



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004111044/15, 12.04.2004

(24) Дата начала действия патента: 12.04.2004

(45) Опубликовано: 27.12.2005 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ГОРБАЧЕВА Ф.Е. и др. Патогенетическая терапия геморрагического инсульта. Вестник практической невролог., 1995, №1, с.65-69. RU 2137472 C1, 20.09.1999. RU 2134107 C1, 10.08.1999. US 4792564 A, 20.12.1988. CA 2466701 A, 22.05.2003. WO 9717074 A1, 28.10.1999.

Адрес для переписки:

690022, г.Владивосток, пр-кт 100 лет
Владивостока, 159, Тихоокеанский институт
биоорганической химии ДВО РАН, патентный
отдел, Н.И. Стадниченко

(72) Автор(ы):

Мищенко Н.П. (RU),
Федореев С.А. (RU),
Стоник В.А. (RU),
Козловская Э.П. (RU),
Гусев Е.И. (RU),
Гусева М.Р. (RU),
Мартынов М.Ю. (RU)

(73) Патентообладатель(ли):

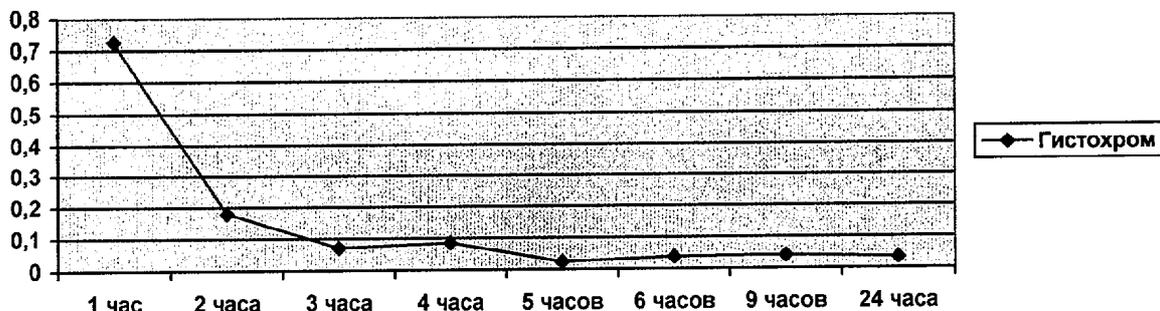
Тихоокеанский институт биоорганической
химии Дальневосточного отделения Российской
Академии Наук (RU),
Российский государственный медицинский
университет (RU)

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

(57) Реферат:

Настоящая группа изобретений относится к медицине, в частности к неврологии, и касается препаратов и способов лечения такого частого и тяжелого заболевания, как геморрагический инсульт. В качестве препарата для лечения геморрагического инсульта пациенту вводят ежедневно на протяжении пяти дней 5 мл 1%

раствора гистохрома. Первое введение гистохрома осуществляют внутривенно медленно струйно, а последующие - внутривенно капельно. Изобретение расширяет арсенал лекарственных препаратов для лечения геморрагического инсульта и его последствий. Препарат отличается высокой эффективностью и не обладает побочными эффектами. 2 н.п. ф-лы, 5 табл., 4 ил.



фиг. 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2004111044/15, 12.04.2004**

(24) Effective date for property rights: **12.04.2004**

(45) Date of publication: **27.12.2005 Bull. 36**

Mail address:

**690022, g.Vladivostok, pr-kt 100 let
Vladivostoka, 159, Tikhookeanskij institut
bioorganicheskoj khimii DVO RAN, patentnyj
otdel, N.I. Stadnichenko**

(72) Inventor(s):

**Mishchenko N.P. (RU),
Fedoreev S.A. (RU),
Stonik V.A. (RU),
Kozlovskaja Eh.P. (RU),
Gusev E.I. (RU),
Guseva M.R. (RU),
Martynov M.Ju. (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Tikhookeanskij institut bioorganicheskoj
khimii Dal'nevostochnogo otdelenija
Rossiskoj Akademii Nauk (RU),
Rossijkij gosudarstvennyj meditsinskij
universitet (RU)**

