



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104128** (13) **U**  
(51) МПК (2015.01)  
**A61K 31/00**

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2015 07148</b>	(72) Винахідник(и): <b>Прокопів Марія Мирославівна (UA), Трепет Ганна Сергіївна (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>17.07.2015</b>	(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бульвар Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>12.01.2016</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.01.2016, Бюл.№ 1</b>	

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

### (57) Реферат:

Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту, що включає застосування лікарських засобів, причому на тлі традиційної базисної терапії призначають корвітин у курсовій дозі 10,5 г/курс та цераксон по 1000 мг впродовж 10 днів за наступною схемою:

початкову дозу корвітину 0,5 г вводять зразу після госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12 годин; з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год; разову дозу корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплино впродовж 15-20 хв, курсова доза складає 10,5 г; також з першого дня лікування щоденно вводять внутрішньовенно краплино по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; з 11-го дня лікування призначають жувальні таблетки квертин по одній тричі на день впродовж одного місяця.

UA 104128 U



Корисна модель, що заявляється, належить до медицини, а саме до однієї з галузей неврології, призначена для підвищення ефективності лікування хворих на гострий ішемічний інсульт.

Сучасні підходи щодо лікування гострого ішемічного інсульту передбачають максимально швидку госпіталізацію хворих та ранні терміни терапевтичного втручання після його розвитку.

Як відомо, в момент виникнення ішемічного інсульту в речовині головного мозку виникає зона інфарктного епіцентру, котру оточує межова ділянка кровотоку, так звана "ішемічна напівтінь". Саме тут протягом перших шести годин виникають послідовні біохімічні та молекулярні зміни, що складають вісім етапів ішемічного каскаду: енергетичний дефіцит ішемізованої тканини мозку веде до надмірної глутаматної стимуляції (глутаматної ексайтотоксичності), котра зумовлюють масивне входження іонів кальцію всередину нейронів, розвиток  $\text{Ca}^{2+}$ -індукованої ексайтотоксичності, що спричиняє активацію внутрішньоклітинних фосфоліпаз і гідроліз фосфоліпідів клітинних мембран до вільних жирних кислот - арахідонової кислоти. В подальшому каскад відстрочених патофізіологічних механізмів поглиблюється внаслідок активації цитозольних фосфоліпаз, ліпоксигеназ та протеаз, мікроглії, залучення запальних клітин, утворення реактивних форм кисню, розвитку некерованої та некомпенсованої продукції вільних радикалів, ослаблення ендогенної системи антиоксидантного захисту нейронів, ініціації апоптозу, що спричиняє розширення зони інфарктного ядра. Запобігання розвитку фокальної ішемії на клітинному та молекулярному рівнях або корекція наслідків вищеописаних змін називається нейропротекторною терапією. Однак, концепція фармакологічної нейропротекції в клінічній практиці виявилась надто складною для здійснення. Тривалий пошук ефективних нейропротекторів не забезпечив однозначних позитивних результатів. Однак медикаментозна нейропротекція для неврологів зберігає свою привабливість, як важлива складова терапії гострого ішемічного інсульту.

На сьогодні понад 30 міжнародних центрів різних країн проводять експериментальні та клінічні дослідження стосовно ефективності різних лікарських засобів з потенційними нейропротекторними властивостями. Серед них існує підвищена зацікавленість до розробки препаратів з можливим ефективним терапевтичним впливом на каскад перетворень арахідонової кислоти (АК) з метою лікування кардіоваскулярних і цереброваскулярних захворювань.

Саме тому нагальна необхідність розробки і впровадження терапевтичних стратегій, які були б спрямовані на біохімічні та молекулярні механізми, що спровоковані оклюзією і зупинкою надходження енергетичних ресурсів (кисню, глюкози, АТФ) до клітин мозку.

Недостатня ефективність відомих методів терапії гострого ішемічного інсульту диктує необхідність розробки і впровадження ефективнішого способу лікування, який включав би адекватний підбір та комбінування нейропротекторних засобів, котрі забезпечили б ефект синергичності, вищий ступінь ефективності лікування гострого ішемічного інсульту.

