

Винахід, що заявляється, відноситься до медицини, а саме до неврології і може бути застосований для лікування ішемічного інсульту головного мозку, який виник у пацієнтів, хворих на цукровий діабет або супроводжується стресовою гіперглікемією.

На сьогодні в Україні значна увага надається розробці та впровадженню нових методів лікування гострих порушень мозкового кровообігу. Найпоширенішою їх формою є ішемічний інсульт, який зустрічається в 5 разів частіше, ніж первинний інтракраніальний крововилив [1]. Одним із факторів, що обтяжують перебіг, підвищують летальність та обумовлюють недостатнє відновлення втрачених функцій, є гіперглікемія, що реєструється приблизно у 1/5 хворих в гострій фазі ішемічного інсульту [5].

Відома значна кількість способів лікування ішемічного інсульту головного мозку. Більшість з них передбачають: 1) своєчасне та адекватне відновлення кровотоку в зоні ішемічного порушення; 2) корекцію реологічних і коагуляційних властивостей крові, порушення мікроциркуляції та колатерального кровообігу; 3) запобігання каскадних порушень церебрального метаболізму на різних етапах формування інфаркту мозку; 4) зменшення розмірів необоротного ураження мозку; 5) підвищення порогу стійкості мозкової тканини до гіпоксії та ішемії. Однак до цього часу не існує чіткої, ефективної та безпечної схеми лікування, направленої на корекцію гіперглікемії в гострій фазі мозкового інсульту. В той час, як гіперглікемія справляє цілу низку неблагоприятних впливів на перебіг мозкового інсульту, а саме: 1) здійснює прямий токсичний вплив на ішемічну тканину (2, 3, 4, 7); 2) порушує ендотелію залежну вазодилатацію (7); 3) викликає розрив гематоенцефалічного бар'єру (3) та сприяє геморагічній трансформації вогнища ішемії (4). Саме тому були розроблені способи лікування гіперглікемії в гострій фазі ішемічного інсульту за допомогою внутрішньовенного крапельного введення інсуліну короткої дії.

Найближчим способом лікування гіперглікемії в гострій фазі ішемічного інсульту, обраним за прототип (6), є спосіб, який включає внутрішньовенне крапельне введення розчину інсуліну в складі суміші: 500 мл 10% глюкози, 20 ммоль KCl та 16 одиниць інсуліну короткої дії. Ця суміш вводиться одразу після поступлення хворого в стаціонар та верифікації в нього мозкового інсульту і виявлення гіперглікемії. Інфузія продовжується безперервно, протягом перших 24 годин перебування в стаціонарі, зі швидкістю 100 мл/годину. По закінченні переходять до традиційної терапії. В наведеного способу є кілька істотних недоліків. За даною схемою хворому вводять 2400 мл 10% глюкози за добу і велику частину інсуліну використовують на утилізацію цієї глюкози. За наведеною схемою не враховують ступінь гіперглікемії, і всім хворим вводять однакову дозу інсуліну. Інфузія продовжується безперервно 24 години і вимагає постійного нагляду медичного персоналу та погодинного контролю рівня глюкози у крові.

Задача винаходу, що вирішується, полягає в нормалізації рівня глюкози у крові в гострій фазі ішемічного інсульту, зменшенні накопичення лактату та внутрішньоклітинного ацидозу у зоні ішемії внаслідок анаеробного метаболізму глюкози у мозковій тканині, в запобіганні посилення переокислення ліпідів і утворення вільних радикалів в зоні ішемічної напівтіні у хворих на ішемічний інсульт з супутньою гіперглікемією.

Технічним результатом є підвищення ефективності лікування ішемічного інсульту головного мозку у хворих на цукровий діабет та зі стресовою гіперглікемією, зменшення летальності та покращення відновлення втрачених функцій.

Поставлена задача досягається тим, що у відомому способі, який передбачає внутрішньовенне крапельне введення розчину інсуліну короткої дії, згідно винаходу, додатково призначають: 400 мл 0,9% NaCl, 10 мл 2,4% еуфіліну, 40 мл 3% KCl, зі швидкістю 100 мл/годину протягом 4 годин. Рівень глюкози у крові визначають перед та після проведення інфузії та через 8 годин після закінчення інфузії, якщо рівень глюкози залишається >7,0 ммоль/л інфузію повторюють. Після нормалізації рівня глюкози продовжують інтенсивну терапію ішемічного інсульту.

