



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98493** (13) **U**
(51) МПК (2015.01)
A61K 33/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | | | |
|--|----------------------------|---------------------|---|
| (21) Номер заявки: | u 2014 12977 | (72) Винахідник(и): | Фартушна Олена Євгенівна (UA) |
| (22) Дата подання заявки: | 04.12.2014 | (73) Власник(и): | НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: | 27.04.2015 | | УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 27.04.2015, Бюл.№ 8 | | бул. Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA) |

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТРАНЗИТОРНОЇ ІШЕМІЧНОЇ АТАКИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування транзиторної ішемічної атаки, що включає застосування лікарських препаратів, причому з першого дня лікування додатково призначають розчин магнію сульфату 4 г у фізіологічному розчині 200 мл протягом 15 хв з подальшою 24-годинною інфузією препарату; цераксон по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово протягом 7-10 днів; клопідогрель 75 мг з 48 години 1 раз в день протягом 90 днів.

UA 98493 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 (TIA).

Медико-соціальне значення проблеми судинних захворювань головного мозку визначається високою питомою вагою їх у структурі захворюваності та смертності населення, високими показниками первинної інвалідності [1, 2] з-поміж усіх судинних захворювань нервової системи найпоширеніші гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу. Провідними чинниками ризику ішемічного інсульту та його провісниками вважають транзиторні ішемічні атаки з оборотним розвитком осередкових неврологічних симптомів або порушень зору на одне око судинного ґенезу тривалістю менше 24 год. [1, 5, 7]. Найкритичнішим періодом щодо розвитку інфаркту головного мозку вважають перші 4-6 міс. після перенесеної транзиторної ішемічної атаки, а частота виникнення завершеного інсульту протягом першого року становить 7-20 %. Смертність у перший рік після епізоду TIA становить 15 %, в наступні 5 років - 50 %. Причиною смерті пацієнтів з TIA може стати не тільки ішемічний інсульт, але й інфаркт міокарда та раптова кардіальна смерть [1, 9, 10]. Безумовно, усвідомлення того, наскільки високим є ризик інсульту після TIA, змінило тактику ведення таких хворих. Проте й дотепер нерідкі випадки, коли лікування TIA не проводиться в лікарняних умовах внаслідок короткострокового характеру осередкових неврологічних порушень. Вирішення цієї актуальної проблеми повинно ґрунтуватися на розробці заходів невідкладної терапії хворого з TIA, а також проведенні ефективної програми профілактики повторних TIA/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 термопунктуру і вплив енергією тестованого лікарського препарату, що дозволяє скоротити термін лікування і максимально відновити порушений церебральний кровотік [8].

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

Найближчим аналогом, який взято за прототип згідно з рекомендаціями Європейської інсультної організації (European Stroke Organisation-ESO), є запропонована у 2008 році тактика ведення та лікування пацієнтів з TIA, що передбачає екстрену госпіталізацію в стаціонар, призначення аспірину 325 мг в перші 48 год., а потім - по 75 мг 1 раз на добу ввечері тривало (Клас I, рівень A); гіпотензивних засобів (інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, сартани) (Клас I, рівень A); статинів (Клас I, рівень A) [1, 10].

Недоліком наведеного прототипу є те, що в ньому не використовуються препарати, що мають седативну, діуретичну, артеріодилатуючу, протисудомну, антиаритмічну, гіпотензивну, спазмолітичну та ефективну антиагрегантну дію, сприяють відновленню функціонування ішемізованих нейронів головного мозку, тобто можуть попереджувати трансформацію осередкової ішемії в ішемічний інфаркт після TIA.

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

Технічний результат: підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих з транзиторною ішемічною атакою залежно від призначеного невідкладного лікування.

Це дозволяє відновити функціонування ішемізованих нейронів головного мозку, прискорити регрес неврологічного дефіциту, покращити реологічні властивості крові, підвищити якість лікування та зменшити частоту виникнення інсульту за рахунок проведення вторинної профілактичної терапії хворих з TIA.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування, що включає застосування лікарських препаратів, згідно з корисною моделлю, з першого дня додатково призначають розчин магнію сульфату 4 г у фізіологічному розчині 200 мл протягом 15 хв з подальшою 24-годинною інфузією препарату; цераксон по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово протягом 7-10 днів; клопідогрель 75 мг з 48 години 1 раз в день протягом 90 днів.

Відмінними ознаками способу є те, що медикаментозна терапія в такому поєднанні позитивно впливає на рівень артеріального тиску, реологічні властивості крові, ранні та пізні етапи ішемічного каскаду значно покращує ефективність лікування та якість життя хворих,

знижує число ускладнень терміни лікування та ризик розвитку інсульту після тоазиторної ішемічної атаки

Магнію сульфат при парентеральному введенні виявляє седативну, діуретичну, артеріодилатуючу, протисудомну, антиаритмічну, гіпотензивну, спазмолітичну дію. Клопідогрель в дозі 75 мг при одночасному застосуванні з аспірином в дозі 75 мг через 48 годин з моменту розвитку симптоматики протягом 90 днів позитивно впливає на реологічні властивості крові, зменшує ризик повторних гострих порушень мозкового кровообігу. Механізм терапевтичної дії препарату Цераксон 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 транзиторна ішемічна атака атеротромботичного ґенезу розпочинають лікування, яке включає застосування: аспірину 325 мг в перші 48 годин, а потім - по 75 мг 1 раз на добу ввечері тривало з 75 мг клопідогрелю протягом 90 днів; гіпотензивних засобів (інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, сартани); магнію сульфату 4 г в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно 5 днів, цераксону по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово протягом 7-10 днів; статинів; оперативне лікування за показами після консультації нейрохірурга. У процесі лікування транзиторної ішемічної атаки 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 з транзиторною ішемічною атакою розподілили на дві групи.