Зокрема, відомий спосіб лікування гострого ішемічного інсульту з використанням цераксону (цитиколіну) та актовегіну (1) збільшує частку хворих зі значним відновленням неврологічних функцій до 60,0 %, а також відмічається збільшення до 80 % частки хворих, котрі на кінець лікування не потребували сторонньої допомоги у виконанні найважливіших життєвих функцій.

Однак недоліком способу є недостатня терапевтична ефективність способу у лікуванні хворих з тяжким неврологічним дефіцитом, а також необхідність тривалого амбулаторного прийому препарату, що призводить до значних економічних затрат. Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб лікування ішемічного інсульту (2) шляхом призначення корвітину (кверцетину) у курсовій дозі 10,5 г та цитіколіну - у курсовій дозі 10,0 г. Лікування здійснюють впродовж 10 днів за наступною схемою: початкову дозу Корвітину 0,5 г вводять зразу після госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12 годин; з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год. Разова доза корвітину 0,5 г розводиться у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводиться внутрішньовенно краплино впродовж 15-20 хв; курсова доза - складає 10,5 г. Також з першого дня лікування щоденно впродовж 10 діб вводять внутрішньовенно краплино по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду.

Отримані результати свідчать про ефективність даного способу лікування.

Недоліком способу-прототипу є те, що, незважаючи на поєднаний аспект дії даних препаратів, що направлений на блокування утворення та подальше перетворення арахідонової кислоти, що не дає достатню ефективність даного способу, було б доцільним подовжити дію цих препаратів шляхом подальшого призначення таблетованих форм препарату кверцетину, що покращувало б ефективність лікування хворих на ішемічний інсульт.

Задача корисна модель, що заявляється, полягає у підвищенні ефективності терапії хворих на гострий ішемічний інсульт, покращенні рівня відновлення втрачених неврологічних функцій та зниження смертності.

Досягнутий результат полягає в призначенні комплексу лікарських засобів з призначенням аспірину 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально 1 раз на добу, гіпотензивних препаратів у разі високого артеріального тиску, дегідратуючих - у разі набряку мозку, водорозчинного кверцетину (корвітину) та цераксону (цитиколіну) у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій з подальшим переходом на пероральний прийом квертину (кверцетину).

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає застосування лікарських засобів, згідно з корисною моделлю призначають водорозчинний розчин корвітину (кверцетину) та цераксону впродовж 10 днів з подальшим прийомом таблетованої форми квертану (кверцетину) за наступною схемою:

- початкову дозу корвітину 0,5 г вводять зразу після госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12 годин;

- з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год.

Разова доза корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплино впродовж 15-20 хв; курсова доза препарату - складає 10,5 г.

А також з першого дня лікування щоденно впродовж 10 діб вводять внутрішньовенно краплино по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; курсова доза препарату складає 10,0 г.

З 11-го дня лікування призначають жувальні таблетки квертин по одній тричі на день впродовж одного місяця.

Відмінними ознаками способу є те, що така комбінована та пролонгована терапія забезпечує сумачію ефектів кожного з препаратів, здійснює тривалий нейропротекторний ефект та значно покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і фатальних наслідків.

Цераксон (цитиколін) (цитидиндифосфат (ЦДФ) - холін), виробництва компанії "Ferrer International" (Іспанія) має холенергічну і нейропротекторну дію. Вважають, що синтез 80 % фосфоліпідів центральної нервової системи контролюється за рахунок змін концентрації цитиколіну. Цитиколінова нейропротекція ґрунтується на таких механізмах: ослаблення активності фосфоліпази  $A_2$ , запобігання руйнуванню клітинних мембран, відновлення їх структурної цілісності, підсилення механізмів нейропластичності за рахунок стимуляції синтезу фосфатидилхоліну, блокування продукції вільних радикалів, активація системи внутрішньоклітинного антиоксидантного захисту; зменшення вивільнення ексайтотоксинів, попередження апоптозу нейронів при гострій церебральній ішемії.

