



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 41704

(13) A

(51) 7 A61K38/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ГЕМОРАГІЧНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ ІНФАРКТУ МОЗКУ

1

2

(21) 2001010719

(22) 31.01.2001

(24) 17.09.2001

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Віничук Степан Мілентійович, Довбонос Тетяна Анатоліївна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) 1. Спосіб лікування геморагічної трансформації (ГТ) інфаркту мозку, що передбачає клініко-нейрорентгенологічне визначення типу ГТ інфаркту мозку, і корекцію гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у вогнищі ураження, який **відрізняється** тим, що у разі геморагічного інфаркту та інтраінфарктної гематоми для корекції гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у вогнищі ураження вводять флогензим по 2-3 таблетки три-

чі на добу перорально протягом 3-4 тижнів і солкосерил 10-20мл у 200 мл ізотонічного розчину натрію, хлориду внутрішньовенно крапельно протягом 7-10 днів та додатково пірацетам 5-10 мл 20% розчину внутрішньо м'язово або внутрішньовенно протягом 7-10 днів, еуфілін 5-10 мл 2,4% розчину у 10 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно повільно струминно або 100-200 мг гіперосмолярного розчину маніту.

2. Спосіб по п.1, який **відрізняється** тим, що, у разі поєднання інфаркту мозку з геморагією на відстані (інтра- або позапаренхіматозною), додатково призначають епіллон-амінокапронову кислоту 50-70 мл 5% розчину внутрішньовенно крапельно та гепарин 2,5-5 тисяч ОД підшкірно у перипупкову ділянку 2-3 рази на добу протягом 5-7 днів.

Спосіб лікування геморагічної трансформації інфаркту мозку

Винахід відноситься до медицини, точніше до неврології, і призначений для лікування геморагічної трансформації (ГТ) інфаркту мозку.

Проблема лікування ГТ інфаркту мозку пов'язана з високою частотою вторинного інтракраніального крововиливу у хворих на ішемічний інсульт, яке часто є причиною несприятливих наслідків захворювання. Обтяжуючи перебіг інсульту, ГТ призводить до зростання тяжкої інвалідності та летальності серед хворих з даною судинною патологією.

Враховуючи первинність та вираженість ішемічних порушень у випадку інфаркту мозку з ГТ, існуючі терапевтичні підходи спрямовані на поліпшення реологічних властивостей крові та мікроциркуляції, зменшення гіперкоагулятивних проявів та полегшення лізису тромбу. Такий односторонній підхід у лікуванні ГТ не враховує різноманітності форм вторинного крововиливу у хворих на ішемічний інсульт, які відрізняються за поширеністю та локалізацією, патогенетичними механізмами, клінічними проявами та наслідками. Тому рівень тяжкої інвалідності та летальності серед хворих з ГТ інфаркту мозку залишається високим.

Так, відомий спосіб лікування ГТ інфаркту мозку

[1] полягає у проведенні антикоагулянтної терапії (гепарин) у разі геморагічного інфаркту мозку у басейні середньої та задньої мозкових артерій під комп'ютерно-томографічним контролем за еволюцією вогнища інфаркту. Однак послаблення гемостатичних механізмів підвищує ризик прогресування інтракраніальних геморагій, особливо за умови декомпенсованої фібринолітичної реакції у випадку поєднання інфаркту мозку з геморагією на відстані (інтра- або позапаренхіматозною). Відсутність диференційованого підходу знижує ефективність даного способу лікування і не дозволяє знизити показники інвалідності та летальності серед хворих з різними формами ГТ інфаркту мозку.

Найближчим аналогом (прототипом) є спосіб лікування ГТ інфаркту мозку [2], який передбачає клініко-нейрорентгенологічне визначення типу ГТ мозкового інфаркту та проведення корекції гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у вогнищі ураження шляхом застосування антиагрегантної (аспірин) терапії. Погіршення гемореологічних показників та виражені ішемічні порушення у зоні інфаркту обумовлюють підвищення проникності стінки дрібних судин і призводять до появи вторинної інтраінфарктної геморагії. Це визначає необхідність медикаментозного впливу на рівні мікроциркуляторного русла у вогнищі геморагічно-