Перевагами такого способу є: 1) корекція рівня глюкози у крові з урахуванням ступеню гіперглікемії; 2) спосіб не вимагає цілодобового нагляду медичного персоналу, тому може проводитись в неврологічних відділеннях широкого профілю, де відсутня реанімаційна зала. Нормалізація рівня глюкози в крові сприятиме покращенню клінічного перебігу ішемічного інсульту, зниженню смертності та прискорить відновлення втрачених функцій.

Спосіб здійснюється наступним чином.

Після поступлення хворого до стаціонару та діагностування в нього ішемічного інсульту головного мозку і виявлення гіперглікемії (рівень глюкози в цільній крові >7,0 ммоль/л) проводять внутрішньовенне крапельне введення інфузату в складі: 400 мл 0,9% NaCl, 40 мл 3% KCl, 10 мл 2,4% еуфіліну та інсуліну короткої дії в дозі, яка відповідає ступеню гіперглікемії. У разі рівня глюкози в цільній крові в межах від 7,0 до 9,9 ммоль/л додаємо 4 Од інсуліну; 10,0-12,9 ммоль/л - 6 Од інсуліну; 13,0-15,9 ммоль/л - 8 Од інсуліну; >16 ммоль/л - додаємо 10 Од інсуліну, інфузія проводиться зі швидкістю 100 мл/годину протягом 4 годин. Рівень глюкози у крові визначають безпосередньо перед проведенням інфузії, по її закінченню та через 8 годин після її закінчення. Якщо останній показник залишається >7,0 ммоль/л, інфузію повторюють за вище наведеним принципом. Після нормалізації рівня глюкози у крові переходять до традиційної інфузійної терапії. Одночасно, з перших годин перебування хворого у стаціонарі, призначають: магнію сульфат 25% - 5,0 розведений в NaCl 0,9% - 15,0 - внутрішньовенне струминно, пірацетам 20% - 5,0 - в/в струминно на фізіологічному розчині, аспірин 325 мг - 1 р/д в перші 2 доби, далі по 100 мг 1 р/д та токоферолу ацетат (вітамін Е) - 1,0 в/м 1 р/д.

Приклади конкретного виконання способу.

Хвора Д., 52 роки, історія хвороби №3216369, мешканець міста Києва, була доставлена до неврологічного центру ЦМКЛ каретою швидкої допомоги 09.05.03 р., в першій годині ночі. Скаржилась на двоїння в очах, слабкість та оніміння в правій руці, загальну слабкість, підвищення артеріального тиску до 180/110 мм. рт. ст.. Захворіла 08.05.03 приблизно о другій годині дня. Спочатку виникло оніміння в правій руці, пізніше з'явилась її слабкість та двоїння в очах. Хворіє на гіпертонічну хворобу II ст. СН 0, систематично не лікується. Два місяці тому в хворі було діагностовано цукровий діабет II типу, середнього ступеню важкості та призначено манініл по 0,00025 (1/2 таблетки) один раз на добу, вранці. Після проведення клінічного неврологічного та лабораторно-інструментального обстеження хворої, консультації суміжних спеціалістів (кардіолог, окуліст) було встановлено діагноз: ішемічний інсульт в судинах вертебрально-базиллярного басейну з альтернуючим синдромом Вебера на тлі гіпертонічної хвороби II ст. СН-0, цукровий діабет II типу, середнього ступеню важкості. При поступленні: розходячися косоглядом за рахунок лівого ока, помірний центральний парез VII пари ЧМН праворуч, центральний помірний правобічний геміпарез та гіпестезія шкіри правої руки за центральним типом, праворуч позитивний рефлекс Бабінського. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (USA; Liden et al., 1994) становила

