



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) UA

(11) 103856

(13) U

(51) МПК

A61K 35/30 (2015.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: а 2014 07805

(22) Дата подання заявки: 10.07.2014

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: 12.01.2016

(41) Публікація відомостей 12.05.2015, Бюл.№ 9
про заявку:

(46) Публікація відомостей 12.01.2016, Бюл.№ 1
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

Мироненко Тетяна Василівна (UA),
Яковлєва Людмила Василівна (UA),
Татаренко Дмитро Павлович (UA)

(73) Власник(и):

Мироненко Тетяна Василівна,
вул. Биліна, 12, м. Луганськ, 91045 (UA),
Яковлєва Людмила Василівна,
вул. Биліна, 12, м. Луганськ, 91045 (UA),
Татаренко Дмитро Павлович,
вул. Тургенєва, 35, м. Луганськ, 91028 (UA)

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ КАРДІОЕМБОЛІЧНИЙ ІНСУЛЬТ В РАНЬОМУ ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ

(57) Реферат:

Спосіб лікування пацієнтів, що перенесли кардіоемболічний інсульт в ранньому відновному періоді, включає застосування цитофлавіну в дозі 10 мл в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу протягом 10 днів на фоні комплексної терапії (антиагреганти, антигіпертензивні засоби, сірчаноокисла магnezія, нейропротектори, блокатори кальцієвих каналів) у ранньому відновному періоді захворювання.

UA 103856 U

Дана корисна модель належить до медицини, безпосередньо до неврології. Прототипом даної корисної моделі є спосіб лікування ішемічного інсульту [1, 2] шляхом призначення мексидолу за схемою: перші 5 діб - по 300 мг на 100-200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу, наступні 5 діб - по 200 мг на 100-200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу або 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно, а у другій половині дня - внутрішньом'язово, наступні 6 діб по 2 табл. 3 рази на добу, а в подальшому, впродовж 10 днів в амбулаторних умовах - по 2 табл. 2 рази на добу. Отримані результати свідчать про ефективність даного способу лікування. Недоліком прототипу є складна схема парентерального прийому препарату, яка зумовлює необхідність тривалого прийому в умовах відділення з подальшим переходом на застосування мексидолу в амбулаторних умовах, що ускладнює спостереження за хворими і призводить до значних економічних затрат, які не співвідносяться з кінцевими результатами лікування; охоплення лікуванням лише категорії пацієнтів з неврологічним дефіцитом середнього та легкого ступеня тяжкості.

Задачею корисної моделі є дослідження позитивного впливу метаболічного цитопротектора цитофлавіну на показники системної та кардіальної гемодинаміки, добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів, які перенесли кардіоемболічний інсульт, в ранньому відновному періоді.

Суть корисної моделі полягає у тому, що після верифікації діагнозу в ранньому відновному періоді на фоні комплексної терапії кардіоемболічного інсульту (антиагреганти, антигіпертензивні засоби, сірчано-магнієві препарати, нейропротектори, блокатори кальцієвих каналів) призначають цитофлавін в дозі 10 мл в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в/в краплинно 2 рази на добу протягом 10 днів.

Цитофлавін - препарат, що є збалансованим комплексом двох метаболітів (кислоти бурштинової, рибоксину) та двох ко-ферментів-вітамінів - нікотинамід у рибофлавіну моноклеотиду. Завдяки своїм компонентам препарат впливає на більшість ланок циклу Кребса, тим самим покращуючи енергетику клітини, має антигіпоксичну та антиоксидантну дію, активізує внутрішньоклітинний синтез білка і нуклеїнових кислот, ферментативні процеси, сприяє утилізації глюкози, синтезу і внутрішньоклітинного накопичення АТФ та інших макроергів.

Механізм дії цитофлавіну, насамперед його властивості активізувати використання глюкози як субстрату окислення, вказують на можливість його використання як "універсального антигіпоксанта", що принципово важливо при лікуванні пацієнтів з поєднаною внутрішньомозковою і кардіальною патологією. Це, зокрема, видається важливим у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом, де метою впливу є поліпшення енергетичного метаболізму не тільки серця, а й головного мозку.

Ефективність розробленого способу лікування підтверджує проведене нами дослідження. При розробці заявленого способу нами було обстежено 28 пацієнтів, які страждають на ІХС з минаючими порушеннями серцевого ритму (у 19 - діагностована фібриляція передсердь), середній вік яких склав $62,3 \pm 5,3$ років, які перенесли КЕІ давністю 1-4 міс.

