ішемічного інсульту.

Зокрема, відомий спосіб лікування гострого ішемічного інсульту з використанням цераксону (цитиколіну) та актовегіну (1) збільшує частку хворих зі значним відновленням неврологічних функцій до 60,0%, а також відмічається збільшення до 80% частки хворих, котрі на кінець лікування не потребували сторонньої допомоги у виконанні найважливіших життєвих функцій. Однак недоліком способу є недостатня терапевтична ефективність способу у лікуванні хворих з тяжким неврологічним дефіцитом, а також необхідність тривалого амбулаторного прийому препарату, що призводить до значних економічних затрат.

Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб лікування ішемічного інсульту (2) шляхом призначення корвітину (кверцетину) у курсовій дозі 7,0 г/курс впродовж 10 днів за наступною схемою: початкову дозу 0,5 г вводять зразу після госпіталізації, введення повторювали через 2 і 12 годин; на 2-гу та 3-тю доби препарат вводять двічі дозою 0,5 г з інтервалом 12 год.; в період з 4-ої по 10-ту добу препарат призначають дозою 0,5 г один раз на добу.

Отримані результати свідчать про ефективність даного способу лікування.

Недоліком способу-прототипу є те, що незважаючи на широкий аспект дії корвітину, основним ефектом його є блокування лише одного з шляхів (ліпооксигеназного) метаболізму арахідонової кислоти та запобігання утворення лейкотрієнів, що не дає достатню ефективність лікування, крім того доцільним є призначення більш високої дози препарату, що покращувало б ефективність лікування хворих на ішемічний інсульт.

Задача корисної моделі, що заявляється, є розробка терапевтичної схеми лікування гострого ішемічного інсульту, яка дозволить підвищити ефективність лікування хворих на гострий ішемічний інсульт і призведе до покращення рівня відновлення втрачених неврологічних функцій та зниження смертності.

Технічний результат, що досягається полягає в призначенні комплексу лікарських засобів з призначенням аспірину 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально 1 раз на добу, гіпотензивних препаратів у разі високого артеріального тиску, дегідратуючих - при набряку мозку, водорозчинного кверцетину (корвітину) та цераксону (цитиколіну).

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає застосування лікарських засобів, згідно корисної моделі, на тлі традиційної базисної терапії призначають водорозчинний розчин корвітину у курсовій дозі 10,5 г/курс та цераксон по 1000 мг впродовж 10 днів за наступною схемою:

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

- з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 годин.

Разову дозу корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплинно впродовж 15-20 хв.; курсова доза - складає 10,5 г,

- а також з першого дня лікування щоденно впродовж 10 діб вводять внутрішньовенно краплинно по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду; курсова доза препарату складає 10,0 г. Відмінними ознаками способу є те, що так комбінована нейропротекція, що направлена на підтримання цілісності клітинних мембран нейронів, забезпечує сумачію ефектів кожного з препаратів та значно покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і фатальних наслідків.

Цераксон (цитиколін) (цитидиндифосфат (ЦДФ) - холін), виробництва компанії "Ferrer International" (Іспанія) володіє холенергічною і нейропротекторною дією. Протекторна його дія ґрунтується на доказаних механізмах дії препарату: запобігає руйнуванню клітинних мембран, відновлює їх структурну цілісність, підсилює механізми нейропластичності за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну; інгібує продукцію вільних радикалів, активує систему внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту; зменшує надлишкове вивільнення з аксональних терміналей екзайтотоксинів, інгібує апоптоз нейронів при гострій церебральній ішемії.

Цераксонова (цитиколінова) нейропротекція ґрунтується на різних механізмах: ослабленні активності фосфоліпази A₂, попередженні деградації мембранних фосфоліпідів, підвищенні рівня глутатіону відновного, гальмуванні активності перекисного окиснення ліпідів. Вважають, що синтез 80% фосфоліпідів центральної нервової системи контролюється за рахунок змін концентрації цитиколіну.

