



УКРАЇНА

(19) UA (11) 21260 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 33/34

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНИХ ТА РЕПЕРФУЗИВНИХ УШКОДЖЕНЬ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНИМ ТА ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТАМИ

1

2

(21) u200608108

(22) 19.07.2006

(24) 15.03.2007

(46) 15.03.2007, Бюл. № 3, 2007 р.

(72) Цімейко Орест Андрійович, Яковенко Леонід Миколайович, Воронов Ігор Васильович, Мороз Володимир Васильович, Долгова Марина Іванівна, Васильєва Ірина Георгіївна, Цюбко Ольга Іванівна, Олексенко Наталія Павлівна, Чопик Наталія Григорівна, Галанта Олена Степанівна, Мельников Олег Ростиславович

(73) ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА АМН УКРАЇНИ

(57) Спосіб лікування ішемічних та реперфузивних ушкоджень у хворих з ішемічним та геморагічним

інсультами шляхом використання антиоксидантної терапії та гіпербаричної оксигенації, який **відрізняється** тим, що додатково визначають рівень церулоплазміну та малонового діальдегіду, якщо значення церулоплазміну нижче норми, а рівень малонового діальдегіду вище норми, то хворим щоденно проводять сеанси гіпербаричної оксигенації в умовах малого надлишкового тиску кисню (0,2 ати) протягом 45 хвилин, після цього внутрішньовенно крапельно вводять церулоплазмін у дозі 1-10мг на кг ваги хворого до нормалізації показників церулоплазміну та малонового діальдегіду.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до неврології та нейрохірургії, і призначена для лікування та профілактики ускладнень у хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу за геморагічним та ішемічними типами.

Одним із провідних патогенетичних механізмів виникнення ушкоджень головного мозку внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу за геморагічним та ішемічним типами є порушення окислювально-антиокислювального балансу у бік активації окислювальних процесів та пригнічення активності компонентів системи антиоксидантного захисту [1, 2]. Внаслідок цього в організмі відбувається неконтрольоване утворення високо реакційноздатних органічних, перекисних та кисневих метаболітів, які, взаємодіючи з біологічними макромолекулами (білками, кислотами, ліпідами), приводять до виникнення структурних та біохімічних порушень, що проявляються на клітинному, тканинному рівнях та організмі в цілому [2, 3].

Відомі численні способи профілактики шляхом застосування механізмів антиоксидантного захисту до яких належать ферменти (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), неферментні антиоксиданти, які переривають ланцюгові реакції або нейтралізують вільні радикали (глутатіон, таурін, α -ліпоева кислота, β -каротин, янтарна кислота, її

солі та ефіри, вітаміни Е, К, С та інші). Вони розглядаються як природний метод захисту клітин від наслідків окислювального стресу [1, 2]. Природним білковим антиоксидантом є церулоплазмін. Церулоплазмін синтезується у печінці, його рівень у крові обумовлений функціональним статусом гіпофізарної системи, молекула церулоплазміну містить 6-8 атомів міді, що становить 96% від усього вмісту міді в організмі, є компонентом β -глобулінової фракції сироватки крові, має здатність каталізувати перенос електронів від окислюваного субстрату на кисень, виявляє антиоксидантні властивості, за його участі відбувається транспорт міді з печінки у клітини. Крім цього, церулоплазмін суміщає у собі властивості внутрішньо- та зовнішньоклітинного фермента супероксиддисмутази [2], є свідчення про його імуномодельючу дію [2]. Виявлені специфічні рецептори церулоплазміну на мембранах еритроцитів та тромбоцитів [2].

Ще одним методом профілактики ушкоджень головного мозку є метод гіпербаричної оксигенації. Для запобігання незворотних уражень мозкової тканини, в результаті дефіциту кисню, вдаються до використання кисню під надлишковим тиском, так званої гіпербаричної оксигенації, де розчинність газу над рідиною прямо пропорційна підви-

(13) U

(11) 21260

(19) UA

щенню надлишкового тиску над цією рідиною. Метод гіпербаричної оксигенації забезпечує цілісність мозкових структур при критичних розладах мозкового кровотоку [4]. Поряд з цим методом застосовується стандартна інфузивна терапія з використанням водорозчинних антиоксидантів та антагоністів кальцію, а також ангіопротектори (кавінтон, вінпацетин, дибазол, папаверин та ін.). При ішемії, гіпоксії та інших патологічних станах іони кальцію можуть надмірно посилювати процеси клітинного метаболізму, підвищувати потребу тканин у кисні та викликати різноманітні деструктивні процеси. За цих умов антагоністи іонів кальцію можуть чинити патогенетичний фармакологічний ефект.

