



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60735 (13) U
(51) МПК
A61B 5/0484 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ АДЕКВАТНОСТІ ДОЗИ НЕЙРОПРОТЕКТОРА

1

2

(21) u201014967

(22) 13.12.2010

(24) 25.06.2011

(46) 25.06.2011, Бюл.№ 12, 2011 р.

(72) ЧЕРНІЙ ТЕТЯНА ВОЛОДИМИРІВНА, АНДРОНОВА ІРИНА АНАТОЛІЙВНА, КУГЛЕР СЕРГІЙ ЄВГЕНОВИЧ

(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб оцінки адекватності дози нейропротектора, що включає введення препарату з наступним

дослідженням реактивності головного мозку, який відрізняється тим, що дослідження головного мозку проводять за допомогою електроенцефалограми (ЕЕГ), й при виявленні другого й третього типів реакції підгруп III 2a, III 3a, II 2a, II 2b і III 2b дозу оцінюють як адекватну, при виявленні першого й третього типів реакції підгруп I 1a, I 1b і III 3b дозу оцінюють як недостатню, а при виявленні другого й третього типу реакції II 1a, II 1b, II 1в, III 1a, III 1b підгруп дозу оцінюють як надлишкову.

Спосіб відноситься до медицини, а саме до неврології та інтенсивної терапії й може бути використаний для оцінки відповіді головного мозку на нейротропний фармакологічний вплив, а також для підбору адекватної дози препарату.

Відомий спосіб перорального застосування нейропротектора у хворих з ішемічним інсультом, узятий нами, як найближчий аналог [1]. Його суть полягає у вивченні відповіді головного мозку на введення нейропротектора шляхом оцінки стану пацієнта з комбінованим використанням неврологічних шкал Ранкина, Бартеля.

Недоліки способу полягають у неможливості об'єктивної оцінки функціонального стану головного мозку у відповідь на фармакологічний вплив, труднощі динамічного спостереження, суб'єктивності оцінки по неврологічних шкалах, оскільки отримані дані відбивають лише ступінь неврологічного дефіциту у конкретного пацієнта.

В основу корисної моделі поставлена задача створення способу оцінки адекватності дози нейропротектора, в якому забезпечується підвищення точності оцінки адекватності дози нейропротектора шляхом оцінки ступеню дезорганізації ЕЕГ.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі оцінки адекватності дози нейропротектора, що включає введення препарату та визначенням реактивності головного мозку, який відрізняється

тим, що дослідження головного мозку проводять за допомогою електроенцефалограми (ЕЕГ), й при виявленні другого й третього типів реакції підгруп III 2a, III 3a, II 2a, II 2b і III 2b дозу оцінюють як адекватну, при виявленні першого й третього типів реакції підгруп I 1a, I 1b і III 3b дозу оцінюють як недостатню, а при виявленні другого й третього типу реакції II 1a, II 1b, II 1в, III 1a, III 1b підгруп дозу оцінюють як надлишкову.

Після дослідження реакцій ЕЕГ у відповідь на введення нейротропного препарату емпірично було виділено 3 типи (6 груп і 13 підгруп) реакцій ЦНС на фармакологічний вплив - введення нейропротектора, зроблена стандартна визначальна таблиця (див. табл. 1). Використовуючи отриману класифікацію, визначають критерії вибору оптимальної дози препарату.

Спосіб здійснюється таким чином: пацієнтові накладають чашкові хлорсрібні електроди на волосисту частину голови, відповідно до міжнародної системи "10-20" у положення Fp1, Fp2, C3, C4, O1, O2, T3, T4. Застосовують монополярне відведення біопотенціалів з референтним електродом на мочі іпсилатерального вуха.

Реєструють біопотенціали мозку за допомогою нейрофізіологічного комплексу, що складається з наступних компонентів: 8-канального електроенцефалографа фірми Medico; персонального

(19) UA (11) 60735 (13) U

комп'ютера IBM PC AT з аналогово-цифровим перетворювачем; спеціального програмного забезпечення, до складу якого входять функції швидкого перетворення Фур'є. Вивчають показники абсолютної потужності (АМ, мкВ/√Гц) для - (0,5-4Гц), - (5-7Гц), - (8-12Гц), 1-(9-11Гц), 1-(13-20Гц), 2-(20-30Гц) частотних діапазонів ЭЭГ. Реактивність мозку оцінюють по зміні показників абсолютної спектральної потужності по формулі 1.

