



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 52393

(13) A

(51) B A61P9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ВЕНОЗНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

1

2

(21) 2002043378

(22) 23 04 2002

(24) 16 12 2002

(46) 16 12 2002, Бюл. № 12, 2002 р.

(72) Дубенко Євгеній Григорович, Григорова Ірина
Анатоліївна, Морозова Ольга Григорівна, Савіна
Майя Василівна

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ

УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб лікування венозної енцефалопатії,
який включає призначення терапевтичного ком-
плексу лікарських засобів, який відрізняється
тим, що додатково до базисної терапії признача-
ють метаболічні та венотонічні засоби, наприклад
інстенон та ескузан

Винахід відноситься до медицини і стосується лікування судинних захворювань центральної нервової системи

Лікування судинних захворювань головного мозку є в даний час однією з важливих проблем сучасної клінічної невропатології, її актуальність обумовлена провідним місцем судинної патології в структурі загальної захворюваності, яка приводить до тривалої втрати працездатності, інвалідизації і смертності, що супроводжується великими економічними втратами для суспільства

У патогенезі порушень мозкового кровообігу найбільш важливе значення мають недостатність притоку крові до мозкових структур та утруднення інтракраніального венозного відтоку. Ці дві сторони мозкової гемодинаміки тісно пов'язані між собою. При порушеннях артеріального кровотоку в різній мірі змінюється венозний відтік. У свою чергу, порушення венозного мозкового кровотоку приводять до змін артеріального кровообігу, і як наслідок - до порушення метаболізму мозку.

У зв'язку з цим терапія порушень церебральної гемодинаміки, зокрема розладів мозкового венозного кровообігу залишається одним із найбільш актуальних питань сучасної ангіоневрології, тому стає необхідною і доцільною адекватна корекція виявлених розладів.

Венозна енцефалопатія - це комплекс патологічних змін церебральної гемодинаміки, в першу чергу її венозного компоненту. За класифікацією венозної дисциркуляторної патології головного мозку М.Я. Бердичевського, венозна енцефалопатія відноситься до III стадії розвитку хронічної мозкової венозної дисциркуляції, що протікає з розсіяною вогнищевою мікросимптоматикою та іншими

проявами дистрофічного процесу головного мозку. До порушень мозкової церебральної гемодинаміки, утруднення відтоку та внутрішньочерепного венозного застою призводять хронічна серцева недостатність при вроджених і придбаних пороках серця, хронічна легенево-серцева недостатність при хронічних обструктивних захворюваннях легень і інші захворювання. Лікування хворих з даною патологією має велике значення у відновленні церебральної гемодинаміки і профілактиці інсульту, але представляє важку і по теперішній час не достатньо вирішену проблему.

У літературі є роботи про вплив різних препаратів на мозкову венозну гемодинаміку. Автори вважають, що терапія хворих на мозкову венозну дисциркуляцію представляє значні складності, оскільки вона повинна бути спрямована на усунення основної причини, що викликає хронічну венозну недостатність, і на поліпшення венозного церебрального відтоку і вказує на необхідність проведення етапного, послідовного та довготривалого лікування. Частіше всього пропонують наступні варіанти комплексного лікування хворих на поліклінічному та стаціонарному етапі [Бердичевський М.Я. Венозная дисциркуляторная патология головного мозга - М. Медицина, 1989 -224с.]

I етап - амбулаторне лікування в поліклініці: трибенон (трибенозид) по 0,4г 2 - 3 рази на день протягом 6 тижнів, кокарбоксилаза по 50мг внутрішньом'язове через день, 15 - 20 ін'єкцій, еуфілін 0,15г 3 рази на день протягом місяця, пірацетам по 400мг 3 - 4 рази на день протягом 6 - 8 тижнів, масаж шиї та комірцевої зони щодня, всього 15 сеансів. Після 1^{1/2} - 2-місячної перерви проводять другий курс лікування: пармідін по 0,25г 3 -

(13) A

(11) 52393

(19) UA

4 рази на день на протязі 6 тижнів, кофеїн-бензоат натрію 0,1г 1 раз на день вранці протягом 30 днів, енцефабол по 0,1г 3 рази на день протягом 6 тижнів, електрофорез з еуфіліном на область сосцевидних відростків щодня, всього 15 сеансів

