



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98492** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2014 12975</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Фартушна Олена Євгенівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>04.12.2014</b>	(73) Власник(и):	<b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>27.04.2015</b>		<b>УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ,</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>27.04.2015, Бюл.№ 8</b>		<b>бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРАНЗИТОРНОЇ ІШЕМІЧНОЇ АТАКИ КАРДІОЕМБОЛІЧНОГО ГЕНЕЗУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування транзиторної ішемічної атаки кардіоемболічного генезу включає застосування лікарських препаратів. Визначають кардіоемболічний патогенетичний підтип транзиторної ішемічної атаки і призначають антиаритмічні препарати в дозі 100 мг перорально під контролем ЧСС, варфарин з метою досягнення МНВ 2,5 (2-3); пацієнтам зі штучними серцевими клапанами антикоагуляція варфарином з цільовим МНВ 3 (2,5-3,5); цераксон по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово 7-10 днів; L-лізин есцинат по 10 мл внутрішньовенно крапельно 3-7 днів.

UA 98492 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до ангіоневрології, призначена для підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих з транзиторною ішемічною атакою (ТІА) кардіоемболічного генезу.

Транзиторні ішемічні атаки - одна з найпоширеніших клінічних форм гострого судинного ураження головного мозку, що розглядаються як важливий чинник ризику виникнення ішемічного інсульту [1, 2]. Близько 20 % транзиторних ішемічних атак виникають за механізмом кардіоемболії [5]. Цей механізм характерний для хворих з пороком серця, миготливою аритмією, пролапсом мітрального клапана, ревматичним ендокардитом, інфарктом міокарда, фібриляцією передсердь. Причиною кардіоемболічних транзиторних ішемічних атак можуть також бути штучні клапани серця, мітральний стеноз, дилатаційна кардіоміопатія, незарослий овальний отвір. Припускається, що саме патогенетичний механізм значною мірою визначає тривалість і оборотність осередкової неврологічної симптоматики у разі транзиторної ішемічної атаки. Саме тому розробка і впровадження ефективніших методів терапії ТІА з метою профілактики інсульту є одним з пріоритетних напрямків клінічної неврології [7, 9, 10]. Безумовно, вирішення цієї актуальної проблеми повинно ґрунтуватися на визначенні провідних патофізіологічних механізмів розвитку ТІА, що є важливою передумовою вибору адекватної терапії хворого, а також проведення ефективної програми профілактики повторних ТІА/інсульту [1, 3, 4, 6].

Відомий спосіб лікування хворих з порушеннями мозкового кровообігу в гострому періоді включає гелій-неонову лазеротерапію, механо- і електропунктурну рефлексотерапію, інфрачервону світлодіодну термopунктуру і вплив енергією тестованого лікарського препарату, що дозволяє скоротити термін лікування і максимально відновити порушений церебральний кровотік [8].

Недоліком наведеного способу є необхідність спеціального обладнання фізіотерапевтичного кабінету, лікаря-фізіотерапевта, що суттєво ускладнює можливість лікування пацієнтів з ТІА на етапі первинної медичної допомоги, відсутність достатньої доказової бази щодо ефективності. До того ж, не вказано, що спосіб призначений для лікування пацієнтів з ТІА та зменшує ризик повторних гострих порушень мозкового кровообігу, особливо за умови кардіоемболічного ґенезу ТІА.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб, що передбачає екстрену госпіталізацію в стаціонар та призначення лікарських препаратів (1).

Недоліком наведеного прототипу є те, що в ньому не враховується провідний патогенетичний підтип ТІА, зокрема кардіоемболічний механізм, який у 60 % випадків є причиною як первинних так і повторних судинних подій, та не використовуються препарати, що сприяють відновленню функціонування ішемізованих нейронів головного мозку, тобто можуть попереджувати трансформацію осередкової ішемії в ішемічний інфаркт саме після кардіоемболічної ТІА.

Задачею корисної моделі, що заявляється, є удосконалення лікування кардіоемболічного патогенетичного підтипу транзиторної ішемічної атаки.

