



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98564** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 33/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки:	<b>u 2014 13631</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Фартушна Олена Євгенівна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>19.12.2014</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 АТЕРОТРОМБОТИЧНОГО ГЕНЕЗУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування транзиторної ішемічної атаки атеротромботичного генезу, що включає застосування антиагрегантних, гіпотензивних препаратів та статинів, причому визначають атеротромботичний патогенетичний підтип транзиторної ішемічної атаки і з першого дня лікування додатково призначають 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; консультацію нейрохірурга для вирішення питання щодо оперативного лікування хворого за показами.

UA 98564 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) атеротромботичного генезу.

Транзиторні ішемічні атаки - одна з найпоширеніших клінічних форм гострого судинного ураження головного мозку, що розглядаються як важливий чинник ризику виникнення ішемічного інсульту. Смертність у перший рік після епізоду транзиторної ішемічної атаки 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. Оскільки TIA за патогенетичним механізмом не відрізняється від завершеного інсульту та часто є передвісником цієї серйозної енергетичної та метаболічної катастрофи, розробка і впровадження ефективніших методів терапії залишається одним з пріоритетних напрямків клінічної неврології [1, 2, 5, 7, 9, 10]. Безумовно, вирішення цієї актуальної проблеми повинно ґрунтуватися на визначенні провідних патофізіологічних механізмів розвитку TIA, що є важливою передумовою вибору адекватної терапії хворого, а також проведення ефективної програми профілактики повторних транзиторних ішемічних атак / інсульту [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 способу 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 транзиторною ішемічною атакою та зменшує ризик повторних гострих порушень мозкового кровообігу, особливо за умови атеротромботичного генезу.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, який взято за прототип є запропонована у 2008 році тактика ведення та лікування пацієнтів з TIA, що передбачає екстрену госпіталізацію в стаціонар, призначення аспіріну 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) [10].

Недоліком наведеного прототипу є те, що в ньому не враховується провідний патогенетичний підтип TIA, зокрема атеротромботичний 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 атеротромботичної транзиторної ішемічної атаки.

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

Технічний результат: підвищення ефективності лікування та покращення якості життя хворих з транзиторною ішемічною атакою залежно від наявності атеротромботичного генезу, призначеного диференційованого лікування.

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

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає застосування антиагрегантних, гіпотензивних препаратів та статинів, згідно з корисною моделлю, визначають атеротромботичний патогенетичний підтип транзиторної ішемічної атаки і з першого дня лікування додатково призначають 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; консультацію нейрохірурга для вирішення питання щодо оперативного лікування хворого за показаннями.

Відмінними ознаками способу 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 розвитку інсульту після TIA, а своєчасно призначене оперативне втручання на сонних артеріях за умов критичних атеросклеротичних їх стенозів покращує мозковий кровотік та зменшує ризик повторних гострих порушень мозкового кровообігу.

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 гематоенцефалічний 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 атеротромботичного генезу розпочинають лікування, яке включало застосування: аспірину 325 мг в перші 48 год., а потім - по 75 мг 1 раз на добу ввечері тривало; гіпотензивних засобів (інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, сартани); 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 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 стандартам ВООЗ: виникнення у пацієнта осередкових рухових, чутливих, мовних порушень тривалістю до 24 годин після їх розвитку або короткочасних зорових розладів, які можна було б пояснити судинними порушеннями.

Залежно від застосованої терапії хворих 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 [10], які передбачають при обстеженні проведення ехо-кардіографії, 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 ТІА.

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 при рандомізації в першу добу, на 2, 7, 30, 90 - ту добу та через кожні 3 місяці протягом 2-х років. Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності диференційованої терапії порівняно з традиційною був показник частоти розвитку повторних ТІА / ішемічного інсульту в різні періоди спостереження протягом 2-х років.

Аналіз результатів проведеного дослідження показав, що лікування за способом, що заявляється, засвідчило зменшення частоти розвитку ішемічного інсульту в 2,24 рази (OR (95 % CI) = 2,24 (1,03-4,86),  $p < 0,001$ ) та повторної ТІА в 5,76 рази (OR (95 % CI) = 5,76 (1,95-17,01),  $p < 0,001$ ) порівняно з групою традиційної терапії протягом 2 років [1].

5 Приклади конкретного виконання способу:

Хвора С., 69 років, була прийнята до клініки 10.09.2008 р. через 30 хв після розвитку захворювання. Ранком після сну хвора раптово відчувала 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 10 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 15 повному об'ємі, ністагму немає, конвергенція достатня, легка асиметрія носо-губних зморщок, голос, ковтання не порушені, язик по середній лінії, глоткові рефлексів 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 20 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 просвіті правої загальної сонної артерії (ЗСА) зі стенозуванням на 64,1 % просвіту 25 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 30 після верифікації діагнозу було розпочато лікування за методикою та схемою, що пропонуються. Неврологічний дефіцит регресував протягом 4 годин з моменту розвитку симптоматики та початку лікування.

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

За період дворічного спостереження хворої ішемічний інсульт, ТІА 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.
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). - С. 69-72.
8. Патент 2144787 Российская Федерация, МПК А61В5/00. Способ лечения нарушенных 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.  
5 Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack // Cerebrovasc Dis. - 2008. - V. 25 (5). - P. 457-507.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 10 Спосіб лікування транзиторної ішемічної атаки атеротромботичного генезу, що включає застосування антиагрегантних, гіпотензивних препаратів та статинів, який **відрізняється** тим, що визначають атеротромботичний патогенетичний підтип транзиторної ішемічної атаки і з першого дня лікування додатково призначають 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; консультацію нейрохірурга для вирішення питання щодо оперативного лікування хворого за показаннями.
- 15

---

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

---

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