

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до неврології і може бути використана для лікування ішемічного інсульту в гострому періоді шляхом впливу на реакції післяішемічного запалення.

Негативний вплив реакцій місцевого запалення на наслідки гострої церебральної ішемії, на деформування інфарктного ядра на сьогоднішній день має численні підтвердження [1, 2, 3, 4]. Спроба обмежувати запальні прояви зустрічає на своєму шляху багато перешкод. Однією з них є неузгодженість між тривалістю терапевтичного вікна для нейропротекції дійсним часом її застосування, неспівпадіння експериментальних та клінічних ефектів та інші.

Зниження рівня запальних реакцій в клініці залишається вкрай складною проблемою.

Відомий спосіб терапевтичного впливу на постішемічне запалення при якому використовували антитіла до молекул клітинної адгезії - препарат енлімомаб. Але III фаза клінічних випробувань виявилась розчаровуючою: препарат викликає виражені побічні реакції [5].

Найбільш близьким за технічною реалізацією, який взято за прототип, є спосіб лікування ішемічного інсульту при якому застосовують базисну терапію, тобто пентоксифілін вводили внутрішньовенно в дозі 1200мг на добу протягом 5 днів з наступним переходом на прийом усередину по 800мг на добу протягом 3х тижнів [6]. При застосуванні такої схеми лікування відмічено зменшення ранньої смертності і незначне зниження інвалідності у хворих, що перенесли гостре порушення мозкового кровообігу. Водночас, не показано покращення відновлення неврологічних функцій при застосуванні пентоксифіліну протягом гострого періоду інсульту. До недоліків прототипу відносяться часті побічні реакції у вигляді нудоти, блювання, болю в животі.

Дослідження показали, що пентоксифілін крім покращання мікроциркуляції за рахунок зменшення агрегації тромбоцитів, еритроцитів також викликає зниження адгезії поліморфноядерних нейтрофілів до ендотелію, інгібує ФНП-альфа, зменшує продукцію інтерлейкіна- 1 моноцитами та макрофагами в умовах розвитку запалення при гострій ішемії мозку [7]. Однак не доведено, чи пов'язаний безпосередньо клінічний ефект препарату при ішемічному інсульті з впливом на рівень ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-альфа, не представлено інформацію про вплив пентоксифіліну на рівень ЦОГ-2-ключового ферменту запалення, на білки гострої фази запалення.

Задачею способу, що пропонується є зменшення проявів постішемічного запалення, (в якості індикатору використовується С-реактивний протеїн -СРП) і, таким чином, покращення наслідків інсульту.

Технічний результат: запобігання ранньому неврологічному погіршенню, зменшення соматичних ускладнень, покращення відновлення неврологічних функцій, профілактика повторного інсульту.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі лікування ішемічного інсульту, що включає застосування традиційної базисної терапії згідно корисної моделі додатково призначають препарат моваліс (мелоксикам) в дозі 15мг на добу протягом 10 діб: перші три доби в/м, в подальшому - всередину.

Відмінними особливостями способу, що заявляється, є спрямованість терапії на одним з ключових медіаторів запалення ЦОГ-2, який відповідає переважно за синтез простагландинів, регулюючих розвиток запалення та больові реакції [8, 9]. Гальмування реакцій післяішемічного запалення найбільш демонстративно виявиться у зниженні рівня гострофазових білків, зокрема СРБ, а також зменшенні рівня протизапальних цитокінів. Це в свою чергу може попередити відстрочену загибель нейронів, привести до зменшення розміру інфаркту, а відтак зменшити ймовірність раннього неврологічного погіршення, запобігти ускладненням інфекційно-запального походження та розвитку системної запальної відповіді, покращити ступінь відновлення неврологічного дефіциту. В результаті зменшиться летальність та ризик повторного інсульту.