Технічний результат, що досягається від вирішення задачі полягає у підвищенні ефективності лікування та покращенні якості життя хворих і транзиторною ішемічною атакою.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає застосування лікарських препаратів, згідно корисної моделі визначають кардіоемболічний патогенетичний підтип транзиторної ішемічної атаки і призначають антиаритмічні препарати в дозі 100 мг перорально під контролем ЧСС, варфарин з метою досягнення МНВ 2,5 (2-3); пацієнтам зі штучними серцевими клапанами антикоагуляцію варфарином з цільовим МНВ 3 (2,5-3,5); цераксон по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово 7-10 днів; L-лізин есцинат по 10 мл внутрішньовенно крапельно 3-7 днів.

Відмінними ознаками способу, що заявляється, є те, що медикаментозна терапія в такому поєднанні позитивно впливає на ранні та пізні етапи ішемічного каскаду, значно покращує ефективність лікування та якість життя хворих, знижує число ускладнень, терміни лікування та ризик повторної транзиторної ішемічної атаки/інсульту.

Антиаритмічні препарати застосовують для нормалізації ритму скорочень серця, знижуючи тим самим ризик повторного гострого порушення мозкового кровообігу. Антикоагулянти прямої дії (Варфарин) сприяють неутворенню тромбів, покращуючи реологічні властивості крові.

Механізм терапевтичної дії цераксону ґрунтується на стимуляції ним біосинтезу структурних фосфоліпідів у мембрані нейронів, що покращує функцію мембран. Завдяки мембраностабілізуючій дії має протинабрякові властивості і зменшує набряк мозку. Препарат зменшує вираженість симптомів, пов'язаних з церебральною дисфункцією, знижує рівень

амнезії, поліпшує стан когнітивних, сенсорних і моторних розладів. Цераксон також покращує такі симптоми, як погіршення пам'яті, емоційну лабільність, труднощі самообслуговування, що виникають у разі гіпоксії та ішемії мозку. Істотною перевагою цераксону є те, що він є природною сполукою, що міститься в організмі. Його біодоступність однакова незалежно від шляху введення в організм. Фармакокінетичні дослідження виявляють практично повне його всмоктування, в шлунково-кишковому тракті в разі перорального застосування, легко проникає через гемато-енцефалічний бар'єр.

Нейропротекторні властивості Цераксону (цитиколіну) забезпечуються нейромедіаторними, нейрометаболічними, нейротрофічними механізмами, що здійснюють нейрональний захист на клітинному й молекулярному рівнях. Усі ці ефекти сприяють активації енергетичних процесів у нейронах. Препарат ефективний на ранніх етапах ішемічного каскаду, а також корегує його віддалені наслідки, зумовлює блокаду провідних механізмів необоротного ураження нейронів, що формують стійкий неврологічний дефіцит.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після верифікації діагнозу ТІА кардіоемболічного ґенезу розпочинають лікування, яке включає: гіпотензивні засоби (інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, сартани) (Клас І, рівень А), антиаритмічні препарати (при необхідності кордарон внутрішньовенно крапельно або метапролол 100 мг перорально під контролем ЧСС); варфарин з метою досягнення МНВ у 2,5 (2-3); пацієнтам зі штучними серцевими клапанами антикоагуляція варфарином з цільовим МНВ у 3 (2,5-3,5); літній вік пацієнта не є протипоказом для терапії оральними антикоагулянтами, цераксон по 1000 мг/добу в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно 5-7 днів, з подальшим внутрішньом'язовим введенням по 500 мг на добу протягом 7-10 днів; L-лізін есцинат по 10 мл внутрішньовенно крапельно 3-7 днів; статини. У процесі лікування ТІА постійно здійснюють контроль за рівнем системного артеріального тиску, глюкози крові, тривалістю регресу неврологічного дефіциту, можливим виникненням додаткових симптомів на відстані від основного осередку ураження (дистантні форми діашизу).

Для порівняння ефективності застосованої терапії проведено клініко-неврологічне та інструментальне динамічне обстеження 178 хворих віком від 25 до 83 років (середній вік -  $57,5 \pm 10,7$  року) після перенесеного ТІА, які лікувались у неврологічному, нейрохірургічному і терапевтичному відділеннях Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 2006 по 2011 роки. Діагноз ТІА встановлювали за даними неврологічної клініки згідно зі стандартами ВООЗ: виникнення у пацієнта осередкових рухових, чутливих, мовних порушень тривалістю до 24 годин після їх розвитку або короточасних зорових розладів, які можна було б пояснити судинними порушеннями.

Залежно від застосованої терапії хворих після транзиторної ішемічної атаки розподілили на дві групи.