II етап - стаціонарне лікування трибенол по 0,4г 3 рази на день протягом 4 тижнів, еуфілін по 1мл 24% розчину внутрішньом'язове щодня, всього 15 ін'єкцій, церебролізин по 1мл внутрішньом'язове через день всього 20 ін'єкцій, стугерон по 25мг 3 рази на день протягом 4 тижнів, електрофорез сульфату магнію за комірцевою методикою щодня, 10 сеансів,

далі після-тижневої перерви - курс голковколівання, лікувальна фізкультура в групі хворих з серцево-судинними захворюваннями, масаж шиї і комірцевої зони щодня, всього 12 сеансів

Одним з перспективних методів корекції венозного кровообігу являється транскраніальна електроаналгезія (ТКЕА), яка проводиться за допомогою апарата "Ленар" по наступній методиці: після накладення електродів (катод - на лоб, анод - на сосцевидні відростки скроневих кісток) ручки напруги повертають до відчуття комфортного поколювання і частоту доводять до 800Гц. Тривалість імпульсу - 0,2 - 0,3мс. Сила току - не більше 1мА. Експозиція - 30 хвилин. Кількість процедур - 5 - 8 [Руденко А.Е., Оржешковский В.В. Влияние транскраниальной электроаналгезии на некоторые нейрофизиологические показатели у больных с церебральной венозной дистонией // Лікарська справа. Врачебное дело - 1999 - № 7-8 - С 111-116]

Відомий також спосіб лікування, який полягає в застосуванні венозотонічного препарату анавенол. Він призначається в початковій дозі 2 драже на добу протягом одного тижня, а потім доза знижується до 1 драже на добу наступні 3 - 4 тижні. В комплексне лікування включаються також метаболічні та діуретичні засоби за показниками [Яворская В.А., Машкин О.Н. Лечение венозной дисциркуляции при хронической церебральной патологии с учетом церебральной гемодинамики и биоэлектrogenеза головного мозга // Журнал практичного лікаря - 2001 - №3 - С 49-51]

Вищезгаданий спосіб є найбільш близьким по технічній суті та результату, який може бути досягнутим, тому його вибрано в якості прототипу

Не дивлячись на достатню ефективність відомих аналогів в тому числі і прототипу, вони не зовсім задовольняють фахівців, тому що потребують довготривалого лікування та мають багатоступінчастий підхід. Основним недоліком відомих способів лікування являється те, що не враховуються всі патогенетичні механізми розвитку церебральної венозної патології, насамперед порушення біоенергетичного метаболізму

У зв'язку з вищевикладеним, в основу винаходу покладено задачу-підвищення ефективності та скорочення термінів лікування венозної енцефалопатії, шляхом одночасної регуляції церебральної венозної гемодинаміки та енергетичного метаболізму

Задача покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування венозної енцефалопатії, який включає терапевтичний

комплекс лікарських засобів, згідно з винаходом, додатково до базисної терапії призначають метаболічні та венозотонічні засоби, наприклад інстенон і ескузан

Опис способу

На фоні симптоматичної терапії призначають наступну схему лікування

препарати застосовуються перорально

1 тиждень

інстенон по 1 таб -форте 3 рази на день,
ескузан по 2 драже 3 рази на день,

2 тиждень

інстенон по 1 таб -форте 3 рази на день,
ескузан по 1 драже 3 рази на день,

3 тиждень

інстенон по 1 таб -форте 3 рази на день,
ескузан по 1 драже 2 рази на день,

4 тиждень

інстенон по 1 таб -форте 3 рази на день,
ескузан по 2 драже на ніч

Інстенон (Instenon) це комплексний препарат, до складу якого входить три лікарські речовини, що підтримують одна одну у своїй взаємодії. Гексобендин (hexobendinum) - підвищує утилізацію глюкози і кисню в умовах гіпоксії за рахунок переходу на аеробний гліколіз і активацію пентозних циклів, сприяє відновленню ауторегуляції кровообігу головного мозку і серця, гальмує агрегацію еритроцитів, етаміван (etamivanum) - нормалізує функціональний стан кори і підкірково-стовбурних структур, впливає на надсегментарні вегетативні утворення, стимулює лімбіко-гіпоталаморетикулярний комплекс, завдяки чому регулюється кровообіг і дихання, етофілін (etophyllinum) - сприяє збільшенню перфузійного тиску в зоні ішемії, володіє позитивною інотропною дією, поліпшує реологію крові, володіє також бронхолітичною та помірно діуретичною активністю. Поєднання зазначених трьох речовин обґрунтовує застосування інстенону для поліпшення функцій головного мозку в умовах зміненого кровотоку, ішемії та гіпоксії