Водночас, за даними клініко-біохімічного дослідження, цитиколін по різному впливає на відновлення рівня окремих мембранних фосфоліпідів у хворих з гострою церебральною ішемією: препарат значно відновлює рівень фосфатидилхоліну, сфінгомієліну і кардіоліпіну, проте не впливає на рівень фосфатидилінозиту і фосфатидилсерину. Вміст іншого мембранного фосфоліпиду - фосфатидилетаноламіну і метаболіту фосфатидилінозиту - діацилгліцеролу також не змінюється.

Наведені дані дають підставу зробити висновок, що цераксон (цитиколін) не впливає на гіперактивацію фосфоліпази C, яка контролює біотрансформацію фосфатидилінозиту, утворення його

метаболітів (фосфоінозиту, діацилглицеролу), а також не діє на активність ензиму 5-ліпоксигенази, яка каталізує перетворення арахідонової кислоти ліпоксигеназним шляхом з утворенням високотоксичних біологічних субстанцій - лейкотрієнів. Вони підвищують активацію вільнорадикальних процесів, протеолітичних і проапоптозних ферментів (каспаз). До того ж лейкотрієни стимулюють активність ферменту циклооксигенази-2, що призводить до збільшення продукції простагландинів, тромбосану A_2 .

Таким чином, монотерапія з використанням цераксону (цитиколіну) у лікуванні гострого ішемічного інсульту не знижує активності ферментів фосфоліпази С, ліпоксигенази, протеїнази С, що у повній мірі не може забезпечити цілісність поверхні біомембрани і регенерацію ураженої клітинної поверхні. Тому для підвищення ефективності лікування гострого ішемічного інсульту, досягнення синергичності впливу на взаємозв'язані патобіохімічні та молекулярні процеси обґрунтованим можна вважати комплексне використання нейропротекторів цераксону у поєднанні з корвітином.

Водорозчинний кверцетин (корвітин) - 3, 5, 7, 3', 4' - пентаоксифлавоон - аглікон флавоноїдного глікозиду рутини (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.

Мішені терапевтичного впливу корвітину при ішемічному інсульті різні: гальмування активності та експресії катаболічних прооксидантних і протеолітичних ферментів; інгібіція ліпоксигеназного шляху метаболізму

арахідонової кислоти та синтезу лейкотрієнів; регуляція (пригнічення/стимуляція) активності ферментів фосфоліпази С, протеїнази С; попередження біотрансформації фосфатидилінозиту, часткове відновлення його рівня; вплив на процеси перекисного окиснення ліпідів, гальмування продукції вільних радикалів кисню, підвищення системи антиоксидантного захисту нейронів.

Поєднання ліків цераксону і корвітину зумовлює вплив на різні ферментні системи: інгібують відповідно фосфоліпазу A_2 і С, тобто здійснює непряму синергічну дію. Важливим є той факт, що дані нейропротектори знижують вміст цитозольних фосфоліпаз, водночас не викликають значного пригнічення функції цих та інших життєво важливих ферментів. Крім того, екзогенно введений при гострому ішемічному інсульті цераксон стимулює синтез фосфатидилхоліну, сфінгом'єліну, кардіоліпіну, а корвітин підтримує безперервний синтез нових молекул фосфоліпідів фосфатидилінозиту, фосфатидилсерину. Такі фармакологічні властивості препаратів підтримують цілісність клітинних мембран нейронів, а відтак повинні забезпечити сумарний ефект кожного із компонентів, кінцевий ефект комбінації лікарських препаратів.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинали лікування, яке включало:

- аспірин 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально; гіпотензивні препарати в разі високого артеріального тиску; дегідратуючі засоби - при набряку мозку, призначають водорозчинний розчин корвітину та цераксон за наступною схемою:

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

- з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год.

Разову дозу корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплинно впродовж 15-20 хв.; курсова доза складає 10,5 г.

