



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75292** (13) **U**  
(51) МПК (2012.01)  
**A61B 5/00**  
**A61K 33/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>u 2012 06089</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Пашковська Наталія Вікторівна (UA),</b> <b>Пашковський Валерій Мелетійович (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.05.2012</b>	
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>26.11.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ</b> <b>МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ,</b> пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002 (UA)
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>26.11.2012, Бюл.№ 22</b>	

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**

**(57) Реферат:**

Спосіб лікування порушень церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет включає проведення базисної терапії та призначення церебропротекторного препарату цитиколін.

**UA 75292 U**



Корисна модель належить до медицини, а саме до ендокринології, неврології, може бути використана для корекції порушень церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет.

Цереброваскулярні захворювання становлять провідну причину інвалідизації та смертності населення як в Україні, так й у всьому світі (П.В. Волошин, 2011). На сьогодні не викликає сумніву існування причинно-наслідкового зв'язку між наявністю цукрового діабету (ЦД) й високим ризиком розвитку розладів мозкового кровообігу, у тому числі дисциркуляторної енцефалопатії та судинної деменції (Т.С. Мищенко, 2008). Ураження центральної нервової системи за ЦД виникають внаслідок гострих, підгострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень, що клінічно проявляються діабетичною енцефалопатією (ДЕ) (В.І. Паньків, 2007). За даними клінічних досліджень, у хворих на ЦД суттєво підвищена частота гемодинамічно значущого стенозу сонних артерій, що є наслідком раннього розвитку і прояву атеросклеротичних змін.

Провідна роль у розвитку церебральних змін за ЦД належить гіперглікемії, що веде до неферментативного глікозильовання білків і є тригером ряду патологічних механізмів, ключовим серед яких є порушення судинного ендотелію (В.Г. Науменко, 2007). Численними дослідженнями показано, що ендотеліальна дисфункція за ЦД супроводжується підвищенням в плазмі крові рівня фактора Віллебранда, зростанням експресії, синтезу і концентрації в плазмі ендотеліну-1, 3, зниженням вивільнення простагліцину, зростанням вмісту тромбомодуліну на поверхні ендотеліоцитів, порушенням розщеплення плазміногеном глікозильованого фібрину, зростанням кінцевих продуктів неферментативного глікозильовання, надлишковим утворенням аніона супероксиду, підвищенням проникності та порушенням реактивності судин тощо (A. Ceriello et al., 2009).

У механізмах порушення церебральної гемодинаміки за ЦД значна роль відводиться ушкодженню судинного ендотелію внаслідок дисліпідемії. В атерогенезі ендотелій є одночасно медіатором і "мішенню" патологічного процесу. Порушення ліпідного обміну, зокрема посилене деацильовання фосфоліпідів супроводжується утворенням значної кількості поліенових жирних кислот, що активно втягуються у реакції вільнорадикального окиснення. Внаслідок цього змінюється структура ендотелію: зростає співвідношення холестерину й фосфоліпідів у мембранах, що разом з оксидантним стресом веде до ендотеліальної дисфункції. Крім того, порушення структурної організації мембран ендотеліоцитів з виходом фосфатидилсерину з внутрішнього моношару у зовнішній веде до індукції ендотеліального апоптозу (N.M. Gharavi et al., 2006).

Ось чому надзвичайно важливим у корекції порушень церебральної гемодинаміки у хворих на ЦД є пошук препаратів, здатних покращити функціональний стан ендотелію за рахунок відновлення фосфоліпідного балансу клітин.

Аналогами способу лікування, що пропонується, є спосіб покращання церебральної гемодинаміки у хворих на метаболічний синдром за допомогою алкалоїду барвінку вінпоцетину (кавінтону) (Щербоносова Т.А. Кавинтон в лечении дисциркуляторных церебральных расстройств у пациентов с ожирением / Т.А. Щербоносова // Consilium medicum.-2001. - Т. 3, №2. - С. 37-41) та спосіб лікування порушень церебральної гемодинаміки у хворих на ЦД, що ускладнився цереброваскулярною патологією, за допомогою ніцерголіну (серміону) (Маньковский Б.Н. Терапия хронической цереброваскулярной недостаточности у больных сахарным диабетом препаратом сермион (ницерголин) / Б.Н. Маньковский // Укр. мед. часопис.- 1999. - №5 (13). - С. 56-58.).

Недоліком аналогів є можливе виникнення внаслідок прийому зазначених вазоактивних препаратів артеріальної гіпотензії, серцевої аритмії, що обмежує застосування цих препаратів у хворих на цукровий діабет, ускладнений вегетативною кардіонейропатією. Крім того, не доведений позитивний вплив цих препаратів на окремі патогенетичні ланки уражень церебральних судин при ЦД, зокрема на функціональний стан ендотелію, тобто вони можуть використовуватися тільки як симптоматична терапія.

Найближчим аналогом до заявленої корисної моделі є спосіб патогенетичного лікування дисциркуляторної енцефалопатії у хворих на цукровий діабет шляхом використання препарату з групи статинів ловастатину (Мищенко Т.С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т.С. Мищенко, Т.Г. Перцева, В.Н. Мищенко // Міжнар. неврол. ж.-2005. - №4. - С. 29-34.)