(54) **METHOD AND PREPARATION FOR TREATING THE CASES OF HEMORRHAGIC STROKE**

(57) Abstract:

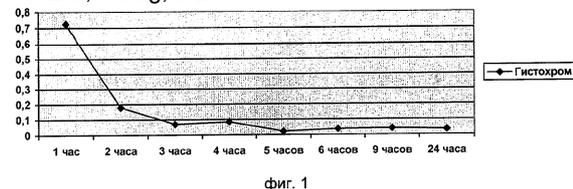
FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves administering preparation like 1% histochrome solution in the amount of 5 ml daily during five days. The first intravenous histochrome injection is carried out slowly. The following ones are intravenously introduced drop-by-drop.

EFFECT: enhanced effectiveness of treatment;

no adverse side effects.

2 cl, 4 dwg, 5 tbl



фиг. 1

Настоящее изобретение относится к медицине, в частности к неврологии, и касается препаратов и способов лечения такого частого и тяжелого заболевания, как геморрагический инсульт.

Известно применение для лечения геморрагического инсульта препарата Апротинин (Гордокс, Контрикал, Трасилол), который обладает антиоксидантным действием и является поливалентным ингибитором протеиназ [1]. Этот препарат показал хороший клинический эффект в экспериментальных и клинических условиях у больных с геморрагическим инсультом. Однако данный препарат может снижать артериальное давление, увеличивать частоту сердечных сокращений, способствует развитию прокоагулянтного состояния, что повышает риск развития ишемических осложнений. Также, в ряде случаев, возможны аллергические реакции, что обуславливает необходимость выполнения кожной пробы на индивидуальную чувствительность перед началом введения препарата. Кроме этого, при применении указанного выше препарата необходим постоянный контроль системы гемостаза.

Известно также, что для лечения больных с геморрагическим инсультом применяется препарат Мексидол (Эмоксипин) - антиоксидантный препарат, уменьшающий проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и нормализующий вязкость крови и агрегацию тромбоцитов, а также повышающий устойчивость ткани головного мозга к гипоксии [2]. Использование этого препарата дает у больных с геморрагическим инсультом хорошие результаты. Для лечения больных с кровоизлияниями в головной мозг применяют 1%-й раствор эмоксипина внутривенно или внутримышечно. При лечении эмоксипином обязателен контроль за свертывающей системой крови.

Наиболее близким по механизму действия и по достигаемому эффекту из известных препаратов к заявляемому является препарат Дицинон (Этамзилат натрия) [3]. Дицинон - антиоксидантный препарат, нормализующий проницаемость сосудистой стенки и улучшающий микроциркуляцию. Гемостатическое действие препарата связано с активирующим влиянием на образование тромбопластина. Нежелательной особенностью действия препарата может быть понижение артериального давления. Способ лечения дициноном включает внутривенное капельное введение препарата в дозе 250 мг 4 раза в день.

Задача изобретения - расширение ассортимента препаратов, используемых при лечении геморрагического инсульта и его последствий, разработка способа лечения геморрагического инсульта гистохромом, повышение эффективности лечения и снижение частоты побочных эффектов.

Указанная задача решена применением гистохрома в качестве препарата для лечения геморрагического инсульта и способом лечения этого тяжелого заболевания.

Препарат гистохром® представляет собой лекарственную форму индивидуального вещества - природного хиноидного пигмента морских беспозвоночных эхинохрома (2,3,5,6,8-пентагидрокси-7-этил-1,4-нафтохинона, номер государственной регистрации Р №002362/01-2003).