Ескузан (aescusanum) - екстракт насіння кінського каштану. Основний активний інгредієнт - три-терпеновий сапонін аесцин. Володіє капілярно- і венопротекторною дією, перешкоджає розвитку набряків. У результаті усувається венозний застій. Нормалізує стан судинної стінки. Підвищує тонус венозних судин

Пропонований спосіб був апробований в умовах неврологічного і пульмонологічного відділень на 30 хворих, у яких була діагностована венозна енцефалопатія, з них 19 чоловіків і 11 жінок у віці від 43 до 65 років. Для оцінки терапевтичної ефективності пропонованого способу лікування хворих до і після лікування проводилась діагностика порушень церебральної венозної гемодинаміки, яка ґрунтувалася на оцінці суб'єктивного стану і неврологічних симптомів, стану мозкового кровообігу методом реоенцефалографії (РЕГ) і ультразвукової доплерографії (УЗДГ), а також вивчені процеси біоенергетичного метаболізму. Для оцінки стану метаболізму вивчалась інтенсивність процесів анаеробного гліколізу на підставі ключового ферменту - лактатдегідрогенази (ЛДГ), а також фер-

ментів альдолази (АД), фосфофруктокінази (ФФК), гексокінази (ГК) в сироватці крові та еритроцитах за доданими уніфікованими інструкціями. Як показник ппоксії вивчався вміст кінцевого продукту гліколізу - лактату.

У клінічній картині обстежених хворих до лікування характерним було виникнення в нічні або ранкові години головного болю з відчуттям тяжкості в потилиці, з іррадіацією в лобно-орбітальну область, тиском з середини на очні яблука. З наростанням інтенсивності головний біль ставав розпираючим, здобував характер дифузного і постійного. Крім цього, частина пацієнтів скаржилася на запаморочення, шум у голові, закладання у вухах, відчуття "спткі", "зависи", "мушок" перед очима, розладу сну і ранні пробудження від інтенсивного головного болю. Відзначалося зниження пам'яті, швидка стомлюваність, зниження працездатності. У деяких хворих була помітна пастозність обличчя, губ, зрідка синюшність кінчика носа, мочок вух, нападне почервоніння або збліднення обличчя. У неврологічному статусі була наявна розсіяна вогнищева мікросимптоматика.

Після проведеного лікування вищеописаним методом у хворих спостерігалася значна позитивна динаміка, що полягала в регресі головного болю, зменшенні його виразності і тривалості, зниженні вестибулярних розладів, запаморочень, проявів астеничного синдрому, поліпшення загального самопочуття, настрою та підвищення працездатності.

При ресенцефалографічному дослідженні в обстежених хворих до лікування на РЕГ були знайдені зміни зовнішнього вигляду кривої, більш хара-

ктерні для патології венозного кровообігу мозку (пресистолический зубець значної величини, при вираженому ступені венозного застою спостерігався багатоступінчастий підйом висхідної частини кривої з підвищенням катакрити над ізолінією і появі 2-3-х постсистолических хвиль). Спостерігалися змішані форми зміни тонуусу церебральних вен (підвищення в одному судинному басейні при зниженому тонуусі внутрішньочерепних вен в іншому).

Після курсу лікування спостерігалася позитивна динаміка зменшення явищ венозного застою, що відображалось у вигляді зникнення пресистолическої венозної хвилі, нормалізація виразності дистонії, збільшення пульсового кровонаповнення, поліпшення венозного відтоку.

