



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104584** (13) **U**
(51) МПК (2016.01)
A61K 31/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2015 07151	(72) Винахідник(и): Прокопів Марія Мирославівна (UA), Трепет Ганна Сергіївна (UA), Тромса Тетяна Василівна (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.07.2015	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2016	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ, бульвар Шевченка, 13, м. Київ-4, 01601 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2016, Бюл.№ 3	

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(57) Реферат:

Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту включає застосування лікарських препаратів. На тлі традиційної базисної терапії з 10-го дня призначають нейроксон - розчин для ін'єкцій по 1000 мг, розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів щоденно.

UA 104584 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.

Як відомо, гострі порушення мозкового кровообігу, в т.ч. інсульти, належать до найбільш тяжких форм цереброваскулярних захворювань. В Україні щороку виникає понад 100 тис. інсультів, із них більшу частку складають ішемічні інсульти. Це робить дане захворювання найбільш актуальною проблемою сучасної неврології. Інсульт залишається провідною причиною інвалідизації населення: понад 20 тис. хворих щорічно стають інвалідами. Захворювання покладає особливі обов'язки на членів родин хворих та лягає важким соціально-економічним тягарем на суспільство. Отже, покращення лікування, розробка і впровадження нових, високоефективних методів лікування інсульту на сьогодні є надзвичайно актуальним.

Патогенез ішемічного інсульту обумовлений критичним зниженням кровотоку у інфаркт-залежній судині з подальшим надлишковим накопиченням вуглекислої кислоти, розширенням мозкових судин, регіонарним падінням артеріального тиску. Це призводить до нетромботичного розм'якшення мозкової тканини. Важливою ланкою у розвитку ішемічних змін є глутаматна токсичність, підвищене надходження до клітин через відкриті кальцієві канали кальцію з виникненням кальцієвої ексайтотоксичності, оксидантного стресу, утворення вільних жирних кислот (арахідонової), порушення цілісності клітинних мембран, розвиток набряку, набухання нейронів, активації внутрішньоклітинних протеаз і в кінці - апоптозу (загибелі нейрону). Ці зміни виникають поступово та ведуть до розширення-інфарктного ядра. В центрі цих патологічних каскадів лежить енергетичний дефіцит, що виникає в результаті зниження активності мітохондріальних ферментів та окислювального фосфорилування.

Анаеробний гліколіз веде до лактоацидозу, котрий підсилює набряк та набухання нейронів.

Сучасні підходи щодо надання медичної допомоги хворим на гострий ішемічний інсульт передбачають максимально швидку госпіталізацію хворих у спеціалізовані інсультні відділення, бажану нейровізуалізацію, ранні терміни терапевтичного втручання, лікування ускладнень, ранню реабілітацію та профілактику розвитку повторного інсульту. Надання медичної допомоги на засадах доказової медицини знижує смертність хворих та подальшу інвалідизацію пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу.

Медикаментозне лікування хворих на ішемічний інсульт включає базисну та специфічну (диференційовану) терапію. Базисна терапія - це сукупність лікувальних стратегій, які направлені на стабілізацію стану тяжких пацієнтів та корекцію порушень, що ускладнюють відновлення неврологічних функцій. Специфічна терапія включає проведення системного тромболізу, антитромбоцитарну терапію та лікування набряку мозку. Найефективнішим способом відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці мозку є тромболізис (ТЛТ) з використанням тканинного активатора плазміногену. Однак цей спосіб має вузьке терапевтичне вікно, ряд протипоказань та рекомендацій для інсультних центрів, де застосовують тромболізис. Саме тому існує нагальна необхідність розробки і впровадження терапевтичних стратегій, які були б спрямовані на лікування ішемічного інсульту у хворих, які мають протипоказання до проведення ТЛТ - в т.ч. з тяжким соматичним станом, часто з метаболічним синдромом. Медикаментозне лікування таких хворих має бути направлене на корекцію цих метаболічних зрушень.

