



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015138670, 10.09.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.09.2015

Дата регистрации:
21.02.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.09.2015

(45) Опубликовано: 21.02.2017 Бюл. № 6

Адрес для переписки:
454084, г. Челябинск, а/я 8343, Лукиной Н.М.

(72) Автор(ы):

Алехин Дмитрий Иванович (RU),
Евсеева Юлия Дмитриевна (RU),
Кокоришвили Манана Арчеловна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Южно-Уральский государственный
медицинский университет" министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2519228 C1 10.06.2014.

RU189790 C1 27.09.2002. FR 2937550 A1
30.04.2010. ШЕСТАКОВА М.В. и др.
"Применение цитиколина при операциях
реконструкции сонных артерий для
профилактики реперфузионных осложнений
и ухудшения когнитивных функций у
пациентов группы риска". Неврологический
журнал, 2014, N2, с.47-52. ABUDUNAIBI M.
et al. "Myocardial (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ НА ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДАХ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии и касается профилактики реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах. Для этого вводят раствор эуфиллина 2,4% при соотношении 10 мл эуфиллина на 200 мл физраствора. Введение лекарственного препарата начинают за 5 минут до снятия зажима с общей сонной артерии и восстановления

кровотока по эндартерэктомированной сонной артерии и продолжают в течение еще 25 минут после снятия зажима с общей сонной артерии. Такой режим введения эуфиллина обеспечивает эффективное предупреждение ишемии головного мозга и реперфузионных осложнений при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах. 3 пр.

(56) (продолжение):

protective effects of Munziq in myocardial ischemia-reperfusion injury rats with abnormal savda syndrom". Genet Mol Res 2015 Apr 15;14(2):3426-35.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 611 357**⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2015138670, 10.09.2015

(24) Effective date for property rights:
10.09.2015

Registration date:
21.02.2017

Priority:

(22) Date of filing: 10.09.2015

(45) Date of publication: 21.02.2017 Bull. № 6

Mail address:

454084, g. Chelyabinsk, a/ya 8343, Lukinoj N.M.

(72) Inventor(s):

**Alekhin Dmitrij Ivanovich (RU),
Evseveva Yuliya Dmitrievna (RU),
Kokorishvili Manana Archelovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Gosudarstvennoe byudzhethnoe obrazovatelnoe
uchrezhdenie vysshego professionalnogo
obrazovaniya "Yuzhno-Uralskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) **METHOD FOR REPERFUSION SYNDROME PREVENTION DIRONG RECONSTRUCTIVE SURGERY ON PRECEREBRAL BLOOD VESSELS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to surgery and concerns prevention of reperfusion syndrome during reconstructive surgery on precerebral vessels. To do this, an 2.4% aminophylline solution was introduced at a ratio of 10 ml of aminophylline to 200 ml of saline. Medicament injection begins 5 minutes prior to removal of the clamp from the common carotid artery and blood flow restoration in the carotid artery

under endarterectomy, and is continued for another 25 minutes after removal of the clamp from the common carotid artery.

EFFECT: method of aminophylline injection provides effective prevention of cerebral ischemia and reperfusion complications during reconstructive surgery on precerebral vessels.

3 ex

RU 2 611 357 C 1

RU 2 611 357 C 1

Изобретение относится к медицине, а именно к сосудистой хирургии, и может найти широкое применение для профилактики реперфузионных осложнений при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах.

5 Каротидная эндартерэктомия на сегодняшний день является одной из наиболее часто выполняемых сосудистых реконструкций. Это обусловлено не только большой частотой поражения бифуркации сонной артерии, составляющей 65-70% всех окклюдующих поражений ветвей дуги аорты, но и высокой эффективностью этой операции в коррекции мозгового кровотока, предотвращении прогрессирования циркуляторных расстройств и развития острых нарушений мозгового кровообращения.

