РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 571 282** (13) **C1**

(51) МПК
*A61K 38/20* (2006.01)
*A61P 25/28* (2006.01)

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2014120624/15, 22.05.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
**22.05.2014**

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: **22.05.2014**

(45) Опубликовано: **20.12.2015** Бюл. № **35**

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **RU 2268064 C1 20.01.2006. RU 2004129591 A 20.09.2005. DE 102004013294 A1 23.02.2006. СУПРУН Э.В. и др. "Коррекция антагонистом рецептора интерлейкина-1 неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальном ишемическом инсульте". Українськиий вісник психоневрології 2010, т.18, вып.2(63), стр.39-43, найдено 03.03.2015, найдено из интернет:** (см. прод.)

Адрес для переписки:
**193313, Санкт-Петербург, ул. Подвойского, 14, к. 1, кв. 741, Кузнецову В.А.**

(72) Автор(ы):
**ИЩЕНКО Александр Митрофанович (RU),**
**СИМБИРЦЕВ Андрей Семенович (RU),**
**АНТИПОВА Татьяна Олеговна (RU),**
**ПОЛОЦКИЙ Александр Евгеньевич (RU),**
**ЖАХОВ Александр Владимирович (RU),**
**ПИГАРЕВА Наталья Васильевна (RU),**
**ШЕВЦОВ Максим Алексеевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):
**Федеральное государственное унитарное предприятие "Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов" Федерального медико-биологического агентства (RU)**

RU 2571282 C1

## (54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и касается лечения инсульта. На фоне базисной и дифференцированной терапии дополнительно вводят антагонист рецептора интерлейкина-1 - ралейкин в дозе 15-25 мг на килограмм массы тел. Способ обеспечивает эффективное восстановление нарушений, возникших в результате инсульта, а также снижает возможность развития инфекционных осложнений и отека мозга за счет повышения иммунного статуса организма. 2 табл., 2 пр.

(56) (продолжение):
**uvnpn.com.ua>upload/iblock/a5e/..PDF. БУХТИЯРОВА И.П. и др. "Влияние ралейкина на выживаемость животных и липидный обмен в условиях аллоксанового диабета у крыс". Научные ведомости Белгородского государственного университета, 2014, N11-1(182), т.26, реферат, найдено 03.03.2015, найдено из Интернет: http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-raleykina-na-vyzhivaemost-zhivotnyh-i-lipidn. YOUN YA et al. "Serial examination of serum IL-8, IL-10 and IL-1Ra levels is significant in neonatal seizures induces by hypoxic-ischaemic encephalopathy". Scand J Immunol 2012 Sep;76(3):286-93, реферат, найдено 03.03.2015, найдено из PubMed PMID:22537067.**

RU 2571282 C1

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 571 282** (13) **C1**

(51) Int. Cl.
*A61K 38/20* (2006.01)
*A61P 25/28* (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2014120624/15, 22.05.2014**

(24) Effective date for property rights:
**22.05.2014**

Priority:
(22) Date of filing: **22.05.2014**

(45) Date of publication: **20.12.2015** Bull. № **35**

Mail address:
**193313, Sankt-Peterburg, ul. Podvojskogo, 14, k. 1, kv. 741, Kuznetsovu V.A.**

(72) Inventor(s):
**IShchENKO Aleksandr Mitrofanovich (RU), SIMBIRTsEV Andrej Semenovich (RU), ANTIPOVA Tat'jana Olegovna (RU), POLOTsKIJ Aleksandr Evgen'evich (RU), ZhAKhOV Aleksandr Vladimirovich (RU), PIGAREVA Natal'ja Vasil'evna (RU), ShEVTsOV Maksim Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):
**Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe predprijatie "Gosudarstvennyj nauchno-issledovatel'skij institut osobo chistykh biopreparatov" Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva (RU)**

## (54) METHOD FOR STROKE TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: antagonist of interleukin-1 receptor - raleykin is additionally introduced in dose 15-25 mg per kilogram of body weight at the background of basic and differentiated therapy.

EFFECT: effective recovery of disorders, resulting from stroke, and reduction of possibility of development of infectious complications and brain oedema due to increase of organism's immune status.

2 tbl, 2 ex

RU 2571282 C1

RU 2571282 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к неврологии, и предназначено для лечения цереброваскулярных заболеваний, в частности инсультов.