Залежно від характеру призначеної терапії, пацієнти з КЕІ були розподілені на дві групи:

I групу склали 18 хворих (10 чоловіків і 8 жінок), що приймали цитофлавін в комплексі з загальноприйнятною терапією;

II групу використовували як групу порівняння тому, що до неї увійшли 10 хворих (6 чоловіків і 4 жінки), яким була призначена традиційна терапія відповідно до європейських протоколів з ведення хворих з мозковими інсультами.

Групи були порівнянні за віком, статтю, рівнем артеріального тиску, індексу маси тіла, давності ІХС, артеріальної гіпертензії (АГ) і КЕІ.

Діагноз КЕІ встановлювали з МКХ-10 і - верифікували при нейровізуалізації (МРТ головного мозку).

Всім пацієнтам проводили комплексне обстеження, що включає загальноклінічний огляд, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Пацієнтам також проводили холтеровське моніторування ЕКГ за допомогою комплексу апаратно-програмного носимого з цифровим однодобовим моніторуванням артеріального тиску та ЕКГ CardioTens (Meditech, Угорщина). АТ вимірювалося двома методами (осцилометричним методом і методом Короткова) протягом доби. Результати зберігалися в пам'яті реєстратора і в кінці дослідження оброблялися за допомогою програмного забезпечення комп'ютера.

Залежно від величини ступеня нічного зниження АТ (СНЗ) були виділені наступні типи: dipper, non dipper, night picker, over dipper.

Поряд з цим, глибоко аналізували дані неврологічного статусу, оцінюючи його за шкалою NIHSS. Указаний обсяг дослідження проводили у хворих до та після лікування цитофлавіном.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 10.

Всі 28 пацієнтів перенесли КЕІ в каротидному судинному басейні, з них у 11 хворих відзначалися правопівкульні, в 17 випадках - лівопівкульні інсульти. Пусковими факторами ризику в усіх спостереженнях були епізоди порушення серцевого ритму і його відновлення (через $5,9 \pm 3,0$ хвилин).

При клінічному обстеженні встановлено, що серед суб'єктивних симптомів захворювання у пацієнтів обох груп превалювали скарги на головний біль (18-64,3 %), біль у серці (14-50 %), слабкість і оніміння в паралізованих кінцівках (20-71,4 %), порушення мови (13-46,4 %), асиметрію обличчя (11-39,3 %), зниження зору (9-32,1 %), нестійкий АТ зі схильністю до підвищення (19-67,8 %), поганий сон (18-64,3 %), підвищену дратівливість (17-60,7 %), зниження пам'яті та уваги (20-71,4 %).

Серед об'єктивних симптомів захворювання у обстежуваних пацієнтів обох груп мали місце такі неврологічні синдроми: цефалгічний (18-64,3 %), вегетативної дисфункції (22-78,6 %), церебрастенічний (23-82,1 %), помірного зниження когнітивних функцій (20-71,4 %), мото-сенсорних розладів (20-71,4 %), дисфазія (13-46,4 %), зниження функції краніальних нервів (19-67,8 %). Неврологічний дефіцит після КЕІ у хворих відповідав середньому ступеню тяжкості і складав $11,7 \pm 4,8$ балів.

На тлі лікування цитофлавіном у пацієнтів І групи (яка отримувала лікування відповідно до заявленого способу) значно скоротилася кількість пропонованих скарг: зменшилися головні болі (на 28,0 %), ступінь мото-сенсорних розладів (на 18,0 %), були відсутні порушення мови (на 12,0 %), зникли больові відчуття в області серця (на 20,0 %). Неврологічний дефіцит зменшився майже вдвічі і склав $6,1 \pm 3,2$ балів за шкалою NIHSS. При цьому, раннє покращення, яке визначалося як редукція балів на 4 і більше пунктів, відмічено у 8 (44,4 %). У групі контролю редукція балів також коливалася в межах від 0 до 5, однак редукція на 4 і більше пунктів реєструвалася тільки у 3 (30 %) хворих.

Офісне САТ у пацієнтів до призначення цитофлавіну перебувало на рівні $137,8 \pm 3,8$ мм рт. ст., ДАТ - $80,8 \pm 3,3$ мм рт. ст.; на тлі курсового лікування цитофлавіном статистично значущих змін САТ і ДАТ не спостерігалось ($138,7 \pm 3,3$ мм рт. ст. та $76,8 \pm 3,1$ мм рт. ст. відповідно).

Відзначалися різноспрямовані зміни з боку змінних АТ: в денний час підвищилися мінімальні значення САТ, в той час як вночі мінімальні значення САТ, середні і максимальні значення ДАТ демонстрували виразну тенденцію до зниження (табл. 1, 2). Найбільш виражені зрушення зареєстровані з боку показників, що характеризують нічне зниження АТ і АТ в ранкові години. Нічне зниження САТ сталося на 10 %, а нічне зниження ДАТ - на 20 %, ранковий підйом САТ і ДАТ зменшився на 20 %, відповідно швидкості ранкового підйому САТ і ДАТ на 30 % і 40 %.