10 В литературе имеются сведения о том, что длительная артериальная гипоксемия во время выключения кровотока по несущему сосуду на фоне имеющегося исходного нарушения кровоснабжения головного мозга приводит к значительным изменениям центральной нервной системы. Неудача хирургического вмешательства в целом и развитие осложнений, связанных с первоначально резким снижением, а затем с резким
15 увеличением притока артериальной крови к мозгу и неготовностью венозного русла к такому увеличению кровотока определяется каскадом происходящих патофизиологических изменений. Одним из подходов, направленных на снижение риска развития церебральной реперфузии в интраоперационном периоде, является использование фармакологической защиты головного мозга. Однако до настоящего
20 времени нет единого мнения о преимуществах тех или иных методов защиты мозга, тем более что арсенал таковых крайне ограничен.

Известен способ защиты мозга, принцип которого заключается в интраоперационном парентеральном введении пациенту раствора натрия оксибутирата. Натрия оксибутират является препаратом со снотворными свойствами, потенцирующим эффект
25 наркотических агентов и практически не оказывающим токсического действия ввиду химического сходства с естественным метаболитом мозговой ткани - гамма-аминомасляной кислотой, которая является тормозным медиатором ЦНС. Он обладает свойствами антигипоксанта, способствуя повышению устойчивости мозга к гипоксии и другим вредным воздействиям за счет предупреждения нарушения функции
30 ферментных систем и повышения использования глюкозы (Бунятян А.А. Руководство по анестезиологии / М.: Медицина, 1994, с. 207-210).

Однако это лекарственное средство относится к группе барбитуратов и применяется только при интубационном или внутривенном наркозе, т.е. при выключенном сознании пациента.

35 Известен способ защиты головного мозга при операциях на сонных артериях, заключающийся во введении лекарственного препарата в общую сонную артерию на стороне реконструкции, за 10 минут до окклюзии сонных артерий, при этом в качестве лекарственного препарата используют раствор никотинамида из расчета дозы никотинамида 2,0 мг/кг веса больного (см. патент RU №2279878, М кл. А61К 31/455;
40 А61Р 9/10, опубл. 20.07.2006 г.).

По мнению авторов известного способа, данная методика фармакологической защиты головного мозга позволяет значительно замедлить процессы свободно-радикального окисления в мозговой ткани, улучшить состояние мозгового кровотока на этапе окклюзии сонных артерий при выполнении каротидной эндартерэктомии.

45 Технический результат, достигаемый при использовании известного метода - возможность проведения операции под местной анестезией в случаях, когда врачу необходим словесный контакт с оперируемым больным, или тех или иных противопоказаний к проведению общей анестезии.

Однако использование никотинамида имеет противопоказания к его применению, в частности при гиперчувствительности к препарату, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки (в период обострения). С осторожностью нужно использовать данный препарат при геморрагии, глаукоме, сахарной диабете, артериальной гипотензии.

5 Известен способ предупреждения ишемии головного мозга при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах, выбранный в качестве ближайшего аналога, заключающийся во внутривенном введении лекарственного препарата цитиколина (цераксона), осуществляемом как до окклюзии сонных артерий и дополнительно после окклюзии сонных артерий, начиная со вторых суток после операции, при этом введение
10 данного препарата после окклюзии продолжают в течение 5-8 суток ежедневно 1 раз в день, причем количество лекарственного препарата цитиколина (цераксона), вводимого до окклюзии сонных артерий, составляет 2000 мг, а в периоды после окклюзии сонных артерий в количестве 1000 мг, причем до окклюзии сонных артерий лекарственный препарат вводят в виде раствора 2000 мг цераксона (цитиколина) в 400 мл 0,9% раствора
15 хлористого натрия, а в последующие периоды - в виде раствора 1000 мг цераксона (цитиколина) в 200 мл 0,9% раствора хлористого натрия, и, кроме того, введение лекарственного препарата до окклюзии осуществляют в течение времени, достаточного для осуществления оперативного доступа к оперируемым сосудам, и заканчивают за 5-7 минут до выполнения окклюзии (см. патент RU №2519228, М кл. А61К 31/7068, А61Р
20 910, опубл. 10.06.2014 г.).

