



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59548 (13) A
(51) 7 A61B17/00, A61K31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1

2

(21) 2002075578

(22) 08 07 2002

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Копітько Жанна Володимирівна, Роздільська
Ольга Миколаївна, Григорова Ірина Анатоліївна,
Старчак Олег Андрійович, Рябухіна Наталія
Іванівна(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб лікування судинних порушень головно-
го мозку, який включає призначення індивідуально
підбраного комплексу лікарських засобів з різними
формами їх введення в організм хворого, який
відрізняється тим, що призначають білкові
гідролізати у вигляді ультразвукових інгаляцій

Винахід відноситься до медицини, а саме до способів введення лікарських речовин в організм і може бути використаним для лікування судинних порушень головного мозку.

Лікарські речовини можна вводити природним шляхом і за допомогою різних технічних засобів. У першому випадку транспорт їх до внутрішніх середовищ організму забезпечується фізіологічною транспортною здатністю слизової оболонки і шкіри, у другому - відбувається інвазивно. Шляхи введення лікарських речовин поділяють на енте-
ральний, парентеральний, наскірний (Боголюбов В.М., Улащик В.С. Проблемы оптимизации воз-
действий лечебными физическими факторами // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной
физической культуры. 1982 №3 С.1-6.)

Парентеральний шлях (минаючи травний ка-
нал) переслідує одну мету - швидше і без втрат доставити лікарську речовину до внутрішнього середовища організму або безпосередньо в пато-
логічне вогнище. Наскірний шлях широко вико-
ристовується в дерматології для безпосереднього впливу на патологічний процес. Деякі речовини мають високу ліпофільність, можуть частково про-
никати крізь шкіру, надходити у кров і чинити за-
гальну дію. Втирання у шкіру мазей і ліментів сприяє глибшому проникненню лікарських речовин і надходженню їх у кров. З мазевих основ ланолін, спермацет, і свиначий жир забезпечують глибше проникнення лікарських речовин у шкіру, ніж ва-

зелін, оскільки вони ближчі за складом до ліпідів організму.

Останнім часом розроблено спеціальні фар-
макотерапевтичні системи для надходження лі-
карської речовини крізь шкіру (наприклад нитроглі-
церин) у кров. Це особливі лікарські форми, які
фіксуються клейкою речовиною на шкірі і забезпе-
чують повільне транспортування лікарської рече-
вини, за рахунок чого подовжується її ефект. Вве-
дення лікарських речовин у кон'юнктивальний
мішок, зовнішній слуховий прохід, у порожнину
носа і на слизову оболонку ротової порожнини,
найчастіше представляє місцевий вплив на пато-
логічний процес у відповідних органах (кон'юнк-
тит, отит, риніт, стоматит). Деякі речовини для міс-
цевого застосування мають резорбтивну дію
(наприклад М-холіноблокуючі та антихолінесеразні
засоби при глаукомі). Для отримання резорбтивно-
го антидиуретичного ефекту хворим на цукровий
діабет призначають вдихання через ніс гормона-
льного препарату адіуректину. Введення лікарсь-
ких речовин у порожнину застосовують нечасто. У
черевну порожнину вводять, як правило, антибіо-
тики під час хірургічних операцій. Введення в по-
рожнину суглобів, плеври є доцільним для ліквіда-
ції запальних процесів (артрит, плеврит). Серед
парентеральних шляхів введення лікарських рече-
вин найпоширенішим є ін'єкційний у шкіру, під
шкіру, у м'яз, вену, в артерію, субарахноідальний,
субокулярний, внутрішньокістковий тощо.