При гострих та хронічних порушеннях мозкового кровотоку патогенетично обумовлено застосування антиоксидантної терапії. До препаратів з антиоксидантною дією відносять: аскорбінову кислоту, вітамін Е, каротин, убіхінон, емоксипін. За умов ішемії викривляється фармакокінетика вищезгаданих препаратів і не досягається очікуваний фармакокінетичний ефект.

Вказані способи не завжди забезпечують нормалізацію інтенсивності перекисного окислення ліпідів при відновленому кровотоці, що виявляється так званими реперфузивними враженнями церебральних структур головного мозку, а також немозковими множинними ушкодженнями функцій з розвитком поліорганної недостатності [5].

Добре вивчена антиоксидантна дія янтарної кислоти, її солей та ефірів, що являють собою універсальний внутрішньоклітинний метаболіт. Виконуючи каталітичну функцію по відношенню до циклу Кребса, янтарна кислота знижує концентрацію лактату, пірувату, цитрату у крові, які накопичуються на ранніх стадіях ішемії. Феномен швидкого окислення янтарної кислоти сукцинатдегідрогеназою, що супроводжується АТФ-залежним відновленням пулу пиримідинових динуклеотидів, отримав назву „монополізації дихального ланцюга“, біологічне значення якого заключається у швидкому ресинтезі АТФ. У нервовій тканині функціонує так званий γ -амінобутиратний шунт. Антиоксидантна дія янтарної кислоти обумовлена її впливом на транспорт медаторних амінокислот, а також зростанням вмісту у мозку γ -аміномасляної кислоти. Янтарна кислота в організмі в цілому нормалізує вміст гістаміну та серотоніну та підвищує мікроциркуляцію в органах і тканинах, насамперед у мозку, не впливаючи на артеріальний тиск та показники роботи серця. Проте антиішемічний ефект янтарної кислоти пов'язаний не тільки з сукцинатдегідрогеназним окисленням, а й з відновленням активності цитохромоксидази. З метою зменшення виразності ішемічних ушкоджень при гострих та хронічних порушеннях мозкового кровотоку набуло широкого використання препарату мексидолу, який за хімічною структурою є сіллю янтарної кислоти. Мексидол має антигіпоксичний та антиоксидантний вплив в умовах ішемічного ураження мозку, позитивно впливає на процеси енергоутворення у клітині, зменшуючи продукцію вільних радикалів та відновлюючи активність ферментів антиоксидантного захисту. Мексидол застосовують парентерально у ампулах по 100мг, у

гостру фазу інсульту його доза у перші 3 доби становить 300мг 3-6 рази на добу. У подальшому доза препарату зменшується до 100-200мг 2-3 рази на добу. Курс лікування складає 3 тижні.

Висока активність янтарної кислоти знайшла застосування у дезінтоксикаційному розчині „Реамберин 1,5% для інфузій“ до складу якого входять: активна речовина - змішана натрій N-метилглюкамінова сіль янтарної кислоти, що складає 1,5% розчин янтарної кислоти, мікроелементи в оптимальних концентраціях (магнію хлориду 0,012%, калію хлориду 0,03% та натрію хлориду 0,6% в інфузивній формі 400мл розчину у флаконі). Препарат має виражену антигіпоксичну та антиоксидантну дію. У комплексі терапії хворих поліорганної недостатності 1,5% розчин реамберину використовують у добовій дозі 400-800мл розчину зі швидкістю 20-30 крапель за хвилину протягом 5-7 діб.

Відомий також спосіб профілактики ішемічних та реперфузивних ушкоджень у хворих з ішемічним та геморагічним інсультами за допомогою внутрішньом'язевого введення α -токоферолу. Токоферол зв'язується із сульфовмісними кислотами фосfolіпідів 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 [6].

Суттєвим недоліком препарату є те, що інкорпорується у структуру клітинної мембрани, він починає активно виконувати свою роль лише тільки через 18-24 години після введення. Тому при гострих інсультах доцільно використання інших швидкодіючих похідних 3-оксипиридину: манітолу, дибунолу та пробуколу. Крім того, антиоксидантну функцію виконують цинк, селен, вітамін B₆, коензим Q 10.

Одним із високоефективних антиоксидантів, що сприяє активації церебральних, та мультиорганних реституційних механізмів, є препарат актовегін. Препарат виявляє виражену антигіпоксичну дію.

Поряд з використанням фармакологічних препаратів у лікуванні хворих з ішемічним та геморагічним інсультами застосовують метод гіпербаричної оксигенації. За допомогою методу гіпербаричної оксигенації - насичення організму киснем під надлишковим тиском - досягається усунення кисневої недостатності, активізація захисно-приспосувальних реакцій, підвищення енергетичного потенціалу організму. Застосування гіпербаричної оксигенації сприяє покращенню центральної та периферичної гемодинаміки, обмінних процесів та інших. Методика гіпербаричної оксигенації включає в себе лікувальне використання надлишкового тиску кисню у сполученні з антиоксидантами, що здійснюють транспорт електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій (коензим Q10, біофлавоноїд пікногенол).