Использование данной методики позволяет значительно повысить эффективность предупреждения ишемии головного мозга при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах в сроки до 6 месяцев после операции, а также расширить контингент пациентов, которым показана данная операция.

25 Однако все известные способы фармакологической защиты головного мозга предусматривают введение лекарственного препарата до начала выполнения окклюзии сонных артерий или, как в способе, выбранном в качестве ближайшего аналога, дополнительно осуществляют введение лекарственного препарата после окклюзии сонных артерий. Таким образом, ни одним из известных способов, не предусмотрено
30 введение лекарственного препарата, осуществляющего непосредственно во время осуществления окклюзии сонных артерий, что значительно снижает эффективность известных способов, поскольку отсутствует защита головного мозга непосредственно в период выполнения окклюзии прецеребральных сосудов, отсутствует подготовка микроциркуляторного русла головного мозга к значительному увеличению объема
35 кровотока после восстановления кровоснабжения головного мозга, как в органном, так и в мультисистемном воздействии.

Таким образом, техническим результатом, на решение которого направлено заявляемое изобретение, является создание способа, позволяющего за счет введения лекарственного препарата во время окклюзии оперируемых сосудов, значительно более
40 эффективно предупреждать возникновение ишемии головного мозга и реперфузионных осложнений при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах.

Указанный технический результат достигается тем, что в способе профилактики реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах, заключающимся во внутривенном введении лекарственного препарата в
45 различные периоды хирургического вмешательства на каротидной зоне, согласно изобретению, введение лекарственного препарата осуществляют во время окклюзии оперируемых сосудов и продолжают после снятия зажимов, при этом введение лекарственного препарата начинают за 5 минут до снятия зажима с общей сонной

артерии и восстановления кровотока по эндартерэктомированной сонной артерии и продолжают в течение еще 25 минут после снятия зажима с общей сонной артерии, а в качестве лекарственного препарата используют раствор эуфиллина 2,4% при соотношении 10 мл эуфиллина на 200 мл физраствора.

5 Заявителем экспериментально установлено, что именно введение лекарственного препарата, в качестве которого используют эуфиллин в заявляемом количестве, во время выполнения окклюзии прецеребральных сосудов и после снятия зажимов, а именно начиная вводить его за 5 минуты до снятия зажима с общей сонной артерии и
10 восстановления кровотока по эндартерэктомированной сонной артерии и, продолжая вводить его в течение еще 25 минут после снятия зажима с общей сонной артерии, позволяет достичь значительного повышения эффективности фармакологической защиты головного мозга от ишемии при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах, значительно уменьшить проявления реперфузионного синдрома головного мозга в послеоперационном периоде.

15 По мнению авторов, это возможно связано с тем, что заявляемая последовательность введения лекарственного препарата позволяет подготовить микроциркуляторное русло главного мозга и защитить от ишемии головной мозг именно в период непосредственно окклюзии сосудов и в течение определенного времени после снятия зажимов, то есть после окклюзии. При этом заявителем экспериментально установлено, что именно
20 использование для этих целей в качестве лекарственного препарата эуфиллина 2,4% и, заявляемое время начала и окончания введения данного лекарственного препарата, позволяет значительно повысить защиту головного мозга от ишемии и предупредить возникновение реперфузионного синдрома при выполнении реконструктивных операций на прецеребральных артериях.

25 Хирургическое вмешательство по поводу реконструктивных операций на прецеребральных сосудах по заявляемому способу, позволяет осуществлять его в условиях регионарной анестезии (блокада шейного сплетения), что обеспечивает словесный контакт с оперируемым и позволяет оперировать пациентов, которым противопоказана общая анестезия, что в конечном итоге расширяет контингент
30 пациентов, которым показан данная операция.