Спосіб здійснюється наступним чином: У гострому періоді ішемічного інсульту після проведення клініко-неврологічного та додаткового лабораторного та інструментального, в тому числі нейровізуалізаційних досліджень (МРТ або КТ) для верифікації інсульту на тлі традиційної базисної терапії додатково призначають моваліс (мелоксикам) в дозі 15мг на добу протягом 10 діб: перші три доби в/м, в подальшому- всередину.

Позитивний клінічний ефект мелоксикаму в гострішому періоді асоціюється із зниженням рівня маркера запалення СРП. Цей феномен може бути відображенням складної взаємодії прозапальних цитокінів і гострофазових білків, зокрема ІЛ-6 та СРП. Як відомо, ІЛ-6 частково регулює продукцію СРП [10]. В цьому зв'язку можливим механізмом впливу селективного інгібітору ЦОГ-2 на СРП може бути гальмування активації нуклеарного некротичного фактору каппа В [11]. Враховуючи, що гострофазове запалення виражено протягом перших 5-7 діб з піком на 2-3 добу моваліс призначається протягом щонайменше 7-10 діб.

Мелоксикам призначають на тлі одного з традиційних варіантів базисної терапії: пентоксифіліну 10мл 5% розчину на 200мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів, сірчано-кислоти магnezії 5-10мл 25% розчину протягом 5 днів, гепарину 5тис. ОД підшкірно у перипупкову ділянку 2-3 рази на добу протягом 5-7 днів у випадках кардіоемболічного варіанту інсульту (для профілактики тромбоемболії) або при прогресуючому інсульті.

Приклад 1: хвора Б., 70 років, історія хвороби №1120 госпіталізована в клініку 29.01.2006р. через 6 годин після розвитку ішемічного інсульту в басейні лівої середньої мозкової артерії у стані середньої важкості, в сопорі, з вираженим правобічним геміпарезом. Інсульт розвинувся на тлі гіпертонічної хвороби, та церебрального атеросклерозу. Хворій було призначено 15мг мовалісу в/м №3 з подальшим переходом на прийом 15мг у таблетках (протягом 7 діб) на тлі традиційної базисної терапії - пентоксифіліну 10мл 5% розчину на 200мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів, сірчано-кислоти магnezії 5-10мл 25% розчину протягом 5-ти днів. Спостерігалось покращення стану хворої на 2 добу: відновилась свідомість, зменшились загальноомозкові симптоми. На 4 добу визначався суттєвий регрес вогнищевих симптомів - зникла сенсорна афазія, зменшилась моторна афазія, збільшилась сила в правих кінцівках). На 7 добу відмічався помірний геміпарез, елементи моторної афазії. Хвору виписано із стаціонару на 22 день з легким парезом в руці, помірним в нозі, легкими мовними розладами..

Приклад 2: Хвора З., 68 років № історії хвороби 3426, госпіталізована до клініки 13.03.05 року у тяжкому стані через 4 години після судинної катастрофи. На тлі виражених загальноомозкових явищ, розладів свідомості (на рівні сопора-легкої коми,) позитивних менінгеальних симптомів, розладів тазових функцій спостерігались плегія правої руки та глибокий парез правої ноги, моторно-сенсорна афазія. В анамнезі артеріальна гіпертонія, ІБС,

інфаркт-міокарда, миготлива аритмія. Результати люмбальної пункції та КТ визначили ішемічний характер гострого порушення мозкового кровообігу. Хворій було призначено 15мг мовалісу в/м №3 з подальшим переходом на прийом 15мг у таблетках протягом 7 діб, пентоксифілін 10мл 5% розчину на 200мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів, сірчано-кислу магнезію 10мл 25% розчину протягом 5-ти днів, гепарин 5тис. ОД підшкірно у перипупкову ділянку 2- рази на добу протягом 7 днів.

На 1-2 добу стан хворого стабілізувався. На 3 добу хоча зберігалась сплутаність значно зменшились менингеальні симптоми, з'явилися рухи в пальцях правої кисті, зменшились явища моторної та практично зникла сенсорна афазія. На 24 добу зберігався помірний правобічний геміпарез, часткова моторна афазія.