1-шу групу (традиційна терапія) становили 82 пацієнти віком від 35-79 років (середній вік -  $58,8 \pm 9,1$  року), яким проводили лікування до публікації відомих рекомендацій Авторського комітету Європейської інсультної організації щодо ведення хворих з ішемічним інсультом і транзиторними ішемічними атаками [1, 10]. У той період хворі отримували традиційну терапію, яка включала гіпотензивні, антиагрегантні, вазоактивні препарати, симптоматичні засоби.

До 2-ї групи (диференційована терапія) увійшли 96 пацієнтів віком від 25 до 83 років (середній вік -  $56,8 \pm 11,6$  року), ведення яких ґрунтувалося на рекомендаціях Європейської інсультної організації [1, 10], які передбачають при обстеженні проведення ехокардіографії, дуплексного сканування магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі, МРТ/ДЗ-МРТ. За результатами клінічних та інструментальних методів обстеження хворим цієї групи призначали диференційовану терапію з урахуванням патогенетичного підтипу транзиторної ішемічної атаки.

Пацієнти досліджуваних груп не отримували тромболітичну терапію, їм не призначали інші нейропротекторні засоби, антиоксиданти.

Між групами хворих, яким призначали традиційну терапію або диференційоване лікування, не виявлено статистично значимої різниці за основними демографічними параметрами, васкулярними чинниками ризику розвитку ТІА, територією ураженого судинного басейну, фоновим неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS. Досліджувані групи суттєво не розрізнялись також за часовим періодом від перших клінічних проявів ТІА до початку терапії: в межах 3 годин були госпіталізовані 12,0 % пацієнтів, в межах 6 год. - 38,0 %, решта в межах від 6 до 12 год.

Неврологічне обстеження хворих проводилось в першу добу, на 2, 7, 30, 90 добу та через кожні 3 місяці протягом 2-х років. Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності

диференційованої терапії порівняно з традиційною був показник частоти повторних ТІА/ішемічного інсульту в різні періоди спостереження протягом 2-х років.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що лікування за запропонованою схемою, засвідчило зменшення частоти розвитку ішемічного інсульту в 3,41 разу (OR (95 % CI)=3,41(1,28-9,05),  $p<0,001$ ), повторної ТІА в 3,03 разу (OR (95 % CI)=3,03(0,92-10,03),  $p<0,001$ ) порівняно з групою традиційної терапії протягом 2 років [1].

Приклади конкретного виконання способу:

Хворий К., 54 років, госпіталізований до клініки 15.06.2007 р. через 2 години після розвитку захворювання зі скаргами на порушення мови, її уповільнення, відчуття оніміння правої щоки, помірну слабкість правих кінцівок, оніміння в них, утруднення ходи, помірний пекущий головний біль в потиличній ділянці. Захворів гостро, коли після відчуття серцебиття та болю за грудиною раптово виникли вищеописані скарги, спостерігалось підвищення АТ до 170/100 мм рт. ст. Хворіє гіпертонічною хворобою останні 10 років, пароксизмальною формою миготливої аритмії. В анамнезі у 2003 році - переніс ішемічний інсульт в судинах вертебрально-базиллярного басейну з повним відновленням неврологічних функцій після лікування. Робочий АТ-130/80 мм рт. ст., максимально високий зафіксований АТ-190/120 мм рт. ст. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, підвищеного живлення, правильної тілобудови, емоційно лабільний. Пульс 100, аритмічний, АТ=170/95 мм рт. ст., температура тіла 36,5 °С. Неврологічний статус: свідомість ясна, 15 балів за шкалою Глазго, менінгеальні симптоми відсутні. Зіниці симетричні, фотореакції живі, рухи очних яблук в повному об'ємі, ністагму немає, двобічна слабкість конвергенції, помірна мімічна асиметрія носо-губних зморщок, голос, ковтання не порушені, язик по середній лінії, глоткові рефлексі збережені. Позитивний рефлекс Марінеску-Радовича двобічний. Сухожилкові рефлексі на руках, колінні - D > S погашені, ахіллові - симетрично знижені, симптом Бабінського справа, правобічна гемігіпалгезія. Координаторні проби виконує з мимоподанням правими кінцівками. В позі Ромберга нестійкий. Пальпація паравертебральних точок в шийному відділі хребта безболісна. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складає 7 балів. На тлі лікування вищеописана неврологічна симптоматика регресувала протягом 10 години з початку виникнення перших симптомів. Під час обстеження виявлено помірну гіперкоагуляцію, підвищення рівня С-реактивного білка (+++). За даними дуплексного дослідження судин голови: комплекс інтима-медіа сонних артерій товщиною 0,7 мм, ущільнений, гемодинамічно позначні стенози та деформації судин не виявлені, транскраніально - гіпертонічний тип спектрограми, лінійна швидкість кровотоку знижена переважно в басейні лівої середньої мозкової артерії. За даними ЕхоКГ від 15.06.2007 р.: корінь аорти 2,7 см, КДО - 264 мл, КСО - 100 мл, ФВ - 61,9 %, товщина міжшлуночкової перетинки - 1,3 см, атеросклероз аорти, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. ЕКГ: пароксизм тріпотіння передсердь. На ДЗ-МРТ головного мозку від 15.06.2007 р. - осередок гострого інфаркту в лівій гемисфері головного мозку (внутрішня капсула) розмірами 2,2×2,3×2,1 мм округлої форми. Одразу після верифікації діагнозу було розпочато лікування за методикою та схемою, що пропонуються. Неврологічний дефіцит регресував протягом 6 годин з моменту розвитку симптоматики та початку лікування.