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

Так, відомий спосіб лікування ішемічного інсульту в гострій стадії з використанням антиоксидантної терапії (препарат альфа-ліпоєва кислота берлітрон) попереджує ушкоджуючу дію вільних радикалів на клітинні мембрани, зменшує вираженість окислювального стресу та є патогенетично обумовленим при ішемічному ураженні головного мозку [1]. Так, у групі хворих на тлі терапії берлітроном у дозі 600 мг спостерігалось більш швидке відновлення неврологічного дефіциту та повне відновлення втрачених неврологічних функцій у 70 % хворих у порівнянні до 40 % контрольної групи. Недоліком даного способу є те, що у даній роботі вивчався вплив препарату лише на явища оксидантного стресу при ішемічному інсульті та обстежувались хворі лише з інсультом у судинах вертебрально-базиллярного басейну.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, вибраний як прототип, є спосіб лікування ішемічного інсульту шляхом призначення цераксону (цитиколіну) [2] - імпорного, дороговартісного препарату, за наступною схемою: перші 10 діб - по 1000 мг цераксону (4 мл) на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу, з 11 по 15 добу - по 500 мг цераксону (4 мл) на 100-200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію

внутрішньовенно краплинно двічі на добу, з 16 по 45 добу - по 500 мг цераксону в розчині по 200 мг (2 мл) тричі на добу, а також з першого дня лікування вводять цитофлавін по 10 мл на 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно двічі на добу, впродовж 10 діб.

5 Отримані результати свідчать про ефективність даного способу лікування. Недоліком способу-прототипу є те, що, зважаючи на достатню ефективність даного способу, дана схема лікування потребує тривалого прийому ліків, складна за способом призначення та потребує значних економічних затрат.

10 Корисна модель, що заявляється, вирішує задачу підвищення ефективності терапії хворих на гострий ішемічний інсульт, покращення рівня відновлення втрачених неврологічних функцій та є економічно вигіднішою.

Досягнутий результат полягає в призначенні хворим з уточненим з допомогою магнітно-резонансної томографії головного мозку діагнозом ішемічного інсульту будь-якої локалізації комплексу лікарських засобів з призначенням аспірину 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально 1 раз на добу, ізотонічного розчину хлориду натрію 15 внутрішньовенно краплинно, гіпотензивних препаратів у разі високого артеріального тиску з 3-го дня, дегідратуючих - у разі набряку мозку, нейроксону у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій з 10 дня від початку лікування.

20 Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування хворих на ішемічний інсульт, який включає введення лікарського засобу, згідно з корисною моделлю, з 10 дня від початку лікування призначають нейроксон по 1000 мг в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів.

Відмінними ознаками способу є те, що така терапія здійснює цитопротекторний ефект та значно покращує ефективність лікування, знижує число ускладнень і фатальних наслідків, є 25 простою у застосуванні та економічно вигідною.

Нейроксон (цитиколін натрію) - препарат психостимулюючої та ноотропної дії, що випускається АТ "Галичфарм", Україна. Має такі покази: гостра фаза різних форм гострого порушення мозкового кровообігу та лікування їх ускладнень та наслідків, черепно-мозкова травма та наслідки, неврологічні розлади у разі дегенеративних ушкоджень мозку. Механізми його дії: стимулює біосинтез фосфоліпідів у мембрані нейронів, що сприяє покращенню функцій клітинних мембран, в т.ч. функціонуванні іонообмінних насосів і нейрорецепторів. Стабілізуюча дія на мембрану виявляє протинабрякові властивості - зменшує явища набряку речовини мозку.

Нейроксон пригнічує діяльність фосфоліпази та вивільненню вільних радикалів, таким чином здійснює антиоксидантну дію. Загалом така дія препарату зменшує розмір ушкодженої 35 тканини мозку, попереджує її загибель - нейропротекторна дія. Препарат відновлює рівень мозкової діяльності, знижує рівень амнезії, рухових та чутливих розладів, покращує когнітивні порушення. Досліди показали, що Нейроксон (цитиколін натрію) має добру біодоступність, швидко включається до метаболічних процесів та вкрай рідко дає побічні реакції.