Проблема острого нарушения мозгового кровообращения - одна из главных проблем современной неврологии. В настоящее время смертность от цереброваскулярных заболеваний занимает 2-е место, уступая лишь смертности от заболеваний сердца, при этом заболеваемость ими составляет не менее 400 случаев на 100000 населения в год. По данным Б.С. Виленского [Виленский Б.С. Инсульт. - СПб.: Мед. информ. агентство. - 1995. - 287 с.], в крупных городах Российской Федерации ежегодная заболеваемость инсультами достигает 2,5-3 на 1000 населения. В последние годы наблюдается тенденция к омоложению инсульта. Люди моложе 45 лет составляют от 5 до 15,8% больных ОНМК (Неретин В.Я. Реабилитация больных с цереброкардиальными нарушениями // М.: Медицина, - 1986. - с. 7-26). Среди всех острых нарушений мозгового кровообращения ишемический инсульт встречается в 79-82% случаев. По данным Ч.П. Ворлоу с соавт. [Инсульт: Практическое руководство для ведения больных / Ч.П. Ворлоу, М.С. Деннис, Ж. ван Гейн и др.; пер. с англ. А.В. Борисова и др.; под ред. А.А. Скоромца и В.А. Сорокоумова. - СПб.: Политехника, 1998. - 629 с.] заболеваемость ишемическим инсультом в России практически по всем возрастным группам в 1,5-4 раза выше, чем в других странах Европы, США, Австралии. Летальность в группе больных с этим заболеванием высока: 8-30% (Bogousslavsky J. On behalf of the European Stroke Iniciative. Stroke Prevention by the practitioner/ Cerebrovasc Dis 1999; 9: Suppi 4:1 - 68.). Экономический ущерб, наносимый инсультами, огромен. Только на медицинское обслуживание больных инсультами в промышленно развитых странах расходуется до 4-6% средств, находящихся в системах здравоохранения (Argentine C., Prencipe M. The burden of stroke: a need for prevention, In: Prevention of Ischemic Stroke. Eds. C. Fieschi, M. Fisher. London: Martin Dunitz 2000; 1-5). Особую важность имеет эффективное лечение в острейший период ишемического инсульта, т.е. первые 5 суток от момента развития заболевания (Тусев Е.И, Скворцова В.И, Чекнева Н.С., Журавлева Е.Ю., Яковлева Е.В. Лечение острого мозгового инсульта. - М., 1997. - С. 5). Как правило, для лечения инсультов используют комплексную терапию, включающую базисную интенсивную терапию и дифференцированную терапию. Базисная терапия проводится сразу после поступления больного в стационар и не зависит от характера инсульта. Она включает мероприятия, направленные на нормализацию функции внешнего дыхания и оксигенации, поддержание системной гемодинамики, контроль и регуляцию гемостаза, борьбу с отеком головного мозга, профилактику и лечение инфекционных осложнений. Мероприятия по профилактике инфекционных осложнений включают: дыхательные упражнения, санацию верхних дыхательных путей, физические упражнения, массаж, повороты больного каждые два часа, организацию адекватного питания, в некоторых случаях применение антибактериальных средств. Дифференцированная терапия применяется только после установления характера инсульта, подтвержденного методами нейровиазуализации. При ишемическом инсульте она включает: тромболитики, антиагреганты, антикоагулянты, вазоактивные препараты, гипотензивные препараты и гемодилюцию, кроме того, дифференцированная терапия зависит от патогенетического подтипа ишемического инсульта. Пациентам с геморрагическим инсультом наряду с хирургическим лечением назначают нейропротекторы, противоотечную терапию, гипотензивные препараты и препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки [Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения: Методические указания. - М.: Интермедика, 2002. - 256 с.].

Известны способы лечения острого ишемического инсульта, включающие наряду с традиционной терапией введение метаболического препарата - глицина в течение первых пяти дней заболевания сублингвально в таблетках по 1,0 один раз в день [RU 2082398, 1997] или ноотропного препарата гептапептида MeT-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro путем введения его 4-6% водного раствора интерназинально по 1-4 капли в каждый носовой проход 1-4 раза в сутки [RU 2124365, 1999].

Недостатком вышеуказаных способов лечения церебральных инсультов является ограниченный спектр действия предлагаемых препаратов, которые используются дополнительно к традиционной комплексной терапии и направлены на устранение тех или иных нарушений, возникших в организме человека в результате нарушения острого мозгового кровообращения. В частности, они не оказывают существенного влияния на устранение иммунных нарушений и профилактику вторичных гнойно-септических осложнений, которые часто являются причиной смертельного исхода. Так, в остром периоде инсульта пневмонии развиваются почти у 85% больных, при ишемическом инсульте пневмония развивается в среднем в 58% случаев, у перенесших паренхиматозное кровоизлияние - в среднем в 34% случаев, а у больных с субарахноидальным кровоизлиянием - в 58% случаях [RU 2268064, 2006].

Наиболее близким по технической сущности к заявляемому изобретению является способ лечения церебрального инсульта [RU 2268064, 2006] комплексной терапией, включающий базисную интенсивную терапию, которую проводят до определения типа инсульта, и дифференцированную терапию, которую проводят после определения типа инсульта, при котором на 4-5 день инсульта в лечебный комплекс включают цитокин-рекомбинантный интерлейкин-2 ронколейкин, который в виде инъекций курсом 1-3 инъекции через два-три дня.