Таблиця 1

Основні показники добового моніторування артеріального тиску у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом до і після лікування цитофлавіном

Показник	До лікування	Після лікування
САТ днем сер., мм рт. ст.	$137,8 \pm 3,8$	$138,7 \pm 3,3$
САТ днем мін., мм рт. ст.	$100,6 \pm 3,2$	$108,7 \pm 3,6^*$
САТ днем макс, мм рт. ст.	$179,3 \pm 3,8$	$177,7 \pm 3,3$
ДАТ днем сер., мм рт. ст.	$80,8 \pm 3,3$	$76,8 \pm 3,1$
ДАТ днем мін., мм рт. ст.	$51,7 \pm 2,6$	$53,9 \pm 3,9$
ДАТ днем макс, мм рт. ст.	$111,7 \pm 4,5$	$112,6 \pm 4,1$
САТ н. сер., мм рт. ст.	$132,2 \pm 3,8$	$131,9 \pm 4,0$
САТ н. мін., мм рт. ст.	$112,7 \pm 3,5$	$106,2 \pm 2,5^*$
САТ н. макс, мм рт. ст.	$156,2 \pm 3,8$	$158,9 \pm 2,3$
ДАТ н. сер., мм рт. ст.	$75,7 \pm 2,8$	$70,8 \pm 2,6^*$
ДАТ н. мін., мм рт. ст.	$57,0 \pm 4,3$	$56,4 \pm 4,3$
ДАТ н. макс, мм рт. ст.	$93,3 \pm 2,5$	$88,6 \pm 2,3^*$

Примітка: * - статистично значуща відмінність між показниками ДМАТ до і після лікування цитофлавіном ($p < 0,05$); САТ - систолічний артеріальний тиск; ДАТ - діастолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2

Показники нічного зниження і ранкового підйому артеріального тиску у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом до і після лікування цитофлавіном.

Показник	До лікування	Δ , мм рт. ст.	p
Нічне зниження САТ, %	8,6±0,7	-1,2±0,7	<0,1
Нічне зниження ДАТ, %	8,7±0,9	-2,1±0,8	<0,1
Ранковий підйом САТ, мм рт. ст.	54,1±4,4	-12,0±3,3	<0,05
Швидкість підйому САТ, мм рт. ст./год.	25,5±2,6	-8,0±1,9	<0,05
Ранковий підйом ДАТ, мм рт. ст.	36,4±3,9	-6,3±2,2	<0,1
Швидкість підйому ДАТ, мм рт. ст./год.	16,5±3,4	-7,0±2,1	<0,05

Добре відоме несприятливе прогностичне значення вираженості і швидкості підйому АТ в плані наростання неврологічних дефіцитарних розладів. Відзначено зниження даних показників під впливом лікування цитофлавіном: істотно зменшується ризик розвитку церебральних судинних ускладнень в ранні ранкові години.

Варіабельність артеріального тиску (ВАТ) - один з основних показників добового моніторингу АТ (ДМАТ), що має велике прогностичне значення в плані оцінки ризику розвитку повторних гострих цереброваскулярних синдромів. При аналізі показників варіабельності за даними ДМАТ у пацієнтів І групи до і після лікування цитофлавіном було виявлено, що показник варіабельності САТ днем, що перевищує нормальне значення, статистично значимо зменшувався після лікування даним препаратом (табл. 3).

Таблиця 3

Показники варіабельності артеріального тиску за даними добового моніторингу артеріального тиску до і після лікування цитофлавіном.

Показник	До лікування	Після лікування
ВСАТ дн., мм рт. ст.	20,1±1,4	17,2±1,3*
ВСАТ н., мм рт. ст.	15,4±3,1	17,8±1,2
ВДАТ дн., мм рт. ст.	13,5±1,9	14,6±1,6
ВДАТ н., мм рт. ст.	10,2±1,0	10,0±0,9

Примітка: * - статистично значуща відмінність між показниками ДМАТ до і після лікування цитофлавіном (p<0,05); ВСАТ - варіабельність систолічного артеріального тиску; ВДАТ - варіабельність діастолічного артеріального тиску.

