



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71390

(13) A

(51) 7 A61K31/375

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

(54) СПОСІБ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ГОСТРИМИ ПОРУШЕННЯМИ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ЗА ГЕМОРАГІЧНИМ ТИПОМ

1

2

(21) 20031212604

(22) 26.12.2003

(24) 15.11.2004

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Зозуля Юрій Панасович, Цімейко Орест Андрійович, Сутковой Дем'ян Аврамович, Спасіченко Петро Васильович, Гук Андрій Петрович, Мілковська Ніна Володимирівна, Макарова Тетяна Анатоліївна, Дмитренко Анжела Борисівна, Сутковой Артем Дем'янович

(73) ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА А.П.РОМОДАНОВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

(57) Спосіб антиоксидантної терапії хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу за геморагічним типом, що включає застосування комбінації антиоксидантів, який **відрізняється** тим, що хворому додатково до загальноприйнятої медикаментозної терапії вводять комбінацію антиоксидантних лікарських препаратів вітамін Е та вітамін С за наступною схемою: вітамін Е 30% масляний розчин 1,0в/м 2 рази на добу або у капсулах 0,2г двічі на добу, вітамін С 10% розчин 4,0мл у 15мл ізотонічного розчину 2 рази на добу або у таблетках 0,5г на добу.

Винахід відноситься до медицини, а саме до неврології та нейрохірургії, і призначений для зниження інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) за геморагічним типом.

Одним з провідних патогенетичних механізмів виникнення ушкоджень головного мозку внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом є пошкодження нейронів вільними радикалами, які утворюються внаслідок неконтрольованої ініціації процесів перекисного окислення ліпідів [1].

Відомі численні способи застосування механізмів антиоксидантного захисту, до яких належать ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), низькомолекулярні антиоксиданти, які переривають ланцюгові реакції або нейтралізують вільні радикали (глутатіон, таурин і ін.). Вони розглядаються як природний метод захисту клітин від наслідків окислювального стресу [2].

Вказані способи не забезпечують зменшення інтенсивності перекисного окислення ліпідів протягом перших годин і діб після застосування при ГПМК за геморагічним типом, що призводить до розвитку вторинних ушкоджень головного мозку [3].

Відомий також спосіб антиоксидантного захисту і профілактики вторинних ушкоджень головного

мозку при черепно-мозковій травмі за допомогою внутрішньом'язевого введення α -токоферолу. Токоферол зв'язується із сульфогмістними кислотами фосфоліпідів мембран, може безпосередньо взаємодіяти з радикалами на стадії "обриву" ланцюгів, зменшуючи концентрацію перекисних радикалів. Завдяки активній стабільній формі токоферолу можуть ефективно регулювати швидкість перекисного окислення ліпідів у мембранах [4].

Суттєвим недоліком препарату є те, що він не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр, його антиоксидантна дія обмежується на рівні клітинних мембран, і він не здатний нормалізувати процеси ПОЛ у хворих з ГПМК за геморагічним типом [5, 6].

Задачею винаходу є поліпшення результатів лікування хворих з ГПМК за геморагічним типом шляхом корекції у них процесів ПОЛ.

Вказана задача вирішується тим, що у способі антиоксидантної терапії хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу за геморагічним типом антиоксидантна терапія здійснюється комбінацією антиоксидантних лікарських препаратів віт. Е та віт. С за наступною схемою: (віт. Е 30% масляний розчин 1,0в/м 2 рази на добу (або у капсулах 0,2г двічі на добу) та віт. С 10% розчин 4,0мл у 15мл ізотонічного розчину 2 рази на добу (або у таблетках 0,5г на добу). Тривалість введення препаратів залежить від інтенсивності процесів ПОЛ і вираженості неврологічних розладів та при-

(13) A

(11) 71390

(19) UA

пинається при досягненні стійкого лікувального ефекту за показниками інтенсивності процесів ПОЛ та регресом неврологічної симптоматики.

Застосування зазначеної комбінації лікарських препаратів у хворих із ГПМК за геморагічним типом призводить до нормалізації показників гемодинаміки, зниженню інтенсивності окисних процесів у крові, регресу неврологічної симптоматики, що поліпшує результати лікування.

Спосіб здійснюється таким чином.