Недостатком данного способа является недостаточная эффективность, а также ограниченная сфера воздействия, в частности отсутствие воздействия на возникновение и лечение отека мозга.

Задачей, решаемой авторами, являлось повышение эффективности лечения инсультов, в частности восстановление нарушений, возникших в результате острого мозгового кровообращения, снижение возможности осложнений, таких как инфекционные заболевания и отек мозга.

Технический результат достигался за счет введения в схему лечения в рамках комплексной терапии, включающей базисную и дифференцированную терапию, введение в организм больного в качестве цитокина антагониста рецептора интерлейкина-1-бета в дозе 15-25 мг на килограмм массы тел.

В качестве антагониста рецептора интерлейкина-1 использовался препарат РАЛЕЙКИН, выпускаемый ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России. Препарат используется, как правило, подкожно, хотя возможно его введение в организм и иными методами, например, интраназально с использованием аэрозольной формы антагониста. Введение препарата целесообразно вводить с начала заболевания ежедневно вплоть до завершения острой фазы заболевания. Однако возможно использование препарата на более поздних стадиях с целью профилактики осложнений.

Ранее было показано, что антагонист рецептора интерлейкина-1 (АР-1) [Cannon J.H. et all., J.Infect. Dis., 1990, 161, 79] Ар-1 действует как чистый антагонист, блокируя связи молекулами IL-1 (как IL-1-альфа, так и IL-1-бета) и рецептором, что позволяет обеспечить реальный контроль за всей системой IL-1 в организме АР-1, практически не имеет агонистической активности и перспективен для использования в фармацевтических композициях, действенных против патологий, которые требуют

ингибирования IL-1, например при септическом шоке, ревматоидном артрите, инсулинзависимом диабете, некоторых разновидностях лейкемии и т.д. [RU 2193064, 2002; Donarello C.A., Adv. Pharmacol., 1994, 25, p.1]. Результаты испытаний препарата АР-1 - "РАЛЕЙКИН" на добровольцах выявили хорошую переносимость, отсутствие токсических реакций на его введение.

Сущность и преимущества заявляемого препарата иллюстрируются примерами.

Пример 1. Испытания препарата ралейкин проводили на 50 крысах-самцах весом 350±50 г, которым была проведена окклюзия средней мозговой артерии (МСАо). Ралейкин вводился 15 крысам в дозе 15 и 15 в дозе 25 мг/кг во время окклюзии в правую часть головы, а также через 3 и 8 дней после нее. 20 крыс составили контрольную группу. Крысы подвергались 90 мин МСАо, затем через 1 сутки, 7 и 14 суток группы по 10 крыс из них были умерщвлены, а их мозги удалены и заморожены, а затем коронковая часть была отсканирована в цифровом виде с использованием программы ImageJ и была рассчитана степень повреждения. Результаты исследований приведены в таблице 1.

Таблица 1. Влияние препарата Ралейкин на степень поражения мозга после МСАо у крыс

| Доза препарата АР-1 | Степень поражения мозга, % | | |
|---|---|---|---|
| | Через 1 сутки | Через 7 суток | Через 14 суток |
| Контроль | 44±5 | 52±8 | 40±5 |
| АР-1 15 мг/кг | 14±5 | 16±5* | 8±2* |
| АР-1 25 мг/кг | 12±5 | 12±5 | 6±4 |

Проведенные эксперименты показали что использование ралейкина исключает развитие объема кровоизлияния после 24 часов после МСАо и остается таким же в течение по крайней мере 1-2 недель.

Пример 2. Эффективность лечения была проверена на добровольцах - больных с острым церебральным инсультом. В исследование были включены 70 взрослых пациентов, госпитализированных по поводу инсульта. 50 человек получали традиционное лечение, 10 человек получали лечение с использованием ронколейкина, 10 человек получали лечение с использованием ралейкина (доза 20 мг/кг, ежедневно в течение 10 дней). Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 Сравнительная оценка эффективности результатов лечения с использованием разных способов лечения

| Осложнения и летальность | Традиционное лечение | | Лечение с ронколейкином | | Лечение с Ралекином | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | п | % | п | % | п | % |
| Нозокомиальные инфекции | 35 | 70 | 3* | 30 | 1* | 10 |
| Пневмонии | 15 | 30 | 2* | 20 | 2» | 20 |
| Отек мозга | 7 | 14 | 2 | 20 | 0* | 0 |
| Летальность | 12 | 24 | 2* | 20 | 0* | 0 |

Полученные результаты показали хорошую перспективность применения препарата

АР-1 для лечения инсультов.

## Формула изобретения

Способ базисной терапии инсульта, включающий базисную и дифференцированную терапию, а также введение в организм больного цитокина, отличающийся тем, что в качестве цитокина вводят подкожно антагонист рецептора интерлейкина-1 - препарат Ралейкин в дозе 15-25 мг на килограмм массы тела.