Известно применение гистохрома для лечения заболеваний глаз и сердца. С 2000 года 0,02% раствор гистохрома применяется в качестве средства для лечения воспалительных заболеваний сетчатки и роговицы глаз (номер государственной регистрации Р №002363/02-2003) [4], а 1,0% раствор применяется в кардиологии для уменьшения размеров инфаркта миокарда и для профилактики реперфузионного поражения миокарда (номер государственной регистрации Р №002363/01-2003) [5]. Препарат внесен в реестр лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации [6]. Фармакотерапевтическая группа: антиоксидантное средство.

"Гистохром® раствор для внутривенного введения 1%" назначают при остром инфаркте миокарда в сочетании с тромболитическими препаратами для устранения вызываемых ими реперфузионных осложнений. Применение гистохрома показано при стенокардии, ишемической болезни сердца [7, 8].

Показаниями к применению "Гистохром® раствор для инъекций 0,02%" являются:

дистрофические заболевания сетчатки и роговицы; диабетическая ретинопатия сетчатки; кровоизлияния в стекловидное тело, сетчатку, переднюю камеру; дисциркуляторные нарушения в центральной артерии и вене сетчатки [9, 10].

5 Эффективность 1% раствора гистохрома при геморрагическом инсульте впервые изучена в клинике неврологии и нейрохирургии Российского государственного
медицинского университета у 27 больных с кровоизлияниями в головной мозг,
развившимися вследствие артериальной гипертонии.

10 Препарат назначался пациентам ежедневно на протяжении 5-ти дней по 5,0 мл 1% раствора внутривенно. Первое введение проводилось струйно медленно, последующие -
капельно, с частотой около 60 капель в минуту.

15 Эффективность препарата оценивалась сравнением группы, в которой больные получали гистохром, с контрольной группой, где больным назначался дицинон. Характер инсульта установлен на основании магнитно-резонансной или компьютерной томографии (19 и 14 больных соответственно) или поясничного прокола (цереброспинальная жидкость
с примесью крови 24 и 18 больных). Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру инсульта, локализации очага, сопутствующим заболеваниям (таблица 1) и выраженности неврологических нарушений при поступлении (таблица 2).

20 Неврологический статус изучался в динамике на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни заболевания. При анализе двигательных нарушений установлено, что к 28 дню в основной группе было достоверно больше больных с легким гемипарезом по сравнению с контрольной (таблица 3), а также больше больных с легким и умеренным гемипарезом (тенденция к достоверным различиям, $\chi^2=3,06$, 95% ДИ=0,7-13,83, $p=0,089$).

25 Анализ исхода заболевания по шкале Бартель показал, что в основной группе отмечались достоверно более высокие показатели самообслуживания, которые в первую очередь касались самостоятельного питания, возможности личного туалета и независимости в движении (таблица 4). Также наблюдалась тенденция к достоверным различиям по остальным разделам шкалы.

30 Известно, что у больных с мозговым инсультом исход заболевания во многих случаях зависит от присоединения соматических осложнений. При изучении частоты соматических осложнений установлено, что в основной группе реже наблюдались пневмонии (16 случаев в основной и 22 случая в контрольной, $\chi^2=6,91$, $p=0,0086$, $CO=0,60$, 95% ДИ=0,42-0,85) и осложнения со стороны мочеполового тракта (7 случаев и 14 случаев в контрольной группе, $\chi^2=4,25$, $p=0,039$, $CO=0,25$, 95% ДИ=0,06-0,94).

35 Кроме клинического анализа проведенными исследованиями показаны особенности динамики гистохрома в крови (таблица 5 или фиг.1) и проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер в цереброспинальную жидкость. При этом концентрация гистохрома в цереброспинальной жидкости составила 5,7-11,8% от содержания в крови.

Изобретение также поясняется на следующих конкретных примерах:

40 Пример 1. Больная Чумичкина И.К., 70 лет, история болезни №3359, поступила в клинику неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета 7 февраля 2003 года с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в правом полушарии головного мозга. Из анамнеза известно, что заболела 7 февраля 2003 года, когда внезапно появились головная боль и слабость в левых конечностях. Госпитализирована в клинику неврологии
45 и нейрохирургии РГМУ и вечером того же дня в связи с нарастающими расстройствами сознания и очаговыми симптомами из неврологического отделения переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При осмотре в день заболевания в неврологическом статусе определялись отсутствие расстройств сознания, умеренная ригидность мышц шеи, глубокий левосторонний гемипарез (до 1,5 баллов).