10 балів, що відповідає порушенням середнього ступеню тяжкості. Порушення свідомості не було - 15 балів за шкалою Глазго (G.Teasdale, B.Lennet, 1974). Артеріальний тиск становив 180/110 мм. рт. ст. Також було виявлено гіперглікемію - рівень глюкози в цільній крові становив 13,7 ммоль/л. За допомогою гіпотензивних препаратів було знижено АТ до 160/90 мм. рт. ст. та виконано внутрішньовенне крапельне введення розчину: 400 мл 0,9% NaCl, 40 мл 3% KCl, 10 мл 2,4% еуфіліну та 8 Од інсуліну короткої дії. Інфузія проводилась зі швидкістю 100 мл/годину. Одночасно було призначено магнію сульфат 25% - 5,0 розведений в NaCl 0,9% - 5,0 - внутрішньовенно струминно, пірацетам 20% - 5,0 - в/в струминно на фізіологічному розчині, аспірин 325 мг - 1 р/д в перші 2 доби, далі по 100 мг 1 р/д та токоферолу ацетат (вітамін Е) - 1,0 в/м 1 р/д. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 6,6 ммоль/л, а через 8 годин 4,5 ммоль/л. Було досягнуто компенсації рівня глюкози у крові, і хворій призначили традиційну інфузійну терапію та продовжили прийом манітілу по 0,00025 один раз на добу, згідно рекомендації ендокринолога. Під час огляду наступної доби було відмічено позитивну динаміку: зменшилось двоїння в очах та відчуття оніміння в правій руці, "наросла" сила в правих кінцівках. Вираженість неврологічного дефіциту становила 8 балів за шкалою NIHSS, що відповідає порушенням легкого ступеню тяжкості. Через 3 тижні покращився суб'єктивний стан хворої: зникло двоїння в очах та відчуття оніміння в шкірі правої руки, відновились сила в правих кінцівках. При об'єктивному огляді: повністю відновились функція лівого очорухового нерва, регресували чутливі розлади, залишилась правобічна пірамідна недостатність. За шкалою NIHSS, неврологічний дефіцит дорівнював 1 балу. Досягнутий рівень повсякденної життєвої активності - індекс Бартеля (D.W. Bartel, 1965) становив 100 балів, що відповідає повному відновленню неврологічних функцій. Таким чином, внаслідок застосування способу лікування, що заявляється, було досягнуто нормалізації рівня глюкози у крові в гострій фазі ішемічного інсульту і попереджено низку патологічних впливів гіперглікемії на ішемічну тканину головного мозку. Результатом лікування стало повне відновлення неврологічних функцій.