Задачею корисної моделі є профілактика ушкоджень, поліпшення результатів лікування та покращення якості життя хворих з гострими порушеннями мозкового кровотоку.

Вказана задача вирішується тим, що у способі

лікування ішемічних та реперфузивних ушкоджень у хворих з ішемічним та геморагічним інсультами шляхом використання антиоксидантної терапії та гіпербаричної оксигенації додатково визначають рівень церулоплазміну та малонового діальдегіду та при значенні церулоплазміну нижче норми, а рівні малонового діальдегіду вище норми щоденно проводять сеанси гіпербаричної оксигенації в умовах малого надлишкового тиску кисню (0,2ати) протягом 45 хвилин, після цього внутрішньовенно крапельно вводять церулоплазмін у дозі 1-10мг.кг/ваги хворого до нормалізації показників церулоплазміну та малонового діальдегіду.

Спосіб виконується таким чином.

Після госпіталізації хворого та оцінки його загального та неврологічного стану з використанням інструментальних методів досліджень за загальноприйнятими стандартними методиками хворому додатково визначають рівень церулоплазміну та малонового діальдегіду та при значенні церулоплазміну нижче норми, а рівні малонового діальдегіду вище норми щоденно проводять сеанси гіпербаричної оксигенації в умовах малого надлишкового тиску кисню (0,2ати) протягом 45 хвилин, після цього внутрішньовенно крапельно вводять церулоплазмін у дозі 1-10мг.кг/ваги хворого до нормалізації показників церулоплазміну та малонового діальдегіду. Ефективність застосування препарату „Церулоплазмін” у хворих у критичних станах затверджена [патентом №22022 від 22.02.96] [7]. Кисень, як фармакологічний агент, в умовах ішемії, яка завжди ускладнюється дефіцитом антиоксидантів, може виявитися токсичним і ця токсичність контролюється дослідженнями впливу кисню на серцевий ритм за методом системи Баєвського апаратом математичного аналізу ритму серця (МАРС).

Застосування зазначеної комбінації церулоплазміну та гіпербаричної оксигенації у хворих з ішемічним та геморагічним інсультами призводить до нормалізації показників гемодинаміки, зниженню інтенсивності окисних процесів у крові, регресу неврологічної симптоматики, що поліпшує функціональні результати лікування та покращує якість життя хворих.

Приклад 1

Хворий С.Д.А., 60 років, госпіталізований у відділення судинної патології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України 07.05.1999р. з діагнозом: розрив МА з масивним САК.

Неврологічно: Оцінка за ШКГ 3-4 бали, за шкалою Ханта-Хеса - 5 балів. Отоневрологічний, ЛОР, нейроофтальмологічний огляд - відсутні. Хворому проведено оперативне втручання по життєвим показникам. Оперовано хворого у стані глибокої коми. Хворому видалено внутрішньо-мозкову гематому 40-55мм³. Загальний стан хворого тяжкий. Штучна вентиляція легень проводилася протягом 3 тижнів, застосування стандартної терапії не мало позитивних наслідків. З 2-гої доби лікування хворому було додатково визначено рівень церулоплазміну та малонового діальдегіду. Нормальні фізіологічні значення церулоплазміну та малонового діальдегіду становлять відповідно 0,30-0,60мг/мл та 0,1-0,2мкМоль/мл. Значення

церулоплазміну у хворого було нижче норми і становило - 0,19мг/мл, а рівень малонового діальдегіду значно перевищував норму і становив - 0,56мкМоль/мл. Хворому щоденно проводили сеанси гіпербаричної оксигенації в умовах малого надлишкового тиску кисню (0,2ати) протягом 45 хвилин, після цього внутрішньовенно крапельно вводили церулоплазмін у дозі 1-10мг.кг/ваги хворого до нормалізації показників церулоплазміну та малонового діальдегіду. На 4-ту добу після оперативного втручання контрольна КТ показала відсутність рецидиву крововилив. Магнітно-резонансна томографія показала появу ознак оклюзивної гідроцефалії. Поглиблення порушення свідомості. На 5, 6-у добу спостерігалась поява судинно-стволових порушень. Проведено оперативне втручання - дренування заднього рогу бокового шлуночка. Значення церулоплазміну на 7-му добу становило - 0,26мг/мл, а рівень малонового діальдегіду - 0,15мкМоль/мл, що відповідає нормальним значенням. На 10-у добу діагностовано двосторонню пневмонію, при цьому загальномозкова та вогнищева симптоматика регресувала. З 18-ї доби стан хворого незначно покращився. Подальша важкість стану хворого обумовлювалась наростаючою гідроцефалією, що обумовило проведення вентрикулоперитоніального шунтування. Спостерігалась нормалізація ЛСК та зникла судинна асиметрія. Протягом усього періоду лікування в раціон хворого вводили печінкові паштети. Запропоноване нами лікування шляхом використання гіпербаричної оксигенації та церулоплазміну демонструє нормалізацію судинного тону, що підтверджується доплерографічно. Протягом усього періоду лікування в раціон хворого вводили печінкові паштети. До кінця 3-го місяця лікування у хворого повністю регресувала загальномозкова симптоматика, відновився соматичний статус і його було виписано на подальше відновлювальне лікування. Через 1 рік хворий повернувся до роботи за спеціальністю.