50 В ОРИТ диагноз подтвержден поясничным проколом (получена цереброспинальная жидкость, окрашенная кровью) и магнитно-резонансной томографией головного мозга (фиг.2).

Согласно результатам МРТ исследования максимальные размеры гематомы составили

7,0×4,5×4,0 см, по ее периферии отмечался выраженный отек. Также по данным магнитно-резонансной томографии выявлена дислокация срединных структур справа налево на 7 мм с выраженной компрессией правого бокового желудочка (задний рог не визуализируется).

Со второго дня заболевания начата терапия гистохромом в суточной дозе 5,0 мл 1,0% раствора. В первый день препарат вводился внутривенно струйно на 100,0 мл физиологического раствора; на 2-5 сутки заболевания лечение продолжено в указанной выше дозе, которая уже вводилась на 200,0 мл физиологического раствора внутривенно капельно с частотой около 60 капель в минуту.

Методом ВЭЖХ проведено исследование концентрации гистохрома в крови и в цереброспинальной жидкости больной через 24 часа после его 1-го введения. Установлено наличие гистохрома в крови в концентрации 9,8 мкг/мл через 24 часа после его первого введения и в цереброспинальной жидкости в концентрации 0,22 мкг/мл.

На 13-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии переведена в неврологическое отделение для продолжения восстановительного лечения. Выписана 7 марта 2003 года со значительным улучшением.

Пример 2. Больной Наиров Ш.П., 34 лет, история болезни №30492, находился в клинике неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета с 16 декабря 2002 года по 17 января 2003 года с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в обоих полушариях головного мозга с прорывом крови в желудочковую систему. При поступлении по тяжести состояния направлен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Из анамнеза известно, что заболел 14 декабря, когда перестал понимать обращенную речь и вступать в контакт. В неврологическом статусе при поступлении отмечались нарушения сознания до уровня оглушения - сопора, менингеальный синдром в виде ригидности мышц шеи, двухстороннего скулового симптома Бехтерева, правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 3 баллов в руке и до 2,5-2,0 баллов в ноге. Больной консультирован нейрохирургом: оперативное лечение не показано из-за тяжести состояния. Диагноз подтвержден поясничным проколом (получена цереброспинальная жидкость, окрашенная кровью) и магнитно-резонансной и компьютерной томографией (фиг.3). Максимальные размеры кровоизлияния в левом полушарии составили 7,0×5,0×4,5 см, в правом полушарии - 3×4×4,5 см. По периферии кровоизлияний - выраженный отек. Желудочковая система смещена вправо, левый желудочек умеренно сдавлен, он же и третий желудочек заполнены кровью. Отсутствует четкая визуализация средней мозговой артерии слева, вероятнее всего из-за компрессии кровоизлиянием.

С первого дня пребывания в клинике начата терапия гистохромом в дозе 5,0 мл 1,0%-ного раствора. Препарат вводился по схеме, аналогичной в примере №1.

На 9-й день заболевания в связи с улучшением состояния переведен в неврологическое отделение, где продолжалось восстановительное лечение. Выписан 17 января 2003 года со значительным улучшением: регрессировали изменения сознания, менингеальный синдром и нарушения речи, практически полностью восстановился объем активных движений и сила в правых конечностях.