Спосіб здійснюється наступним чином:

40 Після клінічної верифікації діагнозу ішемічного інсульту розпочинали лікування, яке включало:

- аспірину 325 мг протягом двох днів з подальшим його прийомом 100 мг перорально;
- ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно по 600-800 мл на добу,
- гіпотензивних препаратів, у разі високого артеріального тиску з 3-го дня від початку

45 захворювання,

- дегідратуючих препаратів - у разі набряку мозку,
- нейроксону - розчину для ін'єкцій по 1000 мг, розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій з 10 дня впродовж 10 днів щоденно.

50 Приклад 1. Хворий Д. (історія х-би 3201841), 69 років, двірник, знаходився у відділенні ЦВП ОКЛ з 03.12.2012 р. по 20.12.2012 р.з діагнозом: Гостре порушення мозкового кровообігу за типом ішемії в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної, атеросклеротичної енцефалопатії III ст. Супутній діагноз: гіпертонічна хвороба III ст, 3 ступеня, ризик 4. Ішемічна хвороба серця. Дифузний кардіосклероз. ФК III. СН 2а. Був доставлений КШД 55 зі скаргами на головний біль та порушення мови. Зі слів дружини відомо, що захворів гостро ввечері 30.11.12, коли перебуваючи на дачі на тлі незначного підвищення АТ порушилась мова. Відомо, що хворіє на гіпертонічну хворобу, проте антигіпертензивної терапії не отримував. Об'єктивні дані: АТ-140/85, 130/80, 120/80 мм рт ст. Пульс 74, 60 ударів за хвилину аритмічний. Тони серця приглушені, аритмічні. В легенях дихання везикулярне, вислуховуються сухі розсіяні хрипи в нижніх відділах. Живіт м'який, доступний пальпації. Симптом Пастернацького 60

негативний з двох сторін. Фізіологічні відправлення без особливостей. Неврологічний статус: пацієнт у свідомості, продуктивний контакт доступний. Менінгеальні знаки не викликаються. Очні щілини, зіниці D=S. Фотореакції живі. Конвергенція ослаблена з двох сторін. Ністагму немає. Виражені субкортикальні рефлекс "хоботка" та Марінеску-Радовича з двох, сторін.

5 Носо-губні зморшки та кутики рота D<S. Язик по середній лінії. Ковтання не порушене, фонація збережена. Мова порушена за типом кіркової дизартрії. При пробі Барре відстають праві кінцівки, сила більше знижена у руці (3 бали). Рефлекс низькі з рук та ніг D>S, наявні патологічні стопні рефlekсами Бабінського справа та Штрюмпеля з двох сторін. Показує правобічну гемігіпестезію. В позі Ромберга похитується. Координаторні проби виконує нечітко з

10 двох сторін. Функція тазових органів збережена.

Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS склав 9 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 3 бали, ступінь функціональної незалежності (індекс Бартеля) - 75 балів. Оцінку неврологічного статусу за шкалами NIHSS, мШР, індекс Бартел проводили в 1, 7, 11, 18 дні під час стаціонарного лікування та в динаміці на 21 та 60 день від початку захворювання.

15 Результати обстеження: Аналіз крові (загальний): Hb - 128 г/л; Ер - 3,92 Т/л; Тр - 164 Г/л; Л. - 5,0 г/л; ШОЕ - 43 мм/год; Ht - 37,4 %, протромбіновий індекс - 88 %, цукор крові: 5,2 ммоль/л. Біохімія крові: АСТ - 16 ммоль/л, АЛТ - 23 ммоль/л, загальний білірубін - 9,0 мкмоль/л., загальний білок 6,6 г/дл, сечовина 6,2 ммоль/л, креатинін 91,8 мкмоль/л, калій - 3,93 ммоль/л, натрій 137,7 ммоль/л, хлор - 111,3 ммоль/л. Аналіз сечі: К-сть 50 мл; Пит. вага - н/п; білок -

20 0,033; глюкоза - не виявлено; Л - до 0-1 в п/зр., Ер-ти 0-1-2 п/зр, ЕКГ: Ритм синусовий, правильний. Ознаки дистрофічних змін міокарда лівого шлуночка та його гіпертрофія. Окуліст: ДЗН - блідо-рожеві, з соскоподібним відтінком у верхньо-носовому квадраті, рефлекс зі стінок артерій посилений, вени атонічні, а/в вдавнення. Доступна огляду сітківка без грубої патології. Кардіолог: гіпертонічна хвороба III ст, 3 ступеня, ризик 4. ІХС. Дифузний кардіосклероз. ФК III.

