



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87115** (13) **U**  
(51) МПК (2013.01)  
**A61K 31/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2013 08746</b>	(72) Винахідник(и): <b>Черенько Тетяна Макарівна (UA), Прокопів Марія Мирославівна (UA), Ілляш Тетяна Іванівна (UA), Крилова Вікторія Юріївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>12.07.2013</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>27.01.2014</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.01.2014, Бюл.№ 2</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту полягає у тому, що на тлі традиційної базисної терапії з 1-го дня лікування призначають церебролізін по 10 мл в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів та феварин по 100 мг внутрішньо впродовж двох місяців.

UA 87115 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до ангіоневрології, призначена для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих на гострий ішемічний інсульт.

Мозковий інсульт належить до найбільш складних та тяжких форм цереброваскулярних захворювань та займає лідируюче положення у світі по захворюваності та смертності. За рік в Україні фіксується понад 110 тис. первинних інсультів, його частота у 1,5-2 рази перевищує середньосвітові показники. Разом з тим, експерти ВОЗ у найближчі роки передбачають подальше збільшення кількості інсультів, що зумовлено "постарінням" населення та ростом поширеності у популяції таких факторів ризику інсульту як атеросклероз, гіподинамія, ожиріння, куріння, тощо.

Проблема мозкового інсульту полягає як у високій захворюваності, так і у його наслідках: смертність від інсульту у 2-3 рази перевищує середньосвітові показники і лише 10-20 % хворих після інсульту повертаються до праці. Ці дані підкреслюють не тільки медичну, а й соціальну та економічну значимість мозкового інсульту. Хвороба лягає важким соціально-економічним тягарем на суспільство та родину хворого і потребує об'єднаних зусиль для вирішення проблеми профілактики та лікування.

В останні роки змінилися погляди на стратегію та тактику ведення хворих з мозковим інсультом. Розвиток наукових досліджень дав можливість реалізувати концепцію "час - мозок", яка сформувала ставлення до мозкового інсульту як до невідкладного стану, що вимагає екстреної госпіталізації до інсультного відділення, обов'язкової нейровізуалізації, надання допомоги хворому комплексною бригадою фахівців з врахуванням доказової ефективності ліків, що призначаються, ранньої реабілітації та вторинної профілактики. Ефективність лікування хворих на ішемічний інсульт, зазвичай, оцінюється динамікою неврологічного статусу і часто поза увагою лишаються психологічні та емоційні проблеми хворих. Як відомо, якість життя хворого включає загальні, фізичні та психологічні компоненти. Після перенесеного інсульту на якість життя хворого впливає не лише ступінь його інвалідизації, а й невротичні порушення, тривога, депресія та когнітивні розлади. Наявність у хворого депресії та симптомів тривоги погіршує перебіг основного захворювання та знижує якість його життя. Саме депресія належить до найпоширеніших нейропсихіатричних ускладнень при інсульті. За даними різних авторів, частота розвитку постінсультної депресії коливається від 25 до 79 %. Не зважаючи на високу частоту і негативний вплив на загальне виживання, згідно з дослідженням Schubert et al., вона не діагностується лікарями принаймні у 50-80 % випадків.

Депресія являє собою розлад афективної сфери, що супроводжується зниженням настрою, негативною оцінкою себе, дійсності, що оточує, і майбутнього, ідеаторним і руховим гальмуванням. Часто депресія супроводжується різними соматовегетативними дисфункціями, а також зниженням спонукань до діяльності або тривожними розладами.

Хоча причини депресії після мозкового інсульту значною мірою залишаються невідомими, припускають, що важливу роль у її виникненні відіграє недостатність моноамінергічних сполук при ураженні лобної частки або базальних гангліїв. Від серотонін- і норадреналінергічних ядер стовбура мозку ідуть проекції до передніх відділів мозку. Виникнення ішемічного вогнища на рівні кори чи базальних гангліїв перериває названі шляхи, що асоціюється з посиленням зв'язування серотонінових рецепторів у гомолатеральній півкулі. Припускають також, що до патогенезу післяінсультної депресії має відношення переривання дофамінергічних шляхів, які починаються від ділянки вентральної покривки мозку. Враховуючи відомий негативний вплив депресії на функціональне відновлення після мозкового інсульту, існує думка про необхідність раннього призначення таким хворим медикаментозної корекції. Це дасть можливість уникнути подальших довготермінових порушень. Тривалість 4-8-тижневого лікування залишається принциповим: чим довший період фармакотерапії, тим кращим є прогноз.