Формула 1

$$\left(\frac{\text{Фоновий показник АМ "після введення"} \times 100}{\text{Фоновий показник АМ "до введення"}} \right) - 100 \%$$

Потім, знаючи зміни показників абсолютної спектральної потужності по визначальній таблиці встановлюють тип, групу й підгрупу реакції ЦНС на фармакологічний вплив - введення нейропротектора, оцінюють адекватність дози застосовуваного нейропротектора. При виявленні другого й третього типів реакції наступних підгруп: II 2а, II 2б, III 2а, III 3а, і III 2б дозу оцінюють, як адекватну, при виявленні першого й третього типів реакції підгруп I 1б і III 3б дозу рекомендують підвищувати, а при виявленні другого типу реакції II 1а, II 1б, II 1в, III 1а, III 1б підгруп дозу рекомендують зменшувати.

Наводимо конкретний приклад: у хворого С., 57 років (№ історії хвороби 8635), з діагнозом гостре порушення мозкового кровообігу, ішемічний інсульт у басейні правої середньомозкової артерії запис ЕЕГ проводили двічі - за 30хв. до початку й через 30хв. після закінчення внутрішньовенного краплинного введення 15мол тіоцетама. При розшифровці обох електроенцефалограм візуально відбирали найбільш представницькі ділянки безартефактної ЕЕГ, тривалістю в 4 секунди. Здійсню-

вали формалізовану оцінку ЕЕГ по засобу Е.А.Жирмунської, В.С.Лосева [2] у результаті чого обом ЕЕГ була привласнена 16 група, IV типу й С класу. Проводили топографічне картирування обраних ділянок ЕЕГ за методикою "Brain Mapping".

Обчислювали спектри абсолютної потужності (мкВ/√Гц) для частотних діапазонів ЕЕГ, записаної до введення нейротропного препарату, у правої і лівої півкулях: δ (0,5-4Гц) праворуч = 11,9, ліворуч = 7,9; θ (5-7Гц) праворуч = 12,4, ліворуч = 9,7; α (8-12Гц) праворуч = 6,5, ліворуч = 4,7; α1 (9-11Гц) праворуч = 4,7, ліворуч = 7,5; β1 (13-20Гц) праворуч = 2,5, ліворуч = 2,2; β2 (20-30Гц) праворуч = 1,3, ліворуч = 1,5; сумарна потужність у діапазоні від 0,5 до 30 Гц праворуч = 34,7, ліворуч = 26,0.

Потім обчислювали спектри абсолютної потужності (мкВ/√Гц) для частотних діапазонів ЕЕГ, записаної через 30 хв. після введення нейротропного препарату, у правому і лівому півкулях δ (0,5-4Гц) праворуч = 15,8, ліворуч = 15,2; θ (5-7Гц) праворуч = 16,2, ліворуч = 15,1; α (8-12Гц) праворуч = 6,3, ліворуч = 3,2; α1 (9-11Гц) праворуч = 4,8, ліворуч = 6,2; β1 (13-20Гц) праворуч = 2,8, ліворуч = 2,9; β2 (20-30Гц) праворуч = 1,7, ліворуч = 2,3; сумарна потужність у діапазоні від 0,5 до 30Гц праворуч = 42,9, ліворуч = 40,8.

Використовуючи формулу 1, обчислювали реактивність - зміни, що виражені у відсотках, значень абсолютної спектральної потужності для перерахованих вище частотних діапазонів ЕЕГ до й після введення препарату.

Таблиця 1

Зміни показників абсолютної спектральної потужності частотних діапазонів ЕЕГ у лівій (інтактній) півкулі у відповідь на введення 15мл Тіоцетама

	Сумарна АМ (0,5-30Гц)	δ (0,5-4Гц)	θ (5-7Гц)	α (8-12Гц)	α1 (9-11Гц)	β1 (13-20Гц)	β2 (20-30Гц)
ЕЕГ «до»	26,005	7,709	9,741	6,575	7,557	2,205	1,556
ЕЕГ «після»	40,767	15,16	15,105	6,341	6,213	2,921	2,375
Зміни в %	56,77	96,65	55,1	8,59	-17,78	32,47	52,63

Таблиця 2

Зміни показників абсолютної спектральної потужності частотних діапазонів ЕЕГ у правій (інтактній) півкулі у відповідь на введення 15мл Тіоцетама