Після госпіталізації хворого і оцінки його загального та неврологічного стану з використанням інструментальних методів досліджень за загальноприйнятими стандартними методиками хворому проводиться дослідження інтенсивності процесів ПОЛ, та, за наявності ознак підвищення інтенсивності ПОЛ (за рівнем малонового діальдегіду (МДА) та інтенсивності індукованої хемілюмінесценції (ІХЛ) більш, як на 20% від рівня умовно здорових людей) додатково до загальноприйнятої медикаментозної терапії вводиться комбінація антиоксидантних лікарських препаратів віт. Е та віт. С за наступною схемою: (віт. Е 30% масляний розчин 1,0в/м 2 рази на добу (або у капсулах 0,2г двічі на добу) та віт. С 10% розчин 4,0мл у 15мл ізотонічного розчину 2 рази на добу (або у таблетках 0,5г на добу). Контроль антиоксидантної активності плазми крові проводиться за рівнем МДА та інтенсивністю ІХЛ. Антиоксидантну терапію слід припиняти при зниженні рівня МДА та інтенсивності ІХЛ до 20% від рівня умовно здорових людей.

Приклад 1

Хвора М.С.С. 28 років, госпіталізована у відділення судинної патології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України 13.02.01р. з діагнозом: стан після ГПМК за геморагічним типом.

Неврологічно: свідомість пригнічена по типу оглушення. Оцінка за ШКГ 11 балів, за шкалою Ханта-Хеса 26. Зіниці однакові, фотореакції, корнеальні, черевні рефлекси пригнічені. Сухожилкові рефлекси D>S, пригнічені. Пірамідні стопні рефлекси відсутні. Позитивний менінгеальний синдром. Отоневрологічний огляд - патологічних змін ЛОР-органів немає. Нейроофтальмог - ангіопатія сітківки за гіпертонічним типом. Хворій проведено люмбальну пункцію. Ліквор рожевого кольору, тиск ліквору - 210мм.вод.ст., кількість білка - 0,5г/л, еритроцити 43тис/мм³. За результатами каротидної ангіографії визначається АВМ лівої лобної долі, яка кровопостачається з передньої мозкової артерії. Відтік з АВМ здійснюється у верхній поздовжній синус.

На фоні стандартної медикаментозної терапії (контрікал, етамзілат, дексон, лазікс, глутамінова кислота, вінпоцетин, мілдронат, актовегін, вітамін Е) через 4 години після госпіталізації проведено дослідження інтенсивності ПОЛ: МДА - 2,42мкмоль/мл, ІХЛ - 502імп/с (Норма МДА - 1,33±0,05мкмоль/мл, ІХЛ - 123±12імп/с). Рекомендовано посилити антиоксидантну терапію (комплексом віт. Е 30% масляний розчин 1,0в/м 2 рази на добу, та віт. С 10% розчин 4,0мл у 15мл ізотонічного розчину 2 рази на добу).

Після оперативного втручання (ендоваскулярне виключення АВМ з кровотоку) стан загальний стан хворої незначно поліпшився, неврологічна

симптоматика не змінилася. На 5 добу проведено повторне дослідження інтенсивності процесів ПОЛ за рівнем МДА та інтенсивністю ІХЛ: МДА - 2,21мкмоль/мл, ІХЛ - 341імп/с. Враховуючи підвищений рівень цих показників, рекомендовано продовжувати антиоксидантну терапію.

На 10-у добу стан хворої значно поліпшився у порівнянні з попередніми періодом. Залишилися скарги на періодичний дифузний біль голови, загальна слабкість. Вогнищева неврологічна симптоматика регресувала, хоч і утримувалася анізорефлексія D>S. Менінгеальний синдром регресував. Спостерігалися двосторонні субкортикальні знаки. Дослідження інтенсивності ПОЛ показало, що рівень МДА та інтенсивність ІХЛ є на рівні 18% від показників умовно здорових людей. Рекомендовано припинити антиоксидантну терапію. На 13 добу хвора була виписана на подальше амбулаторне лікування у задовільному стані.

Приклад 2

Хворий Б.Г.С., 53 роки, госпіталізований у відділення судинної патології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України 13.02.01р. з діагнозом: ГПМК за геморагічним типом.