Отже, розробка і впровадження нових, високоефективних методів лікування інсульту, що впливають не лише на фізичний стан хворого, а й покращують його психологічний стан, на сьогодні є надзвичайно актуальним. Саме тому існує нагальна необхідність розробки і впровадження терапевтичних стратегій, які були б спрямовані на лікування, а саме на корекцію як фізичних, так і психологічних проблем хворих та покращували його якість життя.

Так, відомий спосіб лікування гострого ішемічного інсульту з використанням препаратів з антиоксидантною та мембранопротекторною дією (актовегін, берлітрон та тівортін), що попереджують ушкоджуючий вплив вільних радикалів на клітинні мембрани, зменшують вираженість окислювального стресу. Така терапія є патогенетично обґрунтованою при ішемічному ураженні головного мозку [1]. Результати дослідження 18 хворих виявили покращення клінічних параметрів: регрес неврологічної симптоматики починався на 7 добу. В подальшому спостерігалось вірогідне прискорення відновлення неврологічних функцій: на 21-й

день спостерігався хороший неврологічний функціональний результат у 77,8 % хворих, на 90-й день - у 83,3 %. Недоліком даного способу є те, що у даній роботі вивчався вплив препаратів лише на стан функціонального відновлення неврологічних функцій та не вивчався вплив такої комбінованої терапії на психологічний стан хворих.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як найближчий аналог (прототип), є спосіб лікування ішемічного інсульту шляхом призначення цераксону (цитиколіну) - імпортного, дорогого препарату, за наступною схемою: перші 10 діб - по 1000 мг цераксону (4 мл) на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу, з 11 по 15 добу - по 500 мг цераксону (4мл) на 100-200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу, з 16 по 45 добу - по 500 мг цераксону в розчині по 200 мг (2мл) тричі на добу, а також з першого дня лікування вводять цитофлавін по 10 мл на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу, впродовж 10 діб [2].

Отримані результати свідчать про ефективність даного способу лікування.

Недоліком способу-прототипу є те, що, зважаючи на достатню ефективність даного способу, дана схема лікування потребує тривалого прийому ліків, складна за способом призначення та потребує значних економічних витрат. Разом з тим, така терапія не впливає на психологічні аспекти якості життя хворих: невротичні порушення, депресію, тривогу.

Корисна модель, що заявляється, вирішує задачу покращення якості життя: фізичні та психологічні її компоненти. Підвищує ефективність терапії хворих на гострий ішемічний інсульт, покращує рівень відновлення втрачених неврологічних функцій, зменшує вираженість депресії, тривоги та когнітивних порушень.

Досягнутий результат полягає в призначенні хворим з уточненим за допомогою МРТ головного мозку діагнозом ішемічний інсульт будь-якої локалізації комплексу лікарських засобів з призначенням аспірину 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально 1 раз на добу, ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно, гіпотензивних препаратів у разі високого артеріального тиску з 3-го дня, дегідратуючих - у разі набряку мозку, додатково з першого дня лікування церебралізіну 10 мл (2152 мг) у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів щоденно та феварину 100 мг внутрішньо щоденно впродовж 2 місяців.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає введення лікарського засобу, згідно з корисною моделлю, на тлі традиційної базисної терапії з першого дня лікування призначають церебралізін по 10 мл (2152 мг) в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів та феварин по 100 мг внутрішньо впродовж двох місяців.

Відмінними ознаками способу є те, що така терапія покращує якість життя хворих на ішемічний інсульт: покращує функціональне відновлення неврологічних функцій, зменшує вираженість депресії, тривоги та когнітивних порушень. Вона є простою у застосуванні та економічно вигідною.