(13) A

(11) 41704

(19) UA

го інфаркту та інтраінфарктної гематоми. В той же час поєднання інфаркту мозку з геморагією на відстані від нього (інтрапаренхіматозний або субарахноїдальний крововилив) свідчить не тільки про порушення реологічних властивостей крові, але й про патологію системи гемостазу. Тому лікування ГТ церебрального інфаркту вимагає диференційованого підходу залежно від її форми. Незважаючи на ту обставину, що у способі прототипі передбачається проведення клініко-нейро-рентгенологічного визначення типів ГТ мозкового інфаркту, медикаментозна терапія проводиться не диференційовано. Це зумовлює високий рівень інвалідності та летальності серед хворих з даною формою судинної патології.

Задачею винаходу є корекція гемореологічних та мікроциркуляторних порушень, як основного напрямку терапії інтраінфарктного крововиливу (геморагічний інфаркт, внутрішньоінфарктна гематома), та поєднанний вплив на реологічні властивості крові та систему гемостазу за наявності інфаркту мозку та геморагічних вогнищ на відстані (інтра- або позапаренхіматозних).

Технічний результат: зниження рівня інвалідності та летальності у хворих з ГТ мозкового інфаркту шляхом диференційованого лікування окремих форм ГТ інфаркту мозку.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі лікування геморагічної трансформації церебрального інфаркту, який передбачає клініко-нейро-рентгенологічне визначення типу ГТ інфаркту мозку і корекцію гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у вогнищі ураження, згідно винаходу, у разі геморагічного інфаркту та інтраінфарктної гематоми для корекції гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у вогнищі ураження вводять флогензим 2-3 табл. тричі на добу перорально протягом 3-4 тижнів і солкосерил 10-20мл у 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенне крапельне протягом 7-10 днів та додатково пірацетам 5-10мл 20% розчину внутрішньом'язово або внутрішньовенне протягом 7-10 днів і еуфілін 5-10мл 2,4% розчину у 10мл фізіологічного розчину внутрішньовенно повільно струминне або 100-200 мл гіперосмолярного розчину маніту, а у разі поєднання інфаркту мозку з геморагічними вогнищами на відстані у паренхімі мозку або субарахноїдальним крововиливом до вказаної схеми додають епіллон-амінокапронову кислоту 50-70мл 5% розчину внутрішньовенне крапельне та гепарин 2,5-5 тисяч ОД підшкірне у перипупкову ділянку 2-3 рази на добу протягом 5-7 днів.

Відмінними особливостями способу, що заявляється, є застосування диференційованого підходу у лікуванні різних типів ГТ інфаркту мозку, який передбачає покращення гемореологічних та мікроциркуляторних порушень у разі геморагії у вогнищі інфаркту (геморагічного інфаркту та інтраінфарктної гематоми) і здійснення додаткового впливу на систему гемостазу у разі поєднання інфаркту мозку з геморагією на відстані (інтра- або позапаренхіматозною). Це дозволяє зменшити вираженість як ішемічного, так і геморагічного пошкодження мозку, прискорити відновлення неврологічних функцій, і таким чином, досягти зниження інвалідності та летальності серед хворих з даною патологією.

За доступними літературними даними такий спосіб лікування ГТ інфаркту мозку не відомий.

Спосіб здійснюється наступним чином. У гострому

періоді ішемічного інсульту проводять клініко-неврологічне та магнітно-резонансно-томографічне обстеження хворих для визначення наявності і типу ГТ інфаркту мозку, залежно від якого проводять медикаментозну терапію.

У разі крововиливу у вогнищі інфаркту (геморагічний інфаркт, інтраінфарктна гематома) призначають препарат системної ензимотерапії (флогензим). Цей засіб знижує агрегаційну здатність тромбоцитів та еритроцитів, елімінує продукти деградації фібриногену, зменшує в'язкість крові та покращує мікроциркуляцію у вогнищі ураження. Бромелайн та трипсин, які входять до складу препарату флогензим, здійснюють місцеву фібринолітичну дію і прискорюють розсмоктування кров'яних згортків, а рутин нормалізує проникність судинної стінки і зменшує просочування формених елементів та рідкої частини крові у вогнище інфаркту. Прийом 2-3 таблеток флогензиму одноразово супроводжується двома піками протеолітичної активності препарату у крові. В той же час призначення однієї таблетки проявляється одним піком протеолітичної активності, а збільшення дози до 4 таблеток і більше не виявляє дозозалежного наростання активності препарату у крові. Враховуючи, що максимальну активність флогензиму виявляють через 4-8 год, а потім вона знижується, рекомендовані дози препарату (2-3 табл.) призначають тричі на день. Корекцію гемореологічних та мікроциркуляторних порушень проводять протягом всього гострого періоду інсульту, який триває до 21-28 днів (3-4 тижні), що і визначає тривалість курсу ензимотерапії.