Неврологічно: свідомість пригнічена по типу оглушення. Оцінка за ШКГ 11 балів, за шкалою Ханта-Хеса 2-36. Зіниці D>S, фотореакції, кореальні, черевні рефлекси пригнічені. Сухожилкові рефлекси S>D, пригнічені. Пірамідні стопні рефлекси відсутні. Позитивний менінгеальний синдром. Отоневрологічний огляд - патологічних змін ЛОР-органів немає. Нейроофтальмог - ангіопатія сітківки за гіпертонічним типом. Хворому проведено люмбальну пункцію. Ліквор рожевого кольору, тиск ліквору - 215мм.вод.ст., кількість білка - 0,6г/л, еритроцити 47тис/мм³. На АКТ у правій тім'яній області паравентрикулярно по відношенню до задніх відділів тіла правого шлуночка - гіподенсивне вогнище 13-21едН д. 1,5см. Серединні структури не зміщені, III і бокові шлуночки розширені до 1,7-1,8см, більше правий, погано диференціюються конвексимальні під павутинні простори. За даними каротидної ангіографії визначається МА супракліноїдної частини ВСА справа д. 4-5мм, на широкій шийці, дно направлено донизу і дозадку МА СМА (ділянка М1) д. 3мм, на широкій шийці. Визначається АВМ лівої лобної долі, яка кровопостачається з передньої мозкової артерії. Відтік з АВМ здійснюється у верхній поздовжній синус.

На фоні стандартної медикаментозної терапії (контрікал, етамзілат, дексон, лазікс, глутамінова кислота, вінпоцетин, мілдронат, актовегін, вітамін Е) через 2 години після госпіталізації проведено дослідження інтенсивності ПОЛ: МДА - 1,92мкмоль/мл, ІХЛ - 248імп/с (Норма МДА - 1,33±0,05мкмоль/мл, ІХЛ - 123±12імп/с). Рекомендовано посилити антиоксидантну терапію (віт. Е у капсулах 0,2г двічі на добу та віт. С у таблетках 0,5г на добу).

Після проведеного оперативного втручання (мікрохірургічне виключення МА супракліноїдної частини ВСА, укріплення МА СМА. Перфорація кінцевої пластинки) стан хворого незначно поліпшився, хоча показники інтенсивності ПОЛ залишались значно підвищеними (МДА - 2,04мкмоль/мл, ІХЛ - 259імп/с (Норма МДА - 1,33±0,05мкмоль/мл,

ІХЛ - $123 \pm 12 \text{ мп/с}$). Тому антиоксидантна терапія продовжувалась до 15 доби, (показники МДА та ІХЛ на 15-у добу були підвищеними не більше 19% від рівня умовно здорових людей). На 15 добу загальний стан хворого значно поліпшився у порівнянні з попередніми добами. Залишилися скарги на періодичний дифузний біль голови, слабкість. Вогнищева неврологічна симптоматика регресувала, хоч і утримувалася анізорефлексія S>D. Пірамідні патологічні рефлекси не викликалися. Менінгеальний синдром регресував. Спостерігалися двосторонні субкортикальні знаки. Рекомендовано припинити антиоксидантну терапію. Хворий виписаний на подальше амбулаторне лікування у задовільному стані.

Заявлений спосіб дозволяє знизити інтенсивність окисних процесів у крові хворих з ГПМК за геморагічним типом, попередивши таким чином розвиток вторинних ушкоджень головного мозку, прискорити одужання пацієнтів, і може бути застосований у неврологічній та нейрохірургічній практиці для лікування пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу за геморагічним типом у якості ад'ювантної медикаментозної терапії.

Література:

1. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание -М.-2000. -344с.
2. Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы. //Под ред. Е.Г. Педаченко. -К.: Задруга. -1996. -282с.
3. Mechanisms of Secondary Brain Damage in Cerebral Ischemia and Trauma / ed. by A. Baethmann, O. Kempfski, N. Plesnila, and F. Staub. - Springer, Wien New York. -1996. -123p.
4. Волкодав О.В. Клінічні аспекти антиоксидантних порушень та їх корекція у хворих із легкою закритою черепно-мозковою травмою: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.05 /Ін-т нейрохірургії ім. А.П.Ромоданова. -К., 1998. -20с.
5. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -1994. -№10. -С.343-348.
6. Гуляева Н.В., Плотников М.Б., Никонов В.В. Диметилсульфоксид в эксперименте и клинике //Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. -107с.