Церебралізін являє собою концентрат пептидів, що отримані з головного мозку свині шляхом ферментативного гідролізу, що контролюється, фільтрація його стандартизована, являється пептидергічним ноотропним препаратом з нейротрофічними властивостями. Препарат випускається у вигляді розчину по 1 мл (215,2 мг), 5 мл (1076 мг), та 10 мл (2152 мг). До складу препарату входять низькомолекулярні біологічно активні нейропептиди, які проникають через ГЕБ та надходять безпосередньо до нервових клітин. Препарат виявляє унікальні органоспецифічні різнонаправлені дії на головний мозок. Здійснює метаболічну регуляцію, нейропротекцію, має нейротрофічну та нейромодуючу активність. Це дає змогу сповільнювати та призупиняти нейродегенеративні зміни в нейронах мозку в разі різних гострих та хронічних неврологічних захворювань, покращувати когнітивні функції, пам'ять, розумову активність, покращувати та моделювати настрій, підвищувати здатність до набуття і збереження навичок. Разом з тим, низька молекулярна маса нейропептидів, що входять до складу церебралізіну, виключає можливість анафілактичної реакції. Препарат не має мутагенної, тератогенної, пірогенної та алергенної дії, може поєднуватися з антидепресантами та підсилювати їх дію.

Феварин (флувоксамін) випускається у вигляді таблеток по 50 і 100 мг - антидепресивний лікарський засіб групи селективних інгібіторів зворотного захвату серотоніну. Використовується для терапії пацієнтів з депресією різної етіології, а також obsесивно-компульсивними розладами. До складу препарату входить активний компонент флувоксамін, що вибірково блокує зворотне захоплення серотоніну нервовими клітинами головного мозку. Препарат практично не впливає на обмін норадреналіну, характеризується слабким спорідненням до

альфа- та бета-рецепторів, а також гістамінових, допамінових, серотонінових та м-холінорецепторів. Після перорального вживання активний компонент препарату добре адсорбується у кишково-шлунковому тракті. Для препарату характерним є ефект першого проходження через печінку, абсолютна біодоступність сягає 53 %. Препарат пригнічує активність СУР1АС, СУР2С, СУР3А4. Виводиться у вигляді метаболітів нирок.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після клінічної верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинають лікування, яке включало:

- аспірин - 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально;
- ізотонічний розчин хлориду натрію - внутрішньовенно краплинно по 600-800 мл на добу;
- гіпотензивні препарати - у разі високого артеріального тиску з 2-3 дня;
- дегідратуючі препарати - у разі набряку мозку; %
- церебrolізін - розчин для ін'єкцій по 10 мл (2152 мг), розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій з першого дня

впродовж 10 днів щоденно;

- феварин - по 100 мг внутрішньо один раз на день з першого дня впродовж двох місяців.

Приклад.

Кутозов Г.П., 1939 р. н., історія хвороби № 3100811, знаходився на лікуванні у неврологічному відділенні Олександрівської лікарні з 22.05.12 по 01.07.12 з діагнозом: гострий ішемічний інсульт з геморагічною трансформацією та розвитком вогнища у правій скроневопотиличній частці мозку на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії 3 ступеня; депресія - помірного ступеня.

Напередодні (18.04.12 р.) госпіталізований до 2-го інфарктного відділення з підозрою на гострий інфаркт міокарду. Після дообстеження виставлено діагноз: ІХС, дифузний кардіосклероз; гостра лівошлуночкова недостатність. У відділенні хворий став агресивним, конфліктним, мав знижений фон настрою. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 9 балів, ступінь інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна склав 4 бали, ступінь функціональної незалежності (Бартель індекс) - 75 балів. Важкість депресії за шкалою депресії Гамільтона (HDRS) (M. Hamilton, 1960) - 21 бал, когнітивні порушення за шкалою MMSE - 26 балів.

Лікування: ізотонічний розчин хлориду натрію, реосорбілакт, L-лізину есценат, церебrolізін та феварин за наступною схемою: з 1-го дня щоденно 10 ін'єкцій церебrolізіну по 10 мл, розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій, та феварин по 100 мг один раз на день впродовж 2-х місяців.