Приклад 2

Хворий М.О.С., 61 року, госпіталізований у відділення судинної патології Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України 23.04.02 з діагнозом: гострий період геморагічного інсульту, САК, інтавентрикулярний крововилив внаслідок кровотечі МА ПМА-ПСА зліва на фоні гіпертонічної хвороби з кризами АТ 240/12мм.рт.ст.

Неврологічно: стан тяжкий, свідомість порушена за типом глибокого спору, за шкалою Ханта-Хеса 3-4 бали. Оцінка за шкалою Ком-Глазго 6-8 балів. Виражена ригідність потиличних м'язів. Очні щілини симетричні, зіниці D=S, фотореакції уповільнені. Правосторонній геміпарез, патологічні стопні знаки справа. Сухожилкові і періостальні рефлексії підвищені, симетричні. Лор не оглядав. Люмбальна пункція не проводилася. За результатами каротидної ангіографії визначили МА ПМА-ПСА, що заповнюється при контрастуванні лівої сонної артерії, артеріальний спазм II-го ступеня полісепментарний. Хворого оперовано в ургентному порядку через 1 добу. Проведено кліпування МА, перфорація кінцевої пластинки. Після операції стан хворого не покращився. На 2-у добу

з'явилась вогнищевість. На 4-у добу хворого переведено у відділення інтенсивної терапії. З 6-ї доби спостерігалось поглиблення вогнищевих симптоматики. Застосування стандартної терапії не мало позитивних наслідків. З 7-ї доби лікування хворому було додатково визначено рівень церулоплазміну та малонового діальдегіду. Значення церулоплазміну становило - 0,33мг/мл, а рівень малинового діальдегіду значно перевищував норму і становив - 0,95мкМоль/мл. Хворому щоденно проводили сеанси гіпербаричної оксигенації в умовах малого надлишкового тиску кисню (0,2ати) протягом 45 хвилин, після цього внутрішньовенно крапельно вводили церулоплазмін у дозі 1-10мг.кг/ваги хворого. З 7, 8-ї доби спостерігалась позитивна динаміка. На 14-у добу значення церулоплазміну становило - 0,27мг/мл, рівень малонового діальдегіду перевищував норму і становив 0,39мкМоль/мл. Загально мозкова симптоматика хворого прогресувала. Через 26 діб у хворого регресували вогнищеві симптоми. На 30-у добу значення церулоплазміну та малонового діальдегіду становили 0,28мг/мл та 0,45мкМоль/мл відповідно. Протягом усього періоду лікування в раціон хворого вводили печінкові паштети. На 34-у добу хворого виписано у задовільному стані для подальшого відновлювального лікування. Хворий повернувся до роботи за спеціальністю.

Заявлений спосіб лікування ішемічних та реперфузивних ушкоджень у хворих з ішемічним та геморагічним інсультами шляхом використання антиоксидантної терапії та гіпербаричної оксигенації збільшує виживання та збереження інтелекту хворих і може бути застосований у неврологічній,

нейрохірургічній, нейрореабілітаційній практиці, нейрореанімації для лікуванні пацієнтів з гострими порушеннями мозкового кровообігу за геморагічним та ішемічним типами у якості ад'ювантної медикаментозної терапії.

Література:

1. Зозуля Ю.А., Барабой В.А.; Сутковой Д.А. Перекичне окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание - М. - 2000. - 344с.
2. Эделева Н.В., Сергеева Т.В., Немцова Е.Р., Щербицкая И.Я., Якубовская Р.И., Остова Н.А. Антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и лечении послеоперационных осложнений у онкологических больных //Анестезиология и реаниматология. -2001. -№5.- С.61-64.
3. Белобродова Н.В., Бачинская Е.Н. //Анестезиология и реаниматология. -2000. -№1. - С.59-66.
4. <http://maxlgb.ru/learn/pfl.html>.
5. Гусев Е.И. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной ишемии мозга //Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, -1999. -Т.99, №2. -С.65-70.
6. 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. акад. А.П. Ромоданова. -К, 1998. -20с.
7. Бердяных Н.К., Эделева Н.В. Метод лечения больных с высоким риском полиорганной недостаточности. Пат. №22022 от 22.02.96 (Украина).