Пример 3. Больная Демьяненко Р.Л., 62 лет, история болезни №1196, находилась в клинике неврологии и нейрохирургии Российского государственного медицинского университета с 15 января по 28 февраля 2003 года с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу в правом полушарии головного мозга. При поступлении в связи с тяжестью состояния госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Из анамнеза известно, что заболела 15 января, когда на фоне повышения артериального давления до 240/130 мм рт.ст. нарушилась речь и ослабели левые конечности. В неврологическом статусе при поступлении отмечались вялость и сонливость, менингеальный синдром в виде ригидности мышц шеи, скулового симптома Бехтерева справа и симптома Кернига слева, центральный парез лицевого и подъязычного нервов слева, левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 3 баллов в руке и до 4,0 баллов в ноге. Диагноз подтвержден магнитно-

резонансной томографией (фиг.4): кровоизлияние в лобно-височных отделах правого полушария размерами 3,4×3,7×2,8 см с зоной перифокального отека. Срединные структуры мозга смещены влево на 4-5 мм. Передний и задний рога и тело правого бокового желудочка значительно сдавлены.

5 С третьего дня пребывания в клинике начата терапия гистохромом в дозе 5,0 мл 1,0% раствора. Препарат вводился по схеме, аналогичной в примере №1. При повторной магнитно-резонансной томографии от 07 февраля 2003 года отмечается уменьшение перифокального отека и дислокации до 2-3 мм.

10 На 23-й день заболевания в связи с улучшением состояния больная переведена в неврологическое отделение, где продолжалось восстановительное лечение. Самостоятельно передвигается по палате. Выписана 28 февраля 2003 года со значительным улучшением: регрессировали менингеальный синдром и нарушения речи, практически полностью восстановился объем активных движений в левых конечностях, сила в них выросла до 4,5 баллов.

15 Как видно из приведенных выше примеров, предложенный способ лечения отличается тем, что ориентирован не только на лечение острейшей стадии инсульта, но и на уменьшение выраженности остаточных явлений в отдаленном периоде. Это позволяет сократить срок пребывания на койке и достичь более выраженного регресса неврологической симптоматики и максимально полной профессиональной и социальной реабилитации. Этот факт установлен нами впервые при сопоставлении результатов

20 лечения больных заявленным препаратом и больных, пролеченных обычным способом (таблицы 3 и 4). Ранее гистохром использовался исключительно в офтальмологии и кардиологии, и для применения его в неврологии было необходимо провести исследования, включавшие магнитно-резонансную или компьютерную томографии

25 головного мозга, изучение системы гемостаза, определить концентрацию его в крови и проникновение через гематоэнцефалический барьер. Наблюдение за репрезентативной группой больных, сопоставление ее с группой, получавшей традиционное лечение, и выполненные дополнительные исследования позволили выявить преимущества препарата по сравнению с ранее применяемыми средствами. Эти преимущества выразились в более

30 полном и быстром восстановлении нарушенных функций, в первую очередь двигательных расстройств, и статистически достоверно отличались от группы сравнения (таблицы 3 и 4).

Клинические испытания препарата в дозе 1,0% - 5,0 мл вводимого внутривенно струйно и капельно не выявили ни в одном случае побочных эффектов. Противопоказаний к применению препарата не установлено. Применение препарата безопасно, и он

35 представлен в действующем реестре лекарственных средств, разрешенных к применению в Российской Федерации, в виде 0,02%-го и 1,0%-го растворов для внутримышечно, внутривенного и ретроорбитального введения. Так как клинические испытания показали его высокую эффективность по сравнению с приведенными выше препаратами, очевидна целесообразность применения гистохрома при геморрагическом инсульте в первые часы и

40 дни заболевания для снижения летальности, уменьшения частоты соматических осложнений и выраженности последствий перенесенного инсульта.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Исследуемые показатели	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p)
Пол (м/ж)	15/12	12/12	0,90
Возраст(лет)	63,8±9,3	65,3±11,7	0,71
Степень артериальной гипертензии (2/3)	12/8	7/3	0,89
Продолжительность АГ(лет)	11,9±5,7	13,4±8,9	0,58
Локализация инсульта правое/левое полушарие	14/14*	14/10	0,69
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания в том числе	16	15	0,95
инфаркт миокарда	7	6	0,81
нарушения ритма	5	8	0,37