Після проведеного лікування у хворого відмічалася значне покращення стану: неврологічний дефіцит на момент виписки становив 3 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна склав 1 бал, ступінь функціональної незалежності за Бартель індексом - 95 балів. Позитивні зміни виявлені при перевірці динаміки психологічних та когнітивних параметрів. Хворого було взято на диспансерний нагляд, дані лікувальні рекомендації.

За запропонованим способом було проліковано 20 хворих, що перенесли ішемічний інсульт і страждали на постінсультну депресію. Хворі з порушеннями рівня свідомості, афазією, різким зниженням зору при відсутності корекції, зі зниженням слуху в дослідження не включалися, тому що в цих випадках провести нейропсихологічне обстеження не представлялося можливим. Обов'язковою умовою дослідження та лікування було одержання інформованого згоди хворого. Проведене обстеження показало, що в більшості хворих з постінсультною депресією домінували такі прояви депресії, як труднощі концентрації уваги, зниження моторної активності (загальмованість), сповільненість мислення й мови, зниження працездатності, втрата інтересу до діяльності, різні прояви як соматичної, так і психічної тривоги, що супроводжуються загальними соматичними симптомами, порушеннями апетиту, дратівливістю, плаксивістю. Характерними були порушення сну, причому це стосувалося всіх видів безсоння (труднощі засипання, неспокійний сон або багаторазові пробудження протягом усієї ночі, раннє ранкове пробудження) і іпохондричні прояви депресії.

Постінсультна депресія діагностувалася згідно з прийнятими у МКБ-10 діагностичними критеріями. Як скринінговий тест й для оцінки важкості депресивного стану використовувалася шкала депресії Гамільтона (HDRS) (M. Hamilton, 1960). Важкість депресії обстежених хворих була оцінена як легка та помірна. З метою окремої оцінки динаміки тривожних і депресивних проявів була використана Госпітальна шкала тривоги й депресії. Активність повсякденного життя у хворих постінсультною депресією на тлі терапії феварином оцінювалася по загальному індексу Бартель.

Через 2 тижні терапії феварином 11 (55,0 %) із 20 хворих повідомляли про незначне поліпшення стану по шкалі самооцінки, 9 (45,0 %) - про помірне поліпшення. Загальний бал по шкалі Гамільтона через 2 тижня терапії склав  $12,09 \pm 4,22$ . Надалі регрес депресивної симптоматики тривав, однак не був настільки вираженим. Уже через 2 тижня приймання феварину поменшала кількість хворих з помірною депресією. Через 1 міс. терапії феварином 7 (35,0 %) хворих відзначили незначне поліпшення стану, 6 (30,0 %) - помірне поліпшення, 7 (35,0 %) - значне поліпшення. Через 2 міс. лікування 5(25,5 %) хворих оцінили свою динаміку як незначне поліпшення стану, 8(40,0 %) - помірне поліпшення, 7(35,5 %) - значне поліпшення.

При дослідженні когнітивних функцій на тлі прийому лікування виявлено, що препарат не викликав зниження часу реакції, загальмованості, порушення швидкості протікання психічних процесів. За період спостереження в усіх хворих відзначено незначне поліпшення когнітивних функцій. Не було відзначено жодного випадку небажаних лікарських взаємодій, не виникало необхідності корекції терапії соматичних захворювань, що особливо важливо, враховуючи необхідність тривалої безперервної терапії серцево-судинних захворювань.

Комплексна терапія гострого ішемічного інсульту з використання з 1-го дня від початку захворювання церебралізіну впродовж 10 днів та феварину впродовж 2 місяців має важливе значення для підвищення ефективності лікування хворих на ішемічний інсульт та покращує якість їх життя.

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 № 79196 А61К 31/00 від 10.04.2013, бюл. № 7. Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту.

2. Деклараційний патент на корисну модель № 41937 А61Р 9/10 від 10.06.2009, бюл. № 11. Спосіб лікування ішемічного інсульту.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту, що включає застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що на тлі традиційної базисної терапії з 1-го дня лікування призначають церебралізін по 10 мл в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів та феварин по 100 мг внутрішньо впродовж двох місяців.

---

Комп'ютерна верстка С. Чулій

---

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