Хвора В., 56 років, історія хвороби №3215838, мешканець міста Києва, була доставлена до неврологічного центру ЦМКЛ каретою швидкої допомоги 03.02.03 р., з приймального відділення НДІ нейрохірургії, де хворій було виконано КТ головного мозку: виявлено вогнище ішемії в лівій скронєво-підкірковій ділянці діаметром 0,5 см. Захворіла приблизно 6 годин тому. На тлі підвищеного АТ до 200/110 мм. рт. ст., порушилась мова, з'явилися слабкість та відчуття оніміння в правих кінцівках, правій половині обличчя та язика, сильний головний біль. Хворіє на гіпертонічну хворобу III ст., ІХС: стенокардію напруги II ФК, дифузний кардіосклероз, СН ІІА., систематично не лікується. Цукровим діабетом не хворіє. Після проведення клінічного неврологічного та лабораторно-інструментального обстеження хворої, консультації суміжних спеціалістів (кардіолог, окуліст) було встановлено діагноз: ішемічний інсульт в басейні лівої середньої мозкової артерії на тлі дисциркуляторної гіпертонічної енцефалопатії III ступеню, гіпертонічна хвороба III ст., ІХС: стенокардія напруги II ФК, дифузний кардіосклероз, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, СН ІІА. При поступленні: елементи сенсорної афазії, центральний парез VII та XII пар ЧМН праворуч, центральний правобічний геміпарез, правобічна гемігіпестезія, праворуч - позитивний рефлекс Бабінського. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (USA; Liden et al., 1994) становила 10 балів, що відповідає порушенням середнього ступеню тяжкості. Свідомість порушена по типу оглушення - 14 балів за шкалою Глазго (G.Teasdale, B.Lennet, 1974). Артеріальний тиск становив 200/110 мм. рт. ст. Також було виявлено гіперглікемію - рівень глюкози в цільній крові становив 10,1 ммоль/л (стресова гіперглікемія). За допомогою гіпотензивних препаратів було знижено АТ до 160/90 мм. рт. ст., та виконано внутрішньовенне крапельне введення розчину в складі: 400 мл 0,9% NaCl, 40 мл 3% KCl, 10 мл 2,4% еуфіліну та 6 Од інсуліну короткої дії. Інфузія проводилась зі швидкістю 100 мл/годину. Одночасно було призначено магнію сульфат 25% - 5,0 розведений в NaCl 0,9% - 15,0 - в/в струминно, пірацетам 20%-5,0 - в/в струминно на фізіологічному розчині, аспірин 325 мг - 1 р/д в перші 2 доби, далі по 100 мг 1 р/д та токоферолу ацетат (вітамін Е) - 1,0 в/м 1р/д. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 5,6 ммоль/л, а через 8 годин 7,7ммоль/л. Хворій повторно провели внутрішньовенне крапельне введення вищенаведеної суміші, однак доза інсуліну була зменшена до 4 Од (згідно рівня глюкози у крові). По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 3,9 ммоль/л, а через 8 годин 4,2 ммоль/л. Було досягнуто компенсації рівня глюкози у крові, і хворій призначили традиційну інфузійну терапію. При огляді наступної доби було відмічено позитивну динаміку: зменшились вираженість афатичних розладів та інтенсивність головного болю, збільшилась сила в правих кінцівках. Вираженість неврологічного дефіциту становила 9 балів за шкалою NIHSS, що відповідає порушенням середнього ступеню тяжкості. Через 3 тижні стан хворої суттєво покращився: пройшов головний біль, покращилась мова, утримувався помірний правобічний геміпарез. За шкалою NIHSS, неврологічний дефіцит дорівнював 6 балам, що відповідає легким неврологічним порушенням. Досягнутий рівень повсякденної життєвої активності - індекс Бартеля (D.W. Bartel, 1965) становив 75 балів, що відповідає помірній інвалідності. Таким чином, внаслідок застосування способу лікування, що заявляється, було досягнуто нормалізації рівня глюкози у крові в гострій фазі ішемічного інсульту і попереджено низку патологічних впливів гіперглікемії на ішемічну тканину головного мозку, покращено перебіг та попереджено тяжку інвалідизацію хворої. Отримано задовільний результат від проведеного лікування.

За способом, що пропонується, було проліковано 25 хворих на базі неврологічного центру ЦМКЛ (відділення цереброваскулярної патології та неврології). У всіх хворих було досягнуто нормалізації рівня глюкози у крові в межах 48 годин після поступлення хворих до стаціонару. Переносимість лікування у всіх хворих була доброю. Випадків гіпоглікемії не було. У одного хворого, за рахунок інсулінорезистентності нормалізації глюкози у крові було досягнуто лише після проведення четвертої інфузії за вище наведеною схемою. У всіх хворих відмічалась позитивна динаміка відновлення втрачених функцій.

Спосіб, що заявляється, дозволяє ефективно та безпечно нормалізувати рівень глюкози у крові в гострій фазі ішемічного інсульту у хворих на цукровий діабет та зі стресовою гіперглікемією, в результаті чого відбувається покращення клінічного перебігу ішемічного інсульту та прискорюється відновлення втрачених функцій.

#### Література:

1. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. Київ. - Наукова думка. - 1999. - 250 С.
2. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and Pao<sub>2</sub> modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. Stroke. 1999; 30: 160-170.
3. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. Stroke. 1993; 24: 111-116.
4. DeCourten-Myers GM, Kleinholz M, Holm P, DeVoe G, Schmitt G, Wagner KR, Myers RE. Hemorrhagic infarct

conversion in experimental stroke. *Ann Emerg Med.* 1992; 21: 121-126.

5. Kent, T. A. V. M. Soukup, and R. H. Fabian. Heterogeneity Affecting Outcome From Acute Stroke Therapy: Making Reperfusion Worse. *Stroke*, October 1, 2001; 32(10): 2318-2327.

6. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke.* 1999; 30: 793-799.

7. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997; 100: 1230-1239.