где АГ - артериальная гипертензия

Таблица 2

Неврологические нарушения в основной и контрольной группах при поступлении			
Исследуемые показатели	Основная группа (27 человек)	Контрольная группа (24 человека)	P
Уровень сознания			
Не измененный	6	6	0,92
Оглушение	13	12	0,88
Сопор	4	4	0,83
Кома	4	2	0,77
Менингеальный синдром	25	23	0,92
Двигательные нарушения в том числе:	27	24	
гемиплегия	8	7	0,78
глубокий гемипарез	9	10	0,75
умеренный гемипарез	9	8	0,76
легкий гемипарез	1		0,95

15

Неврологические нарушения в основной и контрольной группах на 28-й день заболевания			
Исследуемые показатели	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p)
Изменения сознания	-	-	-
Менингеальный синдром	-	-	-
Двигательные нарушения в том числе:	21	20	0,88
гемиплегия	1	4	0,61
глубокий гемипарез	5	7	0,66
умеренный гемипарез	9	8	0,84
легкий гемипарез	6	1	0,047

20

Неврологические нарушения по шкале Бартель в основной и в контрольной группах			
Исследуемые показатели	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p)
1	2	3	4
Питание			
Независимо	13	4	0,016
С помощью	8	16	
Ванна			
Независимо	5	1	0,21
С помощью	16	19	
Личный туалет			
Независимо	12	3	0,013
С помощью	9	17	
Одевание			
Независимо	5	1	0,21
С помощью	16	19	
Пользование туалетом			
Независимо	16	7	0,019
С помощью	5	13	
Контроль тазовых функций			
Всегда	19	14	0,21
Не всегда	2	6	

25

30

35

40

45

50

Продолжение таблицы 4			
1	2	3	4
Переход со стула на кровать			
Независимо	13	5	0,053
С минимальной помощью	4	6	
С помощью	4	9	
Передвижение 45 метров			
Независимо	12	4	0,051
С помощью	6	11	
В инвалидной коляске	3	5	
Подъем по лестнице			
Независимо	11	5	0,11

Динамика концентрации гистохрома в крови

Время после введения 5 мл 1,0% р-ра гистохрома	Объем образца, мл	Количество эхинохрома и тетракетона в образце	Концентрация гистохрома в мкг/мл в физиологических жидкостях
1 час	0,8	0,116	0,725
2 часа	0,5	0,018	0,18
3 часа	1,5	0,021	0,070
4 часа	1,5	0,025	0,085
5 часов	1,5	0,007	0,023
6 часов	1,5	0,011	0,037
9 часов	1,2	0,040	0,041
24 часа	1,0	0,022	0,035

Литература

1. Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М., Крутик З.И. К вопросу о тактике ведения геморрагического инсульта. Вестник практической неврологии 1995 №1 с. - 65-69.

2. Якимова Т.В. Влияние антиоксидантов на кровоснабжение и энергетический обмен головного мозга в условиях внутримозгового кровоизлияния. Автореферат дис. к.м.н. Томск 1990.

3. Горбачева Ф.Е., Поняев М.Н. Патогенетическая терапия геморрагического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 1990, том 90, №7 с.19-21,

4. Патент РФ 2134107 А 61 К 31/05, 1999.

5. Патент РФ 2137472, А 61 К 31/05, 1999.

6. Большая Российская энциклопедия лекарственных средств, Москва, 2001, "Ремедиум", том 2, с.171

7. Закирова А.Н., Лебедев А.В., Кухарчук В.В., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Антиоксидант гистохром: влияние на перекисное окисление липидов и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией. Терапевтический архив. 1996. №8. С.12-14.

8. Закирова А.Н., Иванова М.В., Голубятников В.Б., Мищенко Н.П., Кольцова Е.А., Федореев С.А., Красновид Н.И., Лебедев А.В. Фармакокинетика и клиническая эффективность гистохрома у больных острым инфарктом миокарда. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. Т.60. №6. С.21-24.