25 СН 2а. УЗДС МАГ: Початкове атеросклеротичне ураження ЛСА. Тотальне зниження інтракраніального кровотоку може бути проявом кардіо-церебральної недостатності.

УЗД ОЧП: УЗ-ознаки жирового гепатозу, дифузних змін підшлункової залози, правої долі печінки та в паренхімі правої нирки.

Проводилося МРТ головного мозку, оглядався доцентом-кафедри неврології. Лікування: ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно краплинно по 600 мл на добу, L-лізину есценат, арикстра, метамакс, берліприл, нейроксон за схемою: з 10 дня щоденно 10 ін'єкцій по 1000 мг, розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій. Після проведеного лікування у хворого відмічалася значне покращення стану, регресували мовні порушення, загальна слабкість, значно зменшилися рухові порушення, нормалізувались показники АТ, був виписаний зі стаціонару

35 Неврологічний дефіцит на момент виписки становив 4 бали за шкалою NIHSS, ступінь післяінсультної інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна склав 1 бал, ступінь функціональної незалежності (Бартель індекс) - 95 балів. Позитивні зміни виявлені при перевірці параметрів прооксидантно-антиоксидантної системи: знизився вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду в еритроцитах, збільшилася активність глутатіонової системи та ферменту супероксиддисмутази. Нормалізувались параметри в'язкості крові, цукру крові, холестерину та його фракцій, що зумовило поліпшення мозкового кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла. Хворого було взято на диспансерний нагляд, дані лікувальні рекомендації.

45 Приклад 2. Хворий К. (іст. х-би №3201682), пенсіонер, знаходився на лікуванні у в-ні ЦВП з приводу повторного ГПМК за типом ішемії в басейні правої середньої мозкової артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної, атеросклеротичної енцефалопатії III ст. Діагноз супутній: Гіпертонічна хвороба III ст, 3 ступеня, ризик 4. Ішемічна хвороба серця. Дифузний кардіосклероз. СН2а. ФК.III. Гіперплазія простати, хронічний калькульозний простатит.

50 Доставлений КШД, захворів гостро. Неврологічний дефіцит оцінено за шкалою NIHSS 11 балів, ступінь інвалідизації за шкалою Ренкіна - 4 бали, ступінь функціональної незалежності (індекс Бартеля) - 55 балів. Результати обстеження: Аналіз крові (загальний): Hb - 154 г/л; Ер - 5,83 Т/л; Тр - 308 Г/л; Л. - 9,2 г/л; ШОЕ - 3 мм/год.; Ht - 48,9 % Аналіз сечі: К-сть 70 мл; Пит. вага - 1020; білок - н/в; глюкоза - не виявлено; Л - 4-6 в п/зр., Ер-ти 3-4 в п/зр, слизу + та оксалати в значній

55 кількості, бактерій немає. Коагулограма: протромбіновий час - 73 %.

Цукор крові: 2,9; 4,8 ммоль/л. Сечовина 4,0 ммоль/л, загальний білок 6,2 г/дл, креатинін 91,5 мкмоль/л, АСТ 23,0 ОД/л, АЛТ 20,0 ОД/л, загальний білірубін 12,0 ммоль/л, На 139,1 ммоль/л, К - 4,42 ммоль/л, хлор 110,9 ммоль/л. ЕКГ: ритм синусовий-правильний, відхилення ЕВС вліво, дифузні зміни в міокарді. МРТ головною мозку: явища ДЕП з ділянкою гострої ішемії в ділянці

базальних ядер справа розміром 23 × 14 мм. УЗДГ МАГ: Гемодинамічно непомічені а/с стенози ЛВСА до 20 % та ураження ПВСА. Локально помічені деформації з подовженням обох ВСА.