При УЗДГ обстеженні на тлі тенденції до підвищення периферичного судинного опору середня лінійна швидкість кровотоку (ЛШК) по СМА була значно зниженою ($46,6 \pm 7,53$ см/с). Оцінюючи мозковий венозний кровообіг

методом ультразвукової доплерографії нам вдалося зареєструвати ознаки різного ступеню виразності венозної дисциркуляції: підвищення лінійної швидкості кровотоку в хребетних венозних сплетіннях, прямому синусі, очних венах, лоцирувався переривчастий кровоток по хребетним венозним сплетінням, ретроградний кровоток по очним венам. Після курсу лікування ступінь виразності венозної дисциркуляції в більшості випадків вироодно знизився зменшилася швидкість венозного кровотоку, нормалізувався його характер (таблиця).

Таблиця

Показники мозкового венозного кровотоку за даними УЗДГ

Систолическа ЛШК(см/с)	До лікування	Після лікування
Очні вени (характер кровотоку)	$24,6 \pm 3,54$ - монофазний - 80% $12,4 \pm 4,81$ - ретроградний 20%	-
Хребетні венозні сплетення в вертположенні (характер кровотоку)	$40,2 \pm 16,46$ - монофазний - 86,7% $21,3 \pm 8,56$ - переривчастий - 13,3%	$14,3 \pm 6,56$ модульований - 63,3% монофазний - 36,7%
Прямий синус (характер кровотоку)	$35,3 \pm 4,23$ - монофазний - 76,7% $21,9 \pm 11,28$ - переривчастий - 23,3%	$17,8 \pm 3,75$ модульований - 83,4% монофазний - 16,6%

Відмічається покращення артеріального кровотоку головного мозку, що проявляється в підвищенні середньої лінійної швидкості кровотоку в СМА ($57,3 \pm 7,65$ см/с).

При вивченні процесів анаеробного гліколізу спостерігалася підвищення рівня гліколітичних ферментів, насамперед ключового ферменту гліколізу - ЛДГ ($3,25 \pm 0,09$ мкмоль/л), динаміка активності інших ферментів гліколізу: ФФК - $18,6 \pm 6,2$ мкмоль/г 6 год, ГК - $17,8 \pm 5,9$ мкмоль/г 6 год, АД - $2,53 \pm 1,11$ мкмоль/г 6 год, в цілому повторювала тенденції ЛДГ, як показник ппоксії визначався вміст у сироватці крові кінцевого продукту гліколізу - лактату ($3,9 \pm 0,2$ ммоль/л), що може свідчити про різке зниження біоенергетичних процесів, які проявляються в пригніченні шляхів утилізації вуглеводів.

Після курсу лікування, відбувалося поліпшення біоенергетичного метаболізму, про що свідчить зниження активності ферментів вуглеводного обміну: ЛДГ - $2,79 \pm 0,04$ мкмоль/л, ФФК - $12,5 \pm 0,8$ мкмоль/г 6 год, ГК - $11,7 \pm 0,5$ мкмоль/г 6 год, АД - $1,76 \pm 0,32$ мкмоль/г 6 год, також помітно знизився вміст лактату - $3,4 \pm 0,6$ ммоль/л.

Як ілюстрацію приводимо виписку з історії хвороби одного з хворих.

Хворий С., 44 років, знаходився на лікуванні у пульмонологічному відділенні з діагнозом хронічний обструктивний бронхіт, ДН II ст. Поруч зі скаргами на постійний нападний кашель з виділенням мокротиння, задишку, загальну слабкість, втомлюваність, хворий скаржився на постійний дифузний головний біль, що посилюється при лежанні на низькій подушці, при опусканні голови, натулюван-

ні, кашлі, зміни погоди. Періодично відзначав шум у голові, завису перед очима, порушення уваги, сну, набряклість в орбітальній області. Хворий емоційно лабільний, відзначає виразний гіпергідроз кистей і стоп, періодично виникаючий озноб. Не переносить тугих комірців і краваток.

З 1970 року хворий страждає хронічним обструктивним бронхітом. Щорічно проходить курс стаціонарного лікування. З 1975 року став періодично відзначати головний біль, пізніше у вигляді постійної дифузної цефалгії, більш вираженої в ранкові години. Стан поступово погіршувався, особливо протягом останнього року з'явився шум у голові, набряклість обличчя, порушився сон. Погіршення пов'язує з загостренням хронічного обструктивного бронхіту.