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

До 2-ї групи (пропонованої терапії) 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 [10], які передбачають при обстеженні проведення ехокардіографії, дуплексного сканування магістральних артерій голови в екстра краніальному відділі, МРТ / ДЗ-МРТ. За результатами клінічних та інструментальних методів обстеження хворим цієї групи призначали диференційовану терапію в поєднанні з додатковим призначенням клопідогрелю, магнію сульфату, цераксону.

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

Між групами хворих, яким призначали стандартну або пропоновану терапію не виявлено статистично значимої різниці за основними демографічними параметрами, васкулярними чинниками ризику 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 комплексної терапії порівняно з стандартною був показник частоти розвитку повторних ТІА/ішемічного інсульту протягом 2-х років.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що лікування із застосуванням пропонованої терапії, засвідчило зменшення частоти розвитку ішемічного інсульту в 3,62 рази (OR (95 % CI) = 3,62 (1,96-6,68), $p < 0.001$), повторної ТІА - в 5,27 разів (OR (95 % CI) = 5,27 (2,59-10,69), $p < 0,001$) [1].

Приклади конкретного виконання способу:

Хвора С., 69 років, історія хвороби № 3127287, госпіталізована до клініки 10.09.2008 р. через 30 хв. після розвитку захворювання. Ранком після сну хвора раптово відчула слабкість та оніміння в лівих кінцівках. В анамнезі 1,5 місяці тому перенесла 2 повторні ТІА в басейні правої СМА, лікувалась амбулаторно в поліклініці за місцем проживання. Понад 5 років страждає на артеріальну гіпертензію з кризовим перебігом, систематично гіпотензивні препарати не приймала. Робочий АТ-120/80 мм рт. ст., максимально високий зафіксований АТ-170/100 мм рт. ст. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Пульс 74 за хв., ритмічний, АТ-150/90 мм рт. ст., температура тіла 36,6 °С. Неврологічний статус: свідомість ясна, 15 балів за шкалою Глазго, менингеальних знаків немає. Мова не порушена, зіниці симетричні, фотореакції живі, рухи очних яблук в повному об'ємі, ністагму немає, конвергенція достатня, легка асиметрія носо-губних зморщок, голос, ковтання не порушені, язик по середній лінії, глоткові рефлекс збережені. Легкий правобічний центральний геміпарез, рефлекс Бабінського справа, правобічна гемігіпалгезія, в позі Ромберга нестійка. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складав 4 бали. Вищеописана неврологічна симптоматика регресувала протягом 40 хв. з початку виникнення перших симптомів. При обстеженні виявлено: помірна гіперкоагуляція, гіперхолестеринемія (холестерин 7,4 ммоль/л). За даними ультразвукового дуплексного та триплексного дослідження судин голови: комплекс інтима-медіа сонних артерій товщиною 0,9 мм, ущільнений, в біфуркації правої ВСА КІМ потовщений до 1,1 мм, дезінтегрований. Концентрична атеросклеротична бляшка в провіті правої загальної сонної артерії (ЗСА) зі стенозуванням на 64,1 % просвіту судини. В біфуркації лівої ЗСА виявлені 3 окремо розташовані атеросклеротичні бляшки. Транскраніальна доплерографія - гіпертонічний тип спектрограми, лінійна швидкість кровотоку в межах норми. За даними ЕхоКГ: корінь аорти 3,5 см, КДО - 101 мл, КСО - 41,3 мл, ФВ - 59,1 %, товщина міжшлуночкової перетинки - 1,2 см, атеросклероз аорти. ЕКГ: початкова гіпертрофія міокарда лівого шлуночка. На МРТ головного мозку - осередки інфаркту не виявлено. Одразу після верифікації діагнозу було розпочато лікування за методикою та схемою, що пропонуються (пропонована терапія). Неврологічний дефіцит регресував протягом 4 годин з моменту розвитку симптоматики та початку лікування.

Діагноз. Повторна транзиторна ішемічна атака в басейні правої середньої мозкової артерії на тлі артеріальної гіпертензії, гемодинамічно значимого атеросклеротичного стенозу правої ЗСА.

За період дворічного спостереження хворої 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. (2006) Гострий ішемічний інсульт. Наукова думка, Київ, 286 с.
- 5 6. 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). - С. 69-72.
7. Пат. 46688 Україна, МПК А61В 8/06. Спосіб прогнозування ризику виникнення інсульту після транзиторної ішемічної атаки / Віничук С.М., Фартушна О.Є.; заявник і патентовласник Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. - № u200910425; заявл. 15.10.2009; опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24, 2009-5 с.
- 10 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
- 15 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 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

- 25 Спосіб лікування транзиторної ішемічної атаки, що включає застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що з першого дня лікування додатково призначають розчин магнію сульфату 4 г у фізіологічному розчині 200 мл протягом 15 хв з подальшою 24-годинною інфузією препарату; цераксон по 1000 мг в 200 мл фізіологічного розчину хлориду натрію 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно 5-7 днів, потім по 500 мг на добу внутрішньом'язово протягом 7-10
- 30 днів; клопідогрель 75 мг з 48 години 1 раз в день протягом 90 днів.

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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