У схемі комплексної терапії інтраінфарктних типів крововиливу використовують солкосерил. Подібно флогензиму, солкосерил зумовлює зменшення ділянки "сладжа" формених елементів крові, збільшує кількість функціональних капілярів, стимулює проліферацію фібробластів, синтез колагену стінки судин і ангіогенез. Крім ендотеліотропної та ангіопротекторної дії, терапевтичний спектр препарату включає також активність нейронального метаболізму, шляхом стимуляції надходження та утилізації кисню, транспорту глюкози, синтезу аденозинтрифосфату, особливо в умовах гіпоксичного ураження мозку. Інгрідієнти, які входять до складу солкосерилу, беруть участь у ресинтезі глюкози, регуляції обміну кальцієм, процесах детоксикації. За рахунок антиоксидантного впливу солкосерилу досягаються мембрано- та цитопротекторні ефекти, які перешкоджають руйнуванню клітинних мембран, внутрішньоклітинних структур, запобігають необоротним ушкодженням клітин. Поєднання солкосерилу з іншим нейропротектором (пірацетамом) має аддитивний (додатковий) метаболічний та нейротрофічний ефект. Покращення обміну тканини мозку вторинно сприяє поліпшенню гемодинаміки і підвищує якість лікування. Ефективність терапевтичної дії виявляється у разі введення солкосерилу дозою не менше 10 мл, а пірацетаму - 5 мл. Але призначення великих доз (солкосерил >20 мл та пірацетам > 10 мл) може викликати у хворого токсикоалергічну реакцію. Протягом доби після введення у крові міститься достатня концентрація цих препаратів, тому рекомендовано їх одноразове введення. У разі легких форм інсульту стійкого терапевтичного ефекту після введення ноотропних засобів (солкосерил, пірацетам) досягають протягом 7 днів, а у разі середніх і тяжких форм - 10 днів, що визначає термін введення цих препаратів.

Для боротьби з набряком, який часто ускладнює перебіг інсульту у разі ГТ інфаркту мозку, застосовують осмотичний діуретик (розчин маніту) або вазоактивний препарат (еуфілін). Доза більше 100 мл гіперосмолярного розчину препарату підвищує осмотичний тиск плазми і сприяє виходу рідини з тканини мозку у судинне русло. Протинабрякового ефекту досягають і у разі введення щонайменше 5 мл 2,4% розчину еуфіліну, за рахунок його вазоактивної та сечогінної дії. Введення більше 200 мл розчину маніту загрожує розвитком метаболічного ацидозу та ниркової недостатності, а призначення більше 10 мл еуфіліну - виникненням синдрому обкрадання.

У разі поєднання інфаркту мозку з геморагією на відстані (інтрапаренхіматозною або субарахноїдальною) до вищеописаної комбінації препаратів додають антифібринолітичний засіб (ε-амінокапронову кислоту). Блокуючи активатори плазміногену, препарат знижує фібринолітичну активність плазми, припиняє крововилив та запобігає його відновленню. Пригнічення калікреїн-кінінової системи попереджає розвиток набряку тканини мозку, пошкодження судинної стінки і виникнення мікрогеморагії у інших відділах головного мозку. Ефект спостерігається у разі застосування не менше 50мл препарату. Для попередження тромботичних ускладнень внаслідок гальмування фібринолізу 5% розчин препарату вводять у дозі не більше 70мл і призначають антикоагулянтний засіб (гепарин) в малих дозах. Для підтримання рівноваги між коагулятивною та фібринолітичною ланками гемостазу достатнім є введення 2,5 тисяч ОД гепарину. У разі вираженої гіперкоагуляції призначають до 5 тисяч ОД гепарину. Застосування більших доз може стимулювати крововилив. Підшкірне введення препарату створює депо гепарину, завдяки чому продовжується тривалість його дії до 8-12 годин. Тому препарат вводять 2-3 рази на добу. У разі значного відхилення показників фібринолізу та масивного крововиливу антифібринолітичний засіб вводять протягом 7 днів. Тривалість призначення менше 5 днів може супроводжуватись компенсаторним посиленням фібринолізу після виведення препарату з крові, що сприяє геморагії.