Діагноз. Транзиторна ішемічна атака (кардіоемболічний генез) в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі гіпертонічної хвороби, пароксизмальної форми тріпотіння передсердь з осередком гострого інфаркту у внутрішній капсулі за даними ДЗ-МРТ головного мозку.

За період подальшого дворічного спостереження хворого ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака не виникали.

Джерела інформації:

1. Фартушна О.Є. Транзиторні ішемічні атаки / О.Є. Фартушна, С.М. Віничук. - К.: ВД "Авіцена", 2014. - 216 с.
2. Віничук С.М. Освітні програми профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту / Віничук С.М., Фартушна О.Є. // Український медичний часопис. - 2014. - № 5/103 (IX-X). - С. 49-51.
3. Віничук С.М. Патогенетичні підтипи транзиторних ішемічних атак: клінічний перебіг, формулювання діагнозу / Віничук С.М., Фартушна О.Є. // Укр. мед. часопис. - 2009. - № 4/72. - С. 74-79.
4. Віничук С.М. Патогенетично обґрунтований підхід до застосування нейропротектора цитиколіну як засіб вторинної профілактики ішемічних церебральних подій у хворих з ТІА / Віничук С.М., Фартушна О.Є., Черенько Т.М. // Науковий вісник. - 2010. - № 4 (31). - С. 107-110.
5. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. - Київ: Наукова думка, 2006. - 286 с.

6. Віничук С.М, Фартушна О.Є., Черенько Т.М. (Україна). А. с. 38268 України. Концепція гетерогенності ТІА, № 38268; заявл. 04.03.11; опубл. 04.05.11.

7. Віничук С.М. Шкала прогнозування ризику виникнення інсульту після перенесеної транзиторної ішемічної атаки / Віничук С.М, Фартушна О.Є. // Український медичний часопис. - 2009. - № 6/74 (XI-XII). - 69-72.

8. Патент 2144787 Российская Федерация, МПК А61В5/00. Способ лечения нарушений мозгового кровообращения / Шматов В.И., Литвинов А.М., Коваленко П.А., Бугров В.И.; заявитель и патентособственник Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко - заявл. 24.12.1996; опубл. 27.01.2000

9. Фартушна О.Є. Патогенетичні підтипи транзиторних ішемічних атак: особливості неврологічної клініки, гемодинаміки та лікування [Текст]: дис. канд. мед. наук: спец. 14.01.15 / Фартушна Олена Євгенівна; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. - К., 2012. - 217 арк.: рис., табл.

10. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack // Cerebrovasc Dis. - 2008. - V. 25 (5). - P. 457-507.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування транзиторної ішемічної атаки кардіоемболічного ґенезу, що включає застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що визначають кардіоемболічний патогенетичний підтип транзиторної ішемічної атаки і призначають антиаритмічні препарати в дозі 100 мг перорально під контролем ЧСС, варфарин з метою досягнення МНВ 2,5 (2-3); пацієнтам зі штучними серцевими клапанами антикоагуляція варфарином з цільовим МНВ 3 (2,5-3,5); цераксон по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно протягом 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово 7-10 днів; L-лізин есцинат по 10 мл внутрішньовенно крапельно 3-7 днів.

---

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

---

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

---

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