- А також з першого дня лікування щоденно впродовж 10 діб вводять внутрішньовенно краплинно по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду; курсова доза препарату становить 10,0 г.

Приклади хворих

Хвора К., 66 років доставлена машиною невідкладної допомоги у відділення цереброваскулярних захворювань Олександрівської клінічної лікарні м. Києва зі скаргами на головний біль, порушення мови та слабкість у правих кінцівках, що виникла 20.05.10 вранці після сну. Тривало страждає гіпертонічною хворобою, гіпотензивні ліки приймала нерегулярно. Об'єктивно: АТ - 160/90 мм.рт.ст., ps - 82 ритмічний. Тони серця приглушені, акцент 2 тону над аортою, в легенях дихання везикулярне, живіт м'який при пальпації.

У неврологічному статусі: свідомість збережена, однак загальмована, на питання відповідає з спізнанням, виконує лише поодинокі інструкції. Елементи моторної афазії. Менінгеальних симптомів, парезу погляду, випадіння полів зору немає. Недостатність конвергенції двобічна. Центральний парез мимічних м'язів і язика справа, ковтання не порушене, виражені субкотрихальні рефлекси. Глибокий правобічний геміпарез з переважанням його у руці з низьким м'язовим тонусом та анізо-рефлексією $D < S$, позитивний рефлекс Бабінського справа, правобічна геміанестезія. Функцію тазових органів контролює. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 10 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 4 бали, ступінь функціональної незалежності (індекс Бартеля) - 56 балів. Хвора оглянута кардіологом, окулістом, гінекологом, проведено рентгенографію органів грудної порожнини, ЕКГ.

За результатами МРТ головного мозку, на фоні дисциркуляторної енцефалопатії у лівій підкірковій ділянці виявлено гіперінтенсивне на T2W1 та гіпоінтенсивне на T1W1 вогнище ішемії розмірами 74×11×9 мм. Проведені також стандартні лабораторні тести: загальний аналіз крові, біохімічні показники крові, рівень глюкози, фібрину, фібриногену, протромбіновий індекс. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом первинних дієнових кон'югатів та вторинних продуктів окислення (малондіальдегіду); за активністю ферментів глутатіонової системи судили про стан антиоксидантного захисту. Методами ультразвукової та транскраніальної доплерографії проводили дос-

лідження стану магістральних артерій. Оцінку неврологічного статусу за шкалами NIHSS, мШР, індекс Бартел проводили в 1, 6, 11, 21 дні під час стаціонарного лікування та в динаміці на 60, 90 дні від початку захворювання.

Діагноз: гострий ішемічний інсульт (атеротромботичний підтип) у басейні лівої середньої мозкової артерії з вогнищем інфаркту у лівій лобно-тім'яній долях мозку на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ступеня.

Зразу ж після верифікації діагнозу було розпочато лікування, що включало введення аспірину дозою 325 мг впродовж 2-х днів з подальшим переходом на аспікард по 100 мг, еналоприл по 10 мг двічі на добу, метапролол по 12,5 мг двічі на добу, L-лізину есцинату 10,0 внутрішньовенно двічі на добу, цераксон внутрішньовенно краплинно по 1000 мг (4 мл) на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9%, корвітин за схемою:

- початкову дозу корвітину 0,5 г ввели зразу після госпіталізації, введення повторювали через 2 і 12 годин;
- з 2-ої по 10-ту добу препарат вводили дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год.

Після проведеного лікування у хворої відмічалося значне покращення стану, а 07.06.2010 була виписана із стаціонару Неврологічний дефіцит на 21-й день лікування становив 3 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна склав 2 бали, ступінь функціональної незалежності (Бартел індекс) - 92 бали. Показники мозкової гемодинаміки свідчили про підвищення знижених параметрів максимальної та середньої швидкості кровотоку. Позитивні зміни виявлені також параметрів 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. Хвора була взята на диспансерний нагляд, оглядалася у динаміці на 90-й день з проведенням оцінки стану.