Разом з тим, цитиколін не впливає на рівень інших фосфоліпідів: фосфатидилінозиту і фосфатидилсерину, не гальмує гіперактивацію фосфоліпази C, яка контролює біотрансформацію фосфатидилінозиту, утворення його метаболітів (фосфоінозиту, діацилгліцеролу). Відомо, що перетворення арахідонової кислоти здійснюється двома шляхами: циклооксигеназним та ліпоксигеназним. Цитіколін не діє на активність ензиму 5-ліпоксигеназу, яка каталізує перетворення арахідонової кислоти ліпоксигеназним шляхом з утворенням високотоксичних біологічних субстанцій - лейкотрієнів. Останні підвищують активацію вільнорадикальних процесів, протеолітичних і проапоптозних ферментів (каспаз). До того ж лейкотрієни стимулюють активність ферменту циклооксигенази-2, що призводить до збільшення продукції простагландинів, тромбосану  $A_2$ .

Таким чином, монотерапія з використанням цераксону (цитиколіну) у лікуванні гострого ішемічного інсульту не знижує активності ферментів фосфоліпази C, ліпоксигенази, протеїнази C, що у повній мірі не може забезпечити цілісність поверхні біомембрани і регенерацію ураженої клітинної поверхні. Тому для підвищення ефективності лікування гострого ішемічного інсульту, досягнення синергичності впливу на взаємозв'язані патобіохімічні та молекулярні процеси обґрунтованим можна вважати комплексне використання нейропротекторів цераксону у поєднанні з корвітином.

Водорозчинний кверцетин (корвітин) - 3, 5, 7, 3', 4' - пентаоксифлавонон - аглікон флавоноїдного глікозиду рутини (лікарська форма виробництва ПАП "Борщагівський ХФЗ"). Це кристалічна речовина золотаво-жовтого кольору, розчинна в лужних розчинах, повільно розчиняється в етанолі і майже не розчиняється у воді.

Квертин (таблетована форма кверцетину), - лікарська форма виробництва ПАП "Борщагівський ХФЗ"- таблетки жувальні овальної форми жовтого з зеленуватим відтінком кольору з крапленнями, одна таблетка містить 40 мг препарату в перерахунку на 100 % сухої речовини.

Мішені терапевтичного впливу корвітину (кверцетину) при ішемічному інсульті різні: гальмування активності та експресії катаболічних прооксидантних і протеолітичних ферментів; інгібіція ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти та синтезу лейкотрієнів; регуляція (пригнічення/стимуляція) активності ферментів фосфоліпази С, протеїнкінази С; попередження біотрансформації фосфатидилінозиту, часткове відновлення його рівня; вплив на процеси перекисного окиснення ліпідів, гальмування продукції вільних радикалів кисню, підвищення системи антиоксидантного захисту нейронів.

Поєднання ліків цераксону і корвітину зумовлює вплив на різні ферментні системи: інгібують відповідно фосфоліпазу  $A_2$  та С, тобто здійснює непряму синергічну дію. Важливим є той факт, що дані нейропротектори знижують вміст цитозольних фосфоліпаз, водночас не визивають значного пригнічення функції цих та інших життєво важливих ферментів. Крім того, екзогенно введений при гострому ішемічному інсульті цераксон стимулює синтез фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, кардіоліпіну, а корвітин підтримує безперервний синтез нових молекул фосфоліпідів фосфатидилінозиту, фосфатидилсерину. Такі фармакологічні властивості препаратів підтримують цілісність клітинних мембран нейронів, а відтак повинні забезпечити сумачію ефектів кожного із компонентів, кінцевий ефект комбінації лікарських препаратів.

Спосіб здійснюється наступним чином: Після верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинали лікування, яке включало:

- аспірин 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально; гіпотензивні препарати в разі високого артеріального тиску; дегідратуючі засоби - в разі набряку мозку, призначають водорозчинний розчин корвітину та цераксон за наступною схемою:

- початкову дозу корвітину 0,5 г вводять зразу після госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12 годин;

- з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год.

Разову дозу корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплино впродовж 15-20 хв; курсова доза складає 10,5 г.

А також з першого дня лікування щоденно впродовж 10 діб вводять внутрішньовенно краплино по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду; курсова доза препарату становить 10,0 г. З 11-го дня лікування призначають жувальні таблетки квертин по одній тричі на день впродовж одного місяця.

Приклади застосування.