Приклад 1. Хворий Я., 69 років, № історії хвороби 3207753, госпіталізований до клініки 18.03.99 у тяжкому стані. Крім вираженої вогнищевої неврологічної симптоматики, відзначалось психомоторне збудження і спостерігався напад генералізованих клоніко-тонічних судом з втратою свідомості та самовільним сечовипусканням. Для уточнення типу гострого порушення мозкового кровообігу було проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку. Це нейрорентгенологічне дослідження показало кільцеподібне гіперінтенсивне утворення в Т1, що відповідає крововиливу, у межах гіпоінтенсивного вогнища інфаркту лівої вискової частки. Згідно з запропонованою схемою, хворому призначено флогензим 3 табл. тричі на добу

перорально протягом 3,5 тижні, солкосерил 10 мл у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенне крапельне протягом 10 днів, пірацетам 10 мл 20% розчину внутрішньовенне протягом 10 днів, еуфілін 10 мл 2,4% розчину у 10 мл фізіологічного розчину внутрішньовенне повільно струминне 5 днів (до зникнення ознак набряку мозку). Стан хворого покращився після 5 днів лікування. На 12 день значно зменшилась вираженість сенсорних мовних порушень, зберігалась частково моторна афазія, алексія, аграфія, втрата пам'яті на колишні події. Хворого виписано зі стаціонару на 29 день захворювання з практично повним відновленням неврологічних функцій.

Приклад 2. Хвора С., 64 роки, № історії хвороби 3210716, поступила до клініки у тяжкому стані. Вогнищеві симптоми поєднувались з вираженими загальномозовими та менингеальними знаками. Для уточнення характеру ураження проведено МРТ головного мозку, яке виявило вогнище розм'якшення перивентрикулярно біля задніх рогів латеральних шлуночків і вогнища геморагії в області лівої латеральної щілини мозку. Як і в попередньому випадку до схеми лікування входив флогензим 2 таблетки тричі на день перорально протягом 3 тижнів, солкосерил 20мл у 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенне крапельне протягом 7 днів, пірацетам 5мл 20% розчину внутрішньовенно протягом 10 днів, еуфілін 5мл 2,4% розчину у 10мл фізіологічного розчину внутрішньовенне повільно струминне 6 днів (до зникнення ознак набряку мозку), ε-амінокапронову кислоту 60мл 5% розчину внутрішньовенне крапельне та гепарин 2,5 тисяч ОД підшкірне у перипупкову ділянку 2-3 рази на добу протягом 5-7 днів. Після 9 днів захворювання зменшилась вираженість ністагму, динамічної атаксії та пірамідної недостатності. Хвору виписано на 22 день з повним регресом неврологічної симптоматики.

В клініці Неврологічного Центру Центральної міської клінічної лікарні за період 1998-2000 років було проліковано 45 хворих за запропонованим способом. Одержані наступні безпосередні результати: інвалідність – 15,8%, летальність – 22,2%.

За даними авторів способу-прототипу, інвалідність складала 30,8%, летальність 54,6%.

Як видно, запропонований спосіб дозволяє знизити рівень інвалідності та летальності у хворих з ГТ мозкового інфаркту шляхом диференційованого лікування окремих форм ГТ інфаркту мозку.

Список літератури:

1. Pessin M.S., Estol C.J., Lafranchise F., Caplan L.R. Safety of anticoagulation after hemorrhagic infarction // Neurology. - 1993. - Vol. 43, No 7. - P. 1298-1303.

2. Motto C., Ciccone A. Hemorrhage after acute ischemic stroke // Stroke. -1999.-Vol. 30.-P. 761-764.