	Сумарна АМ (0,5-30Гц)	δ (0,5-4Гц)	θ (5-7Гц)	α (8-12Гц)	α1 (9-11Гц)	β1 (13-20Гц)	β2 (20-30Гц)
ЕЕГ «до»	11,945	12,403	4,794	4,698	2,505	1,264	34,692
ЕЕГ «після»	15,833	16,155	5,206	4,78	2,8	1,724	42,853
Зміни в %	23,52	32,55	30,25	-3,55	1,745	11,78	36,39

Таблиця 3

Типи реакцій ЕЕГ, що виявлені при змінах реактивності ЦНС у відповідь на фармакологічний вплив

Тип ЕЕГ, підгрупа	АМ, мкВ/√Гц δ-(1-4Гц)	АМ, мкВ/√Гц θ-(5-7Гц)	АМ, мкВ/√Гц α-(8-12Гц)	АМ, мкВ/√Гц α1-(9-11Гц)	АМ, мкВ/√Гц β1-(13-20Гц)	АМ, мкВ/√Гц β2-(20-30Гц)	АМ, мкВ/√Гц сумарна
I тип							
1а підгрупа	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
1б підгрупа	↑, Δ≤20%	↔	↑, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	↔	Т, Δ≤20%
II тип							
1а підгрупа	↑↑, Δ>20%	↑↑, Δ>20%	↑, Δ>20%	↑↑, Δ>20%	↑, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	ТТ, Δ>20%
1б підгрупа	↑↑, Δ>20%	↑, Δ>20%	↔	↔	↑, Δ>20%	↑↑, Δ>20%	Т, Δ>20%
1в підгрупа	↑, Δ>20%	↑, Δ>20%	↑↑, Δ>20%	↑↑, Δ>20%	↑↑, Δ>20%	↑, Δ>20%	Т, Δ>20%
2а підгрупа	↓↓, Δ>20%	↓↓, Δ>20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	4, Δ>20%
2б підгрупа	↓, Δ>20%	↓, Δ>20%	↓, Δ>20%	↓, Δ>20%	↓, Δ>20%	↓↓, Δ>20%	4, Δ>20%
III тип							
1а підгрупа	↑, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ>20%	↓, Δ>20%	↓, Δ≤20%	↔
1б підгрупа	↑, Δ>20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↑, Δ>20%	↑, Δ>20%	↔
2а підгрупа	↓, Δ>20%	↓, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	↔
2б підгрупа	↓, Δ≤20%	↔	↑, Δ>20%	↑, Δ>20%	↔	↓, Δ≤20%	↔
3а підгрупа	↑, Δ≤20%	↑, Δ≤20%	↓, Δ>20%	↓, Δ>20%	↓, Δ≤20%	↑, Δ>20%	↔
3б підгрупа	↓, Δ>20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↓, Δ≤20%	↔	↑, Δ>20%	↔

Умовні скорочення:

↑↑ - підвищення АМ, мкВ/√Гц,

↑ - помірне підвищення АМ, мкВ/√Гц,

↓↓ - зменшення АМ, мкВ/√Гц,

↓ - помірне зменшення АМ, мкВ/√Гц,

Δ≤20% - зміна АМ, мкВ/√Гц в пределах 20% - тенденції,

Δ>20% - зміна АМ, мкВ/√Гц более 20% - тенденції,

↔ - відсутність змін АМ, мкВ/√Гц.

Потім по визначальній таблиці визначали тип і підгрупу реакції ЦНС у відповідь на введення нейротропного препарату. З таблиць видно, що зміна ЕЕГ-патерна в ліві і праві півкулях хворого С. відноситься до другого типу II 1б підгрупи реакції ЦНС, тому дозу, що вводиться нейротропного препарату варто зменшити.

По даному способі в 86 хворих з неврологічними розладами, обумовленими критичними станами, внаслідок перенесеного ішемічного інсульту, черепно-мозкової травми, визначалася адекватність дози нейропротектора, що вводиться. Це дозволило поліпшити результати лікування.

Переваги запропонованого способу: запропонований спосіб дозволяє кількісно оцінити ступінь

дезорганізації ЕЕГ, класифікувати відповідь головного мозку на фармакологічний вплив, і як наслідок, визначити адекватність призначеної дози нейропротектора, з наступною можливістю корекції терапії.

Джерела інформації, прийняті в увагу.

1) Пероральне застосування Цитиколина у хворих з гострим ішемічним інсультом. Антони Давалос, Хосе Кастилло й ін. - Аналіз сукупності даних клінічного дослідження з окремих пацієнтів. - 2008.

2) Жирмунська Е.А., Лосев В.С. Системи опису й класифікація електроенцефалограм людини. - М.: Наука, 1984. - 79 с.