При огляді в ранкові години визначаються набряклість обличчя і розширення підшкірних вен шиї. Обличчя бліде з цианозом кінчика носа і губ, зовнішні яремні вени набряклі, злегка пульсують.

У неврологічному статусі виражена емоційна лабільність, розлитий червоний дермографізм, гіпергідроз кистей і стоп, значне поживлення сухожилкових рефлексів, нестійкість у позі Ромберга.

Артеріальний тиск ліворуч 120/75 мм рт.ст., праворуч 110/80 мм рт.ст.

Загальний аналіз крові без патології.

ЕКГ - ритм синусовий, пульс - 80 уд. за 1 хв., електрична вісь серця розташована нормально, помірно виражені зміни в міокарді, обмінного характеру.

РЕГ - у F-M відведенні пульсове кровонаповнення достатнє, $I_d = 0,11 \text{ Ом}$, $I_s = 0,12 \text{ Ом}$. Судинний тонус знижений, хитливий. Утруднення венозного відтоку у формі полідікروتії в останній чверті реографічної хвилі, що переходить у пресистолічну венозну хвилю.

УЗДГ - лінійна швидкість кровотоку в правій СМА - 49,5 см/с, в лівій СМА - 51,2 см/с, ЛШК в очних венах - 12,8 см/с, характер кровотоку ретроградний в хребетних венозних сплетіннях - 29,2 см/с, переривчастий кровоток, ЛШК в прямому синусі 31,2 см/с, монофазний кровоток.

Ферменти сироватки крові: ЛДГ - 3,2 мкмоль/л, ФФК - 13,24 мкмоль/л час, АД - 3,1 мкмоль/л час, ГК - 21,3 мкмоль/л час, лактат - 3,7 ммоль/л.

Висновок. у хворого клінічна картина застійно-гіпоксичної венозної енцефалопатії середньої тяжкості, хронічний перебіг, фаза декомпенсації, астеновегетативний синдром.

Після курсу лікування спостерігалось поліпшення клінічних, гемодинамічних та біоенергетичних показників.

Хворий відмічає значне покращення загального самопочуття, зниження головного болю, зменшення його виразності і тривалості, запаморочень, дратівливості, зникнення набряклості біля очей, поліпшення пам'яті та нормалізація сну, підвищення працездатності.

У неврологічному статусі після лікування зменшення проявів емоційної лабільності, гіпергідрозу кистей і стоп, сухожилкові рефлексії $D = S$, середнього поживлення, координаторні проби виконувались задовільно, в позі Ромберга назначна нестійкість.

Порівняльний аналіз даних РЕГ до і після лікування виявив нормалізацію судинного тону, зменшення явищ венозного застою, що підтверджувалось зникненням пресистолічної венозної хвилі а також нормалізація пульсових хвиль.

За даними УЗДГ після лікування відмічається поліпшення кровопостачання в басейнах правої та лівої СМА, зменшення швидкості венозного кровотоку, нормалізація його характеру. Лінійна швидкість кровотоку в лівій СМА - 62,4 см/с, правій СМА - 62,8 см/с, ЛШК в хребетних венозних сплетіннях - 18,6 см/с, монофазний кровоток, ЛШК в прямому синусі 20,3 см/с, монофазний кровоток.

Після лікування в результаті поліпшення гемодинамічних показників та біоенергетичного метаболізму вірогідно зменшилися показники гіпоксії, що підтверджується зниженням активності ліколітичних ферментів сироватки крові: ЛДГ - 2,7 мкмоль/л, ФФК - 11,69 мкмоль/л час, АД - 1,9 мкмоль/л час, ГК - 11,3 мкмоль/л час, вміст лактату знизився до 2,8 ммоль/л.

Лікування венозної енцефалопатії покращує приток крові до тканин мозку та нормалізує її відтік по мозковим венам, зменшує явища енергодифіциту, який являється одним із провідних механізмів формування порушень артеріального та венозного мозкового кровообігу, являється ефективним в запобіганні клінічних проявів та лікуванні венозної енцефалопатії.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 - 20 - 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 - 32 - 71