Заявляемым способом были прооперированы 59 пациентов, с различной степенью выраженности хронической мозговой недостаточности (1-4 ст. по классификации А.В. Покровского 1978 г.) с патологией сонных артерий: патологическая извитость (11
35 пациентов), стенозы вследствие атеросклеротического поражения (48 пациентов), находящиеся в отделении сосудистой хирургии Клиники ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск. Возраст пациентов от 53 до 82 лет.

Заявляемый способ осуществляется следующим образом. Хирургическое вмешательство по поводу реконструктивных операций на прецеребральных сосудах проводилось в условиях регионарной анестезии (блокада шейного сплетения) и
40 осуществлялось 0,5% раствором нарпомина. После оперативного выделения сонных артерий и области деления на внутреннюю и наружную сонные артерии, продольно вскрывают просвет сонной артерии. Осуществляют окклюзию сонных артерий специальными зажимами: сначала внутренней сонной артерии, затем наружной сонной артерии, затем общей сонной артерии. Производят эндартерэктомию стенозированной сонной артерии, например внутренней сонной артерии. Постреконструктивный контроль
45 состояния пациента, послойное ушивание операционной раны. Восстанавливают кровотоки по сонным артериям путем последовательного снятия зажимов: сначала с внутренней сонной артерии, затем наружной сонной артерии, потом общей сонной

артерии. За 5 минут до окончания снятия зажима с общей сонной артерии и восстановления кровотока по внутренней сонной артерии пациенту начинают внутривенно вводить эуфиллин 2,4% в виде раствора 10 мл в 200 мл физраствора (0,9% хлористого натрия). Введение раствора эуфиллина осуществляют медленно капельно до снятия зажима с общей сонной артерии и продолжают непрерывно вводить еще в течение 25 минут после снятия зажима с общей сонной артерии. Общее время введения препарата составляет 30 минут. Пациента переводят в реанимацию.

Пример №1. Пациент 65 лет. Операция по поводу атеросклеротического поражения левой внутренней сонной артерии до 87% проводилась в условиях регионарной анестезии (блокада шейного сплетения) раствором нарпомина (30 мл 0,5%). Анестезия выполнена в 8:35. Начало операции 9:00. Время окончания хирургических манипуляций по обеспечению хирургического доступа к оперируемым сосудам в 9:25. Пережатие каротидных сосудов в 9:30. Окклюзирована левая внутренняя сонная артерия (ЛВСА), наружная сонная артерия (НСА), общая сонная артерия (ОСА). Выполнена артериотомия левой внутренней сонной артерии. Эндартерэктомия. Ушивание артериотомной раны начато в 9:45. В 9.50 начато введение эуфиллина 2,4% - 10 мл внутривенно капельно в виде раствора: 10 мл эуфиллина в 200 мл 0,9% раствора хлористого натрия. Последовательно сняты зажимы с левой внутренней сонной артерии, наружной сонной артерии и в 9:55 снят зажим с общей сонной артерии, проведено восстановление кровотока по левой внутренней сонной артерии. После снятия зажима с общей сонной артерии не прерываясь продолжено введение эуфиллина в течение еще 25 минут. Окончание введения эуфиллина 10:20. Общее время непрерывного введения эуфиллина - 30 минут. Окончание хирургического вмешательства в 10:15. Время пережатия каротидных сосудов 25 минут. Пациент вывезен из операционной, переведен в реанимацию. На вторые сутки пациент переведен в отделение. Неврологических нарушений в виде ишемии головного мозга и реперфузионного синдрома головного мозга во время операции и в послеоперационном периоде, в сроки до 6 месяцев не было.