Недоліком найближчого аналогу є можливість застосування препаратів цієї групи тільки за умов наявності дисліпідемії у пацієнтів, що обмежує його використання у хворих з нормальними показниками ліпідного обміну.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити способи лікування порушень церебральної гемодинаміки шляхом покращення функціонального стану ендотелію внаслідок відновлення фосфоліпідного шару мембран ендотеліоцитів.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування порушень церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет на тлі базисного лікування, згідно з корисною моделлю, призначають цитиколін перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів.

Спільними ознаками найближчого аналога та корисної моделі, що заявляється, є використання комплексу базисного лікування.

Відмінність корисної моделі полягає в призначенні цитиколіну замість ловастатину, що знімає обмеження до застосування та, окрім позитивного впливу на церебральну гемодинаміку, функціональний стан судинного ендотелію, надає церебропротекторну дію й усуває когнітивний дефіцит.

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Церебропротекторний препарат цитиколін (цитидин-5-дифосфохолін), що належить до групи нуклеотидів - біомолекул, які відіграють важливу роль у клітинному метаболізмі. Він є незамінним попередником фосфатидилхоліну (лецитину), що складає основу клітинних мембран. За рахунок цього препарат володіє мембраностабілізуючою та антиоксидантною дією, інгібуючи активність фосфоліпази та знижуючи концентрацію вільних жирних кислот (M. Fioravanti, A.E. Buckley, 2006).

Механізм позитивної дії цитиколіну на церебральну гемодинаміку, на нашу думку, полягає в наступному. Як вже зазначалося, за ЦД зростає співвідношення холестерин/фосфоліпіди в мембрані ендотеліальних клітин, що веде до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ліпопротеїнів низької густини. Дисфункція ендотелію, у свою чергу, посилює руйнування фосфоліпідного шару, замикаючи при цьому порочне коло (Liu R. et al., 2007). Застосування хворим на цукровий діабет цитиколіну сприяє відновленню нейтрального фосфатидилхоліну у зовнішньому шарі фосфоліпідної мембрани ендотелію, покращанню морфофункціональних властивостей останнього, зменшуючи при цьому десквамацію ендотеліоцитів. Крім того, як мембраностабілізуювальний препарат, цитиколін зменшує процеси ліпопероксидації, пригнічує продукцію індукторів апоптозу (Secades J.J., Lorenzo J.L., 2006), що позитивно відображається на функції ендотелію, якому належить визначальна роль у регуляції судинного тонуусу.

Спосіб лікування порушень церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет здійснюється наступним чином.

Після верифікації порушень мозкового кровообігу хворим на цукровий діабет на тлі базисної терапії призначають церебропротекторний препарат цитиколін перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів.

Запропонована корисна модель розроблена і пройшла клінічні випробування в лікуванні 20 хворих на цукровий діабет, що на тлі базисного лікування гіпоглікемізувальними, вазоактивними та ноотропними препаратами отримували цитиколін. Групу порівняння склали 16 пацієнтів, яким призначалася тільки базисна терапія. За використання цитиколіну встановлене вірогідне зростання показника об'ємної швидкості кровотоку в артеріях каротидного та вертебро-базиллярного басейнів і, як наслідок, збільшення сумарного мозкового кровотоку, у той час як у групі порівняння зазначені зміни не були статистично значущими. На цьому фоні відмічалось покращання показників функціонального стану ендотелію.

Приклади практичного використання способу.

Хворий К., 44 роки, історія хвороби № 1631. Діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсований. Діабетична енцефалопатія I-ої стадії з вираженим іпохондричним синдромом, порушенням мнестичних функцій, стійкою цефалгією. Показник сумарного мозкового кровотоку (SFV) до лікування - 522 мл/хв, ендотелійзалежна вазодилатація плечової артерії (ЕЗВД) - 6,3 %. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування: SFV-595 мл/хв, ЕЗВД - 7,8 %.

Хворий Б., 50 років, історія хвороби № 1620. Діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсований. Діабетична енцефалопатія II-ої стадії з астено-невротичним, вираженим вестибуло-атактичним, правобічним рефлексорним синдромом. Показник SFV до лікування - 442 мл/хв, ЕЗВД - 5,6 %. Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось. Показники після лікування: SFV-515 мл/хв, ЕЗВД - 7,4 %.

Хворий Ф., 54 роки, історія хвороби № 1649. Діагноз: Цукровий діабет 2-го типу, тяжка форма, субкомпенсований. Діабетична енцефалопатія III-ої стадії, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу (10.09.06) з помірним правобічним геміпарезом, помірною мозочковою атаксією, частими судомними генералізованими нападами, психоорганічним синдромом. Показник SFV до лікування - 392 мл/хв, ЕЗВД - 4,5 %.

Згідно способу, що пропонується, хворому проведено лікування кавінтоном, ноотропілом та цитиколіном. Цитиколін призначали перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів. Показники після лікування: SFV-473 мл/хв, ЕЗВД - 6,9 %. Побічної дії від прийому препарату не відмічалось.

Запропонований спосіб дозволяє покращити показники церебральної гемодинаміки та забезпечує при цьому ефективне лікування порушень мозкового кровообігу за цукрового діабету.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування порушень церебральної гемодинаміки у хворих на цукровий діабет, що включає використання базисної терапії, який **відрізняється** тим, що пацієнтам для покращання мозкового кровообігу за рахунок відновлення фосфоліпідного шару клітинних мембран призначається церебропротекторний препарат цитиколін перорально у дозі 600 мг/добу впродовж 6 тижнів.

---

Комп'ютерна верстка М. Мацело

---

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

---

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