Хворий Р., 60 років, доставлений машиною невідкладної допомоги у відділення цереброваскулярних захворювань Олександрівської клінічної лікарні м. Києва зі скаргами на слабкість у правих кінцівках та порушення мови, що виникло вранці після сну 17.11.2011. Відомо, що хворий тривало страждає на гіпертонічну хворобу, лікується нерегулярно. Об'єктивно: АТ-160/100 мм рт. ст., рс-62 ритмічний. Тони серця приглушені, акцент 2 тону над аортою, в легенях дихання везикулярне, живіт м'який при пальпації.

У неврологічному статусі: менингеальних симптомів, парезу погляду, випадіння полів зору немає. Свідомість збережена, дещо загальмований, на питання відповідає зі спізнанням, виконує лише поодинокі інструкції. Елементи моторної афазії. Недостатність конвергенції з двох сторін. Центральний парез мимічних м'язів і язика справа, ковтання не порушене, виражені субкотрикальні рефлексі. Глибокий правобічний геміпарез з переважанням його у руці з низьким м'язовим тонусом та анізорефлексією  $D < S$ , позитивний рефлекс Бабінського справа, правобічна геміанестезія. Функцію тазових органів контролює. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 11 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 4 бали, ступінь функціональної незалежності (індекс Бартеля) - 55 балів. Хворий оглянутий кардіологом, окулістом, урологом, проведено рентгенографію органів грудної порожнини, ЕКГ.

За результатами МРТ головного мозку, на фоні дисциркуляторної енцефалопатії у лівій підкірці на рівні базальних ядер виявлено гіперінтенсивне на T2W1 та гіпоінтенсивне на T1W1 вогнище ішемії розмірами  $23 \times 11 \times 9$  мм. Проведені також стандартні лабораторні тести: загальний та біохімічний аналізи крові, рівень глюкози, фібрину, фібриногену, протромбіновий індекс, інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ДК, МД) та стан антиоксидантної системи (СОД). Методами ультразвукової та транскраніальної доплерографії проводили дослідження стану магістральних артерій. Оцінку неврологічного статусу за шкалами NIHSS, мШР, індекс Бартел проводили в 1, 7, 11, 21 дні під час стаціонарного лікування та в динаміці на 60, 90 дні від початку захворювання.

Діагноз: гострий ішемічний інсульт (атеротромботичний підтип) у басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ступеня. Зразу ж після верифікації діагнозу було розпочато лікування, що включало введення аспірину дозою 325 мг впродовж 2-х днів з подальшим переходом на аспекард по 100 мг, L-

лізину есцинату 10,0 внутрішньовенно двічі на добу, цераксон внутрішньовенно краплино по 1000 мг (4 мл) на 200 мл розчину натрію хлориду 0,9 %, корвітин за схемою:

- початкову дозу корвітину 0,5 г ввели зразу після госпіталізації, введення повторювали через 2 і 12 годин;

5 - з 2-ої по 10-ту добу препарат вводили дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год.

- з 11-го дня призначено жувальні таблетки квертин по одній тричі на день впродовж одного місяця.

Після проведеного лікування у хворого відмічалось значне покращення стану, на 21-й день був виписаний із стаціонару. Неврологічний дефіцит на момент виписки становив 4 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна склав 2 бали, ступінь функціональної незалежності (Бартель індекс) - 90 балів. Показники мозкової гемодинаміки свідчили про підвищення знижених параметрів максимальної та середньої швидкості кровотоку. Позитивні зміни виявлені також параметрів прооксидантно-антиоксидантної системи: знизився вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в еритроцитах, збільшилася активність глутатіонової системи та ферменту супероксиддисмутази. Нормалізувалися параметри в'язкості крові, що зумовило поліпшення мозкового кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла. Хворого було взято на диспансерний нагляд, оглядався у динаміці на 60-й та 90-й день з проведенням оцінки стану.

20 Хвора К., 67 років, була доставлена у відділення ЦВП Олександрівської клінічної лікарні м. Києва 21.11.11 р. за невідкладною допомогою. Відомо, що страждає гіпертонічною хворобою, відмічає перебої у роботі серця. Не лікувалася.