(19) UA (11) 59548 (13) A

Введення лікарських речовин під шкіру і внутрішньом'язово використовують із-за неможливості введення речовин через рот або у вену, а також для подовження фармакотерапевтичного ефекту. Повільна абсорбція лікарської речовини дає змогу створювати у підшкірній клітковині або м'язах депо, з якого вона поступово надходить у кров і міститься там у потрібній концентрації. Під шкіру і внутрішньом'язово не слід вводити речовини, які мають значну місцевопідразнювальну дію, оскільки це може спричинити запальні реакції, утворення інфільтратів, некроз. Введення у вену прискорює транспортування лікарських речовин, дає можливість швидко створювати їх максимальну концентрацію. Внутрішньовенне вводять тільки водні стерильні розчини лікарських речовин. Лікарські речовини можна вводити у вену швидко, повільно, струминне і повільно крапельне. Найраціональнішим є крапельне введення розчинів. Введення в артерію дає змогу створювати в ділянці кровопостачання цієї судини високу концентрацію лікарської речовини. Таким чином інколи вводять проти-пухлинні засоби.

Лікарські речовини, які погано проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр, вводять під оболонку мозку - субарахноїдально, субдурально, субокципітально. Так, наприклад, застосовують деякі антибіотики у випадках інфекційного ураження тканин і оболонок головного мозку.

Внутрішньокісткові ін'єкції застосовують для введення великої кількості плазмозамінних рідин (в пухчасту речовину п'яткової кістки).

Ентеральний шлях (усередину) передбачає введення лікарської речовини через різні ділянки травного каналу. У разі приймання під язик (сублінгвально) і за щічно (суббукально) абсорбція починається досить швидко, речовини діють, обминаючи печінковий бар'єр, не вступають в контакт з хлороводневою кислотою шлунка і ферментами травного каналу. Сублінгвально та суббукально призначають швидкодіючі речовини з високою активністю, доза яких є досить низькою, а також речовини, що погано абсорбуються з травного каналу або руйнуються в ньому. Введення лікарських препаратів через рот передбачає проковтування лікарської речовини з подальшим пересуванням її травним каналом. Цей шлях є найпростішим і найзручнішим для хворого, не потребує умов стерильності. Однак лише незначна частина лікарської речовини починає абсорбуватися вже у шлунку. Для більшості лікарських речовин найсприятливішим для абсорбції є слабколушне середовище тонкої кишки, тому при пероральному введенні фармакологічний ефект настає тільки через 35-45 хв. Інколи лікарські речовини вводять дуоденально (через зонд у дванадцятипалу кишку), що дає можливість швидко створити високу концентрацію лікарської речовини в кишці.

У пряму кишку лікарські речовини вводять у вигляді супозиторіїв або клізм. Транспортуючись із прямої кишки, лікарська речовина надходить у кров не через ворітну вену, а системою нижньої порожнистої вени, минаючи печінку. Тому сила фармакологічної дії лікарських речовин і точність дозування введення є вищими, ніж у разі перорального.

Інгаляційний шлях є також фізіологічним природним шляхом введення лікарських речовин (Фармакологія підручник / І.С.Чекман, Н.О.Горчакова, В.А.Туманов та ін., за ред. І.С.Чекмана - К: Вища школа, 2001 -598с). У вигляді аерозолів речовини призначають переважно для отримання місцевого ефекту, хоча більшість речовин, введених таким шляхом, абсорбуються і чинять також резорбтивну (загальну дію). Вдихання газоподібних або дрібнодиспергованих твердих і рідких лікарських речовин (аерозолів) забезпечує майже таке саме швидке надходження їх у кров, як і введення в вену, не є інвазивним, що важливо стосовно дітей, осіб похилого віку і виснажених хворих. Ефектом легко керувати, змінюючи концентрацію речовини у вдихувальному повітрі. Швидкість транспорту залежить від об'єму дихання, площі активної поверхні альвеол, проникності їх стінок, розчинності речовин у ліпідах, іонізації молекул лікарської речовини, інтенсивності течії крові, тощо. Щоб полегшити інгаляційне застосування нелетких розчинів, використовують спеціальні розпилювачі - інгалятори.