Окремо були проаналізовані дані по оцінці циркадної динаміки АТ. Як зазначалося раніше, в залежності від ступеня зміни тиску вночі, виділяють різні типи добового профілю АТ: dipper, non dipper, night picker і over dipper. При аналізі добового профілю у пацієнтів після КЕІ в ранньому відновному періоді до лікування було виявлено що тільки для 46 % пацієнтів характерно фізіологічне зниження АТ у нічний час, і у 54 % пацієнтів в обох групах були виявлені відхилення в циркадній динаміці АТ. Приблизно у кожного четвертого пацієнта спостерігався тип night picker і у 20 % - non dipper. Невелика група пацієнтів була представлена типом over dipper (3 %). Ці дані характеризували зрив ауторегуляції мозкового та коронарного кровообігу в результаті перенесеного КЕІ, який зберігався і в ранньому відновному періоді захворювання. На тлі лікування цитофлавіном частота появи сприятливого профілю зниження АТ (типу dipper) збільшилася до 65 %, сумарна частка несприятливих типів порушення добового ритму АТ зменшилася і склала 35 % (типи over dipper і non dipper) зустрічалися у 6 % і 10 % пацієнтів відповідно, тип night picker спостерігався у кожного п'ятого обстежуваного з аналізованої групи.

Значення показників добової динаміки ЧСС у пацієнтів у відновному періоді КЕІ знаходилися в межах допустимої норми, регламентованої Європейськими рекомендаціями з амбулаторного

моніторингу. Порівняльний аналіз до і після лікування пре демонстрував наявність статистично значимого зменшення середньої і мінімальної ЧСС в денний і нічний час (табл. 4).

Таблиця 4

Добова динаміка частоти серцевих скорочень у пацієнтів
з кардіоемболічним інсультом до і після лікування цитофлавіном.

Показник	До лікування	Після лікування
ЧСС днем сер., $^{-1}$	87,3±3,0	81,4±3,6*
ЧСС днем мін., $^{-1}$	59,7±2,8	53,2±2,1*
ЧСС днем макс., $^{-1}$	136,1±5,2	134,6±5,0
ЧСС н. сер., $^{-1}$	73,2±2,7	67,8±2,3*
ЧСС н. мін., $^{-1}$	57,5±3,5	50,7±2,7*
ЧСС н. макс., $^{-1}$	106,4±3,7	109,3±3,4
ЦІ	117±3	118±3

Примітка: * - статистично значуща відмінність між показниками ХМ ЕКГ до і після лікування цитофлавіном ($p < 0,05$); ЧСС - частота серцевих скорочень; ЦІ - циркадний індекс.

- 5 Виразним доказом антиішемічного ефекту цитофлавіну за даними ХМ ЕКГ є істотне зменшення кількості як безбольової (в 2,4 рази), так і в значно більшій мірі епізодів безбольової ішемії міокарда - в 4 рази, обумовленої саме зменшенням кількості епізодів ішемії міокарда, а не укороченням їх тривалості (табл. 5).

Таблиця 5

Кількість епізодів больової та безбольової ішемії міокарда
у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом до і після лікування цитофлавіном.

Показник	До лікування	Після лікування
Больова ішемія міокарда	12	0
Безбольова ішемія міокарда	10	4
Больова та безбольова ішемія міокарда	22	4*

Примітка: * - статистично значуща відмінність між показниками до і після лікування цитофлавіном ($p < 0,05$).

10

Враховуючи результати проведених досліджень, є підстави стверджувати про те, що призначення цитофлавіну у відновному періоді КЕІ покращує загальний стан, нівелює вогнищевий неврологічний дефіцит і спостережувані вегетативні розлади.

- 15 Препарат надає позитивний вплив на циркадний ритм АТ (насамперед знижується ранковий підйом АТ, ВСАТ, підвищується ступінь зниження ранкового ДАТ, збільшується кількість осіб з нормальним профілем АТ).

- 20 Враховуючи позитивний вплив цитофлавіну не тільки на функціональну активність головного мозку, церебральну, системну і інтракардіальну гемодинаміку, патогенетично обґрунтованим є використання заявленого способу в комплексній реабілітації пацієнтів в ранньому відновному періоді кардіоемболічного інсульту.

Джерела інформації:

- 25 1. Гудкова В.В., Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Скворцова В.И. Постинсультный период: патофизиологические процессы, клинические проявления и лечение //Фарматека. - 2010. - № 19 (134). - С. 23-26.

2. Ена Л.М., Кузнецова С.М., Егорова М.С. Особенности лечения метаболическими цитопротекторами пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт //Ліки України. - 2010. - № 5. - С. 94-99.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 Спосіб лікування пацієнтів, що перенесли кардіоемболічний інсульт в ранньому відновному періоді, що здійснюють шляхом застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що включає застосування цитофлавіну в дозі 10 мл в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно краплинно 2 рази на добу протягом 10 днів на фоні комплексної терапії (антиагреганти, антигіпертензивні засоби, сірчанокисла магнезія, нейропротектори, блокатори кальцієвих каналів) у ранньому відновному періоді захворювання.
- 10

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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