В клініці МКЛ №4 за період 2005-2006 було проліковано 78 хворих запропонованим способом. Отримані наступні безпосередні результати: зменшився відсоток ранніх неврологічних погіршень у хворих середньотяжкого і тяжкого ступеню: 11 (16,4%) проти 21 (26,9%) на тлі лише традиційної терапії, ( $p=0,043$ ). Дослідження СРП на 7 добу після інсульту показало, що у хворих, які протягом тижня отримували інгібітор ЦОГ-2 моваліс середні концентрації СРП виявились нижчими порівняно з пацієнтами, що лікувались традиційно ( $7,1 \pm 0,4$ мг/л та  $9,6 \pm 0,6$ мг/л відповідно,  $P < 0,05$ ).

Виявлений тісний кореляційний зв'язок між рівнем зниження СРП на 7 добу, який спостерігався у 89,3% хворих, що отримували моваліс та покращенням неврологічних функцій на 21 добу:  $r=0,72$ ,  $p < 0,05$ .

На 21 добу в групі хворих що отримували моваліс достовірно збільшилась кількість пацієнтів з відновленням і покращенням неврологічних функцій ( $p=0,001$   $\chi^2$ -тест) та достовірно зменшилась кількість хворих, у яких неврологічний стан не змінювався або погіршувався ( $p=0,001$ ).

Рання смертність - 11,9%. За даними автора прототипу - рання смертність складала 12,6% , інвалідність - 15,2%.

Таким чином, запропонований спосіб дозволив знизити рівень ранньої смертності за рахунок покращення перебігу гострого періоду інсульту, покращення відновлення неврологічних функцій протягом 21 доби та в цілому наслідків гострого періоду, що в значній мірі враховуючи наведені дані, може бути пов'язано із зменшенням явищ постішемічного запалення.

#### Література:

1. E. van Exel, J. Gussekloo, A.J.M. de Craen, A. Bootsma-van der Wiel, M. Frölich, and R.G.J. Westendorp Inflammation and Stroke: The Leiden 85-Plus Study // *Stroke*. - 2002. - V.33. - P.1135-1138.
2. Grau AJ. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia. // *Neurology*. - 1997. - Vol.49 (suppl 4). - P.47-51.
3. Iadecola C, Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation // *Curr Opin Neurol*. - 2001. - V.14. - №1. - P.89-94.
4. Kogure K, Yamasaki Y, Matsuo Y, Kato H, Onodera H. Inflammation of the brain after ischemia. // *Acta Neurochir Suppi* (Wien). - 1996, - Vol.66. - P.40-43.
5. Wang X. Investigational anti-inflammatory agents for the treatment of ischaemic brain injury // *Expert Opin Investig Drugs*. - 2005. - Vol.14. - №4. - P.393-409.
6. Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline or acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (3):CD000162.
7. Banfi C, Sironi L, De Simoni G, Gelosa P, Barcella S, Perego C, Gianazza E, Guerrini U, Tremoli E, Mussoni L. Pentoxifylline prevents spontaneous brain ischemia in stroke-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004. - V310. - №3- p.890-94 S.Gidday J, Campbell J, Perez R, Gonzales E, Shah A, Park T. Mechanisms of cyclooxygenase-2 induced brain injury following permanent middle cerebral artery occlusion // *Stroke*. - 2002.-Vol.33.
9. Hankey GJ. Cyclooxygenase-2 inhibitors: are they really atherothrombotic, and if not, why not? // *Cerebrovasc Dis*. - 2003. - Vol.1. - P.14-19.
10. Muir KW, Weir CJ, Alwan W, Squire IB, Lees KR. C-reactive protein and outcome after ischemic stroke. // *Stroke*. - 1999. - Vol.30. - P.981-985.
11. Cechetto D.F. Role of nuclear factor kappa B in neuropathological mechanisms. 2001;132:401-414.