Інгаляційний шлях введення медикаментозних препаратів застосовується переважно при захворюваннях бронхо-легеневої системи. Але в останні роки доведена можливість та обґрунтована доцільність застосування інгаляцій кардіоактивних та вазоактивних препаратів у хворих з патологією коронарних та церебральних недостатностей (Роздільська О.М., автореферат дис. докт. мед. наук, Харків, 1993). Порушення кровообігу головного мозку є одним з найбільш важливих медичних і соціальних проблем, оскільки зумовлює високу захворюваність, інвалідність і летальність. До засобів, які використовують при недостатності кровопостачання мозку, належать представники різних фармакологічних груп: міотропі, судинорозширювальні, антагоністи кальцію, антиадренергічні засоби, ангіопротектори, антигіпоксанти, що покращують реологічні властивості крові та ін. Антитромболітичні засоби: антиагреганти (кислота ацетилсаліцилова), антикоагулянти (гепарин, фраксипарин), фібринолітики (стрептолізаза, актилізе). Інгібітори фібринолізу (кислота амінокапронова). Блокатори кальцевих каналів (німодипін, цинаризин). Метилксантини (еуфілін, пентоксифілін, інстенон) та інші міотропі засоби (папверин, но-шпа, дібазол). Препарати барвінку малого (вінпоцетин). Похідні алкалоїдів маткових ріглок (ніцероглін, дигідроерготамін, дигідроерготоксин). Ноотропі засоби (аміналон, пірацетам, пікамилон). Білкові гідролізати (церебралізін, актовегін, солкосеріл).

При цьому кожен із вищеперерахованих засобів, як правило, призначають в індивідуально підбраному комплексі лікарських засобів з різними формами їх введення для забезпечення їх ефективного транспорту в органи - мішені, їх активності з другого боку та профілактики подразнювальної дії лікарських засобів (на слизову оболонку шлунка), шкідливої (на печінку), травматичної (на судини) - з другого боку (Стрелкова Н.І., Физические методы лечения в неврологии - Москва, Медицина, 1983-217с).

Даний спосіб лікування є найбільш близьким

до того, що заявляється, тому його обрано в якості прототипу

Основним недоліком відомих аналогів, в тому числі і прототипу є їх недостатня терапевтична ефективність

У зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладено задачу підвищення терапевтичної ефективності способів лікування судинних порушень головного мозку

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі лікування судинних порушень головного мозку, який включає призначення індивідуально підбраного комплексу лікарських засобів з різними формами ведення цих засобів в організм хворого, згідно з винаходом, білкові гідролізати (наприклад церебралізін, актовегін, солкосеріл) призначають у вигляді ультра-звукових інгаляцій

Інгаляторний шлях введення препарату дає можливість безпосередньо впливати на церебральний кровообіг, мінаючи гематоенцефалічний бар'єр. Ультразвуковий інгалятор забезпечує схоронність хімічної структури препарату, змінюючи при цьому фармакокінетику лікарського засобу. Препарат вводиться досить швидко (як і при парентеральному введенні), але протягом однієї доби затримується в організмі. При цьому відзначається не тільки велика поверхня усмоктування препарату (мале коло кровообігу і церебральний кровообіг), але і його локальна ефективність. Для введення препарату використовується тільки ультразвуковий інгалятор.

Білкові гідролізати обумовлюють блокаду перекисного окислювання ліпідів у біологічних мембранах і звільнення вільних радикалів, підвищують активність антиоксидантної системи організму, гнітять синтез NO (оксиду азоту), звільнення збудливих нейротрансмітерів, таким чином, попереджують розвиток оксидантного стресу та глютаматної нейротоксичності.

Спосіб виконують спідуючим чином. До фізіотерапевтичного відділення хворі направляються після обстеження у клінічних відділеннях. Лікар-фізіотерапевт ретельно ознайомившись з історією хвороби та жалобами хворого призначає лікування фізіотерапевтичними методами. Специфікою захворювань хворих нейрохірургічного та неврологічного відділень є судинні порушення головного мозку. Тому частіше всього призначають білкові гідролізати, які рекомендують вводити інгаляційним шляхом. До 2 або 5мл ліків додають таку ж кількість дистилірованої води. Тривалість процедури від 10 до 15 хвилин. Кількість процедур залежить від стану хворого, початкового діагнозу і може бути від 10 до 15 разів.