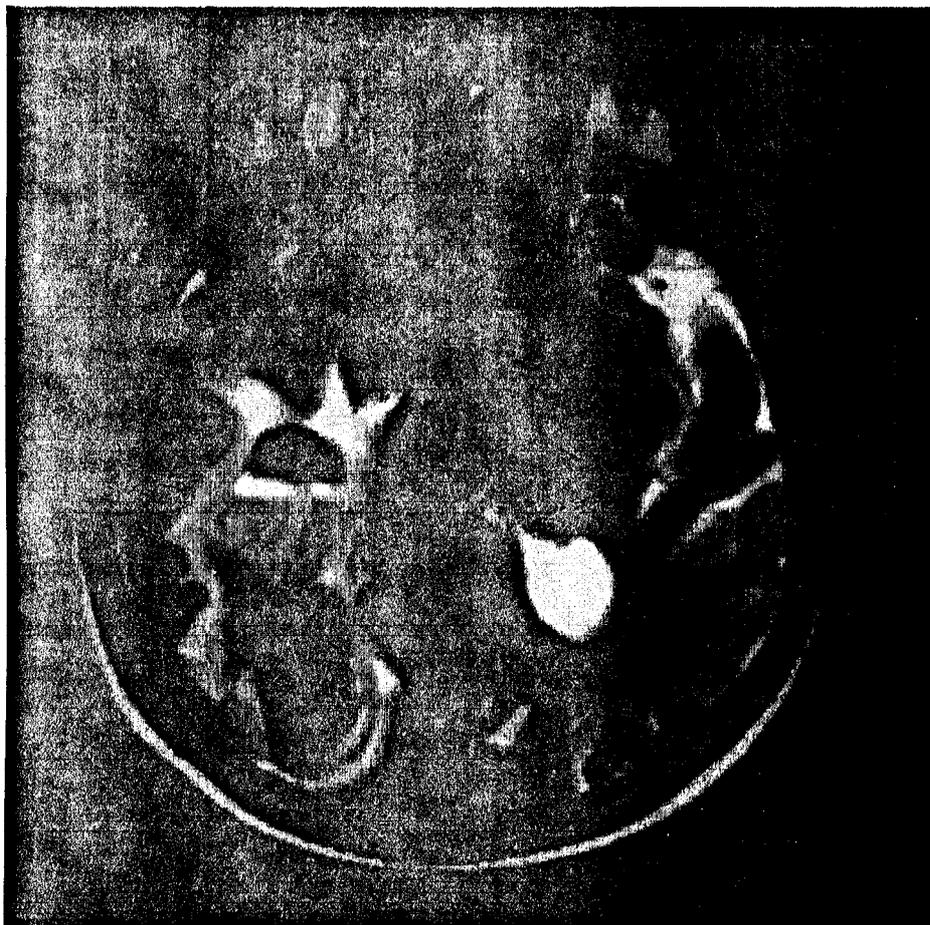
9. Полунин Г.С., Макаров И.А., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Новый антиоксидантный препарат Гистохром при лечении гемофтальмов различной этиологии. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2002. Т.2(2). С.53-56.

10. Гусева М.Р., Дубовская Л.А., Чиненов И.М., Котяшева Г.И., Горбунова Е.Д., Мищенко Н.П., Федореев С.А. Комплексное лечение внутриглазных кровоизлияний с применением антиоксидантного препарата Гистохром у детей. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003. Т.3(1) С.70-77.

Формула изобретения

1. Применение гистохрома в качестве препарата для лечения геморрагического инсульта.

2. Способ лечения геморрагического инсульта, включающий внутривенное введение пациенту терапевтического препарата, отличающийся тем, что в качестве терапевтического препарата вводят в дозе 5 мл 1%-ный раствор гистохрома ежедневно на протяжении 5 дней, при этом первое введение гистохрома осуществляют медленно струйно, а последующие - капельно.



фиг. 2



Фиг. 3



фиг. 4