УЗД ОЧП+ОМТ: УЗ-ознаки дифузних змін підшлункової залози, гіперплазії та калькульозу передміхурової залози (Об'єм 40 см³, залишкової сечі немає) Рентгенографія ОГК: 5 рентгенологічно легені та серце в межах норми. Вогнищевих та інфільтративних тіней не виявлено. Окуліст: Помутніння кришталіків ОД. ДЗН бліді з темпоральної сторони, межі чіткі, артерії вузькі, стенозовані. А:В=1:3. Салюс I-II, макула без особливостей блідо-сірі, межі помірно розмиті, судини рівномірного калібру, вузькі, склерозовані. В макулярній ділянці без особливості. Кардіолог Гіпертонічна хвороба III ст, 3 ступеня, ризик 4. IXС. Дифузний 10 кардіосклероз. СН2а. ФКIII

Уролог: Гіперплазія простати, хронічний калькульозний простатит.

Проведено лікування з включення нейроксону за схемою. За час лікування стан пацієнта покращився: неврологічний дефіцит на момент виписки становив 4 бали за шкалою NIHSS, 15 ступінь післяінсультної інвалідизації за модифікованою шкалою Ренкіна склав 2 бали, ступінь функціональної незалежності (Бартель індекс) - 85 балів. Нормалізувалися параметри в'язкості крові, цукру крові, холестерину та його фракцій. Хворого було взято на диспансерний нагляд, дані лікувальні рекомендації.

За запропонованим способом було проліковано 20 хворих на ішемічний інсульт віком від 51 до 79 років. Діагноз встановлювали на підставі неврологічного обстеження, даних лабораторних 20 досліджень та на підставі спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та МРТ-дослідження головного мозку.

Порівняння терапевтичної ефективності лікування хворих нейроксоном зі стандартною терапією показало, що перша була більш ефективною та статистично значимою ($p < 0,05$). Запропонована схема лікування вела до значного регресу неврологічної симптоматики та вірогідного прискорення відновлення неврологічних функцій. На 21-й день лікування хороший 25 неврологічний/ функціональний результат (0-2 бали) наступив у 60,0 % хворих, що отримували запропоновану схему лікування у порівнянні до 33,3 % обстежених, що приймали стандартну терапію. Висока ефективність лікування на 90-ту добу складала 75,0 % та 42,9 % відповідно. Аналіз показників мозкового кровотоку, стану прооксидантно-антиоксидантної системи на 2-й, 30 10-й та 21-й день лікування, показників коагулограми, рівня цукру в крові, холестерину та його фракцій виявив тенденцію до значного покращення цих показників під дією препарату нейроксону; нормалізувалися показники церебральної гемодинаміки на мікроциркуляторному рівні, активізувалася система антиоксидантного захисту і нейтралізувалися явища окиснювального стресу, що підтверджувало антиішемічні та антиоксидантні властивості 35 препаратів.

Комплексна терапія гострого ішемічного інсульту з використання з 10-дня від початку захворювання нейроксону має важливе значення для підвищення ефективності лікування хворих на ішемічний інсульт та відновлює у них втрачені неврологічні функції.

Таким чином, отримані результати лікування дозволяють рекомендувати запропонований 40 спосіб для широкого впровадження у практику охорони здоров'я.

Джерела інформації:

1. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Ибрагимова Е.А., Скорый А.Ю., Кафедра неврологии и нейрохирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Городская 45 клиническая больница № 7. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. Международный неврологический журнал 3 (33) 2010 / Оригинальные исследования /Original Researches/

2. Деклараційний патент на корисну модель № 41937 А61 Р9/10 від 10.06.2009, бюл. № 11. Спосіб лікування ішемічного інсульту.

50 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування гострого ішемічного інсульту, що включає застосування лікарських препаратів, який **відрізняється** тим, що на тлі традиційної базисної терапії з 10-го дня призначають нейроксон - розчин для ін'єкцій по 1000 мг, розвівши його в 200 мл ізотонічного розчину хлориду 55 натрію у вигляді внутрішньовенних краплинних ін'єкцій впродовж 10 днів щоденно.

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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