Результати й ефективність лікування об'єктивно оцінювалися методом математично-статистичної обробки неврологічних функцій у балах з використанням неврологічних шкал.

- шкала DSS Курцке (Disability Status Scale, 1981),

- шкала EDSS Курцке (Expanded Disability Status Scale, 1983),

- шкала NRS (Neurological Rating Scale, 1984)

- шкала FS Курцке (Functional Systems, 1989)

Бальна система оцінки неврологічних функцій

дає можливість виявити ступінь зміни неврологічних функцій, симптомів захворювання. Ці оцінки неврологічні шкали рекомендовані до використання Європейським Комітетом з вивчення патогенезу і лікування РС (European Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis,ECTRIMS)

Погіршення стану хворого з РС визначається у випадку наростання неврологічних порушень на 1 бал по шкалі DSS і на 0,5-1 бал по шкалі EDSS. Поліпшення визначаються у випадку зменшення індексу неврологічних порушень на 1 бал по шкалах DSS чи EDSS.

По шкалі NRS оцінка ступеня поліпшення неврологічних функцій у хворих із РС визначається таким чином:

- незначне поліпшення - приріст клінічного бала на 1-7 балів,

- помірне поліпшення - на 8-14 балів,

- виражене поліпшення >15 балів.

Нами було досліджено 33 хворих з достовірним РС-21 жінок, 12 чоловіків. Вік початку РС складав у середньому $24,3 \pm 0,5$ роки. До моменту обстеження тривалість захворювання варіювала від 1 до 9 років (у середньому $6,8 \pm 0,5$ роки). У більшості випадків відзначався ремітуючий перебіг захворювання, у 8 - первинно-прогресуючий. Лікування проводилося запропонованим методом у період загострення, так і в період ремісії в сполученні з базовою терапією.

Оцінка результатів лікування приведена в таблиці №1.

Таблиця №1

Оцінна шкала	До лікування в балах	Після лікування в балах	Зміна в балах
Середній показник EDSS	$4,1 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$
Середній показник NRS	$47 \pm 0,5$	$56 \pm 0,5$	$9 \pm 0,5$

Поліпшення клінічного стану спостерігалось в 71% хворих. У більшого числа хворих - 73,5% відзначена стабілізація перебігу захворювання, що швидше за все, є наслідком підсумовування ефектів комбінованого лікування.

Побічні ефекти цього методу були мінімальні. Місцеві реакції на препарати не відзначено. Тільки в двох чоловіків відзначені скарги на зниження настрою, головний біль, запаморочення, коливання артеріального тиску. Приблизно в 50% хворих відзначалося суб'єктивне поліпшення загального самопочуття, причому не залежно від клінічного ефекту.

Спосіб ілюструє спідуючий приклад його клінічного використання.

Хворий К, 34 років, історія хвороби №10357. Надійшов у неврологічне відділення зі скаргами на слабкість та підвищену стомлюваність, шаткість руху, зниження пам'яті. Із анамнезу звісно - хворіє на протязі останніх 6 місяців. Вперше захворів після перенесеної тяжкої черепно-мозкової травми, двічі лікувався, відмічалось незначне поліпшення. В неврологічному статусі - горизонтальний ністагм, з'явлення патологічних реф-

лексів, інтенційний тремор, статична мозочкова атаксія, зниження пам'яті. Після проведеного ґрунтовного обстеження, встановлено діагноз. Наслідки черепно-мозкової травми. Розсіяний склероз, цереброспінальна форма, ремітуючий тип

перебігу. Згідно зі шкалою EDSS стан хворого був оцінений як 3,9 бала, зі шкалою NRS - 49 бала. Після проведеного курсу лікування (інгаляції актовегину, 5мл, кількість процедур №15) відмічалися помірні покращення у неврологічному статусі.