Об'єктивно: у свідомості, АТ-185/95 мм рт. ст., рс-54-64, аритмічний, над легенями вислуховується жорстке дихання, ослаблене у нижніх відділах, живіт м'який. У неврологічному статусі: менингеальних симптомів немає. Голова та очі повернуті вліво, парез погляду вправо, "парусить" права щока, опущений правий кут роту. Сенсомоторна афазія. Ковтання не порушено. Викликаються рефлекс орального автоматизму. Правобічна геміплегія з низьким м'язовим тонусом, низькими рефлексами та позитивним рефлексом Бабинського справа. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS складав - 14 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 5. Хворій проведені стандартні лабораторні обстеження, МРТ головного мозку - виявлені ознаки множинних ішемії в обох гемісферах мозку, обох зовнішніх капсулах та променистому вінці зліва розмірами від 6 до 27 мм; ТКДГ МАГ, УЗДОЧП, ЕКГ, Ro-графія ОГП, оглянута кардіологом, окулістом, гінекологом.

35 Діагноз: гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії (кардіоемболічний підтип) в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі персистуючої форми миготливої аритмії та дисциркуляторної гіпертонічної та атеросклеротичної енцефалопатії III ст.

Призначено терапію з включенням цераксону та корвітину за вищенаведеною схемою.

На кінець лікування неврологічний дефіцит 6 балів за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації - 2 бали за шкалою Ренкіна.

40 За запропонованим способом було проліковано 7 хворих на ішемічний інсульт, віком від 45 до 70 років. Діагноз встановлювали на підставі неврологічного обстеження, даних лабораторних досліджень та на підставі спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та МРТ-дослідження головного мозку.

45 Порівняння терапевтичної ефективності лікування хворих корвітином та цераксоном з стандартною терапією показало, що перша була більш ефективною та статистично значимою ( $p < 0,05$ ). Регрес неврологічної симптоматики наставав вже на 7-ту добу і утримувалося вірогідне прискорення відновлення неврологічних функцій у дні подальшого спостереження. На 21-й день лікування хороший неврологічний / функціональний результат (0-2 бали) наступив у 71,4 % хворих, що отримували запропоновану схему лікування порівняно з 33,3 % обстежених, що приймали стандартну терапію. Ефективність лікування на 90-ту добу складала 85,7 % та 42,9 % відповідно.

50 Аналіз показників мозкового кровотоку, стану прооксидантно-антиоксидантної системи на 10-й та 21-й день лікування виявив тенденцію до стабілізації рівня ІЛ-6, зниження рівня S-100 під дією препаратів корвітину та цераксону, нормалізувалися показники церебральної гемодинаміки на мікроциркуляторному рівні, активізувалася система антиоксидантного захисту і нейтралізувалися явища окиснювального стресу, що підтверджувало антиішемічні та антиоксидантні властивості препаратів.

Комплексна терапія гострого ішемічного інсульту з використання корвітину (кверцетину) та цераксону (цитиколіну) має важливе значення для підвищення ефективності лікування хворих та відновлення у них втрачених неврологічних функцій.

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 № 32828 A61P9/10 від 26.05.2008, бюл. №10
- 5 Спосіб лікування ішемічного інсульту.
2. Деклараційний патент на корисну модель № A61 від, бюл. № Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту.
3. Мойбенко А.А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда //
- 10 Вісник фармакології та фармації. - 2007. - № 5. - С. 38-47.
4. Віничук С.М. "Корвитин - нейропротектор с механизмом направленного действия на ишемический каскад" || Руководство для неврологов, терапевтов, семейных врачей - 2011 - с. 18.

## 15 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту, що включає застосування лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що на тлі традиційної базисної терапії призначають корвітин у курсовій дозі 10,5 г/курс та цераксон по 1000 мг впродовж 10 днів за наступною схемою:

20 початкову дозу корвітину 0,5 г вводять зразу після госпіталізації, введення повторюють через 2 і 12 годин; з 2-ої по 10-ту добу препарат вводять дозою 0,5 г двічі на добу з інтервалом у 12 год.; разову дозу корвітину 0,5 г розводять у 50 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та вводять внутрішньовенно краплино впродовж 15-20 хв, курсова доза складає 10,5 г; також з першого дня лікування щоденно вводять внутрішньовенно краплино по 1000 мг (4 мл) цераксону у 200 мл

25 0,9 % розчину натрію хлориду; з 11-го дня лікування призначають жувальні таблетки квертин по одній тричі на день впродовж одного місяця.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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