Хворий Ж., 73 роки, пенсіонер, доставлена у відділення ЦВП Олександрівської клінічної лікарні м. Києва за невідкладною допомогою через 4 години від початку захворювання. Відомо, що в анамнезі хворий переніс інфаркт міокарда (1991 рік), страждає гіпертонічною хворобою, відмічав перебої у роботі серця. До свого стану відносився не критично, не лікувався.

Об'єктивно: у свідомості, АТ - 150/80 мм.рт.ст., рс - 54-64, аритмічний, над легеньми вислуховується жорстке дихання, ослаблене у нижніх відділах, живіт м'який. У неврологічному статусі: менінгеальних симптомів немає. Сенсо-моторна афазія. Голова та очі повернуті вліво, парез погляду вправо, "парусить" права щока, опущений правий кут рота. Ковтання не порушено, глоткові рефлекс знижені. Викликаються рефлекс орального автоматизму. Правобічна геміплегія з низьким м'язовим тонусом, низькими рефlekсами та позитивним рефлексом Бабінського справа. Неврологічний

дефіцит за шкалою NIHSS складав - 15 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 5. Хворому проведені стандартні лабораторні обстеження, МРТ головного мозку - виявлені ознаки множинних ішемії в обох гемісферах мозку, обох зовнішніх капсулах та променистому вінці зліва розмірами від 6 до 24,5 мм; ТКДГ МАГ, УЗДОЧП, ЕКГ, Рографія ОГП, оглянутий кардіологом, окулістом, урологом.

Діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії (кардіоемболічний підтип) в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі персистуючої форми миготливої аритмії та дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ст.

Призначено терапію з включенням цераксону та корвітину 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 17 хворих на ішемічний інсульт, віком від 45 до 75 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, в те 12 год (52,9% хворих - в перші 6 год.) після виникнення інсульту.

Порівняння терапевтичної ефективності лікування хворих корвітином та цераксоном з стандартною терапією показало, що перша була більш ефективною та статистично значимою ($p < 0,05$). Регрес неврологічної симптоматики наставав вже на 6-ту добу і утримувалося вірогідне прискорення відновлення неврологічних функцій у дні подальшого спостереження. На 21-й день лікування хороши неврологічний/ функціональний результат (0-2 бали) наступив у 82,4% хворих, що отримували запропоновану схему лікування порівняно з 33,3% обстежених, що приймали стандартну терапію. Ефективність лікування на 90-ту добу складала 88,2% та 42,9% відповідно. Інформативнішу оцінку ефективності лікування дав розрахунок загального показника неврологічного одужання (глобального тесту) через 3 місяці спостереження, який був у 41,2% хворих контрольної групи у порівнянні до 23,8% хворих, що отримували стандартну терапію. Статистичне порівняння відмінності показників повного відновлення неврологічних функцій за глобальним тестом між групами пацієнтів було суттєвим ($p < 0,05$).

Аналіз показників мозкового кровотоку, стану прооксидантно-антиоксидантної системи на 10-й та 21-й день лікування виявив тенденцію до стабілізації рівня ІЛ-6, зниження рівня S-100 під дією препаратів корвітину та цераксону, нормалізувалися показники церебральної гемодинаміки на мікроциркуляторному рівні, активізувалася система антиоксидантного захисту і нейтралізувалися явища окиснювального стресу, що підтверджувало антиішемічні та антиоксидантні властивості препаратів. Комплексна терапія гострого ішемічного інсульту з використання корвітину (кверцетину) та цераксону (цитиколіну) має важливе значення для

підвищення ефективності лікування хворих та відновлення у них втрачених 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 №32828 А61Р 9/10 від 26.05.2008, бюл. №10. Спосіб лікування ішемічного інсульту.

2. Деклараційний патент на корисну модель №51094 А61К 31/00 від 25.06.2010, бюл. №12. Спосіб лікування гострого 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.