Пример №2. Пациентка 71 год. Операция по поводу атеросклеротического поражения правой внутренней сонной артерии до 90% проводилась в условиях регионарной анестезии (блокада шейного сплетения) раствором нарпомина (30 мл 0,5%). Анестезия в 10:28. Начало операции 11:00. Время окончания хирургических манипуляций по обеспечению хирургического доступа к оперируемым сосудам в 11:25. Пережатие каротидных сосудов в 11:30. Окклюзирована правая внутренняя сонная артерия (ПВСА), наружная сонная артерия (НСА), общая сонная артерия (ОСА). Выполнена артериотомия правой внутренней сонной артерии. Эндартерэктомия. Ушивание артериотомной раны начато в 11:45. В 11.50 начало введения эуфиллина 2,4% - 10 мл внутривенно капельно в виде раствора: 10 мл эуфиллина в 200 мл 0,9% раствора хлористого натрия. Сняты зажимы последовательно с правой внутренней сонной артерии, наружной сонной артерии и в 11:55 снят зажим с общей сонной артерии, проведено восстановление кровотока по правой внутренней сонной артерии. После снятия зажима с общей сонной артерии, не прерываясь продолжается введение эуфиллина в течении еще 25 минут. Окончание введения эуфиллина 12:20. Общее время введения эуфиллина - 30 минут. Окончание хирургического вмешательства в 12:15. Время пережатия каротидных сосудов 25 минут. Пациентка вывезена из операционной, переведена в реанимацию. На вторые сутки пациентка переведена в отделение. Неврологических нарушений в виде ишемии головного мозга и реперфузионного синдрома головного мозга во время операции и в послеоперационном периоде, в сроки до 6 месяцев не было.

Пример №3. Пациент 65 лет. Операция по поводу атеросклеротического поражения правой внутренней сонной артерии до 74% проводилась в условиях регионарной анестезии (блокада шейного сплетения) раствором нарропина (30 мл 0,5%). Анестезия в 9:10. Начало операции 09:25. Время окончания хирургических манипуляций по обеспечению хирургического доступа к оперируемым сосудам в 09:45. Пережатие каротидных сосудов в 09:50. Окклюзированы правая внутренняя сонная артерия (ПВСА), наружная сонная артерия (НСА), общая сонная артерия (ОСА). Выполнена артериотомия правой внутренней сонной артерии. Эндартерэктомия. Ушивание артериотомной раны начато в 10:00. В 10:10 начато введение эуфиллина 2,4% - 10 мл внутривенно капельно в виде раствора: 10 мл эуфиллина в 200 мл 0,9% раствора хлористого натрия. Последовательно сняты зажимы с правой внутренней сонной артерии, наружной сонной артерии и в 10:15 снят зажим с общей сонной артерии, проведено восстановление кровотока по правой внутренней сонной артерии. Не прерываясь продолжено введение эуфиллина в течение еще 25 минут после снятия зажима с общей сонной артерии. Окончание введения эуфиллина 10:40. Общее время введения эуфиллина - 30 минут. Окончание хирургического вмешательства в 11:00. Время пережатия каротидных сосудов 25 минут. Пациент вывезен из операционной, переведен в реанимацию. На вторые сутки пациент переведен в отделение. Неврологических нарушений в виде ишемии головного мозга и реперфузионного синдрома головного мозга во время операции и в послеоперационном периоде в сроки до 6 месяцев не было.

(57) Формула изобретения

Способ профилактики реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях на прецеребральных сосудах, заключающийся во внутривенном введении лекарственного препарата, осуществляемом в различные периоды хирургического вмешательства на каротидной зоне, отличающийся тем, что введение лекарственного препарата осуществляют во время окклюзии оперируемых сосудов и продолжают после снятия зажимов, при этом введение лекарственного препарата начинают за 5 минут до снятия зажима с общей сонной артерии и восстановления кровотока по эндартерэктомированной сонной артерии и продолжают в течение еще 25 минут после снятия зажима с общей сонной артерии, а в качестве лекарственного препарата используют раствор эуфиллина 2,4% при соотношении 10 мл эуфиллина на 200 мл физраствора.