



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77977 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 33/06

A61K 33/14

A61K 38/28

A61P 5/48 (2007.01)

A61P 9/10 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

1

2

(21) 2004042651

(22) 08.04.2004

(24) 15.02.2007

(46) 15.02.2007, Бюл. № 2, 2007 р.

(72) Жебровська Філя Іванівна, Маргітич Віктор Михайлович, Мельник Володимир Степанович, Віничук Степан Мілентійович

(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "ФАРМАК"

(56) UA A63809 15.01.2004

Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Albert 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

(57) Спосіб корекції гіперглікемії в гострому періоді ішемічного інсульту, який передбачає внутрішньо-

венне крапельне введення розчину інсуліну короткої дії, 3 % розчину KCl та 0,9 % розчину NaCl, проведення інфузії зі швидкістю 100 мл/годину, визначення рівня глюкози у крові до та після проведення інфузії та через певний час після закінчення інфузії, причому якщо рівень глюкози залишається більшим за 7,0 ммоль/л, інфузію повторюють, а після нормалізації рівня глюкози продовжують інтенсивну терапію ішемічного інсульту, який **відрізняється** тим, що додатково призначають 25 % розчин сульфату магнію у кількості 10 мл, 3 % розчин KCl призначають у кількості 30 мл, 0,9 % розчин NaCl – у кількості 200 мл, інфузію проводять протягом двох годин, а після закінчення інфузії рівень глюкози у крові визначають через шість годин.

Винахід стосується медицини, зокрема неврології і може бути використаний 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 у п'ять разів частіше, ніж первинний інтракраніальний крововилив (1). Одним із факторів, що обтяжують перебіг, підвищують летальність та обумовлюють недостатнє відновлення втрачених функцій, є гіперглікемія, яка виявляється в 20-43% хворих з гострим інсультом (6, 7).

Відома значна кількість способів лікування ішемічного інсульту головного мозку. Більшість з них передбачають своєчасне та адекватне відновлення кровотоку в зоні ішемічного порушення, корекцію реологічних і коагуляційних властивостей крові, порушення мікроциркуляції та колатераль-

ного кровообігу, запобігання каскадних порушень церебрального метаболізму на різних етапах формування інфаркту мозку, зменшення розмірів необоротного ураження мозку, підвищення порогу стійкості мозкової тканини до гіпоксії та ішемії.

Однак до цього часу не існує чіткої, ефективною та безпечної схеми лікування, направленої на корекцію гіперглікемії в гострій фазі мозкового інсульту. В той час, як гіперглікемія справляє цілу низку не благоприємних впливів на перебіг мозкового інсульту, зокрема здійснює прямий токсичний вплив на ішемічну тканину (3, 4, 5, 8), порушує ендотелій залежну вазодилатацію, викликає розрив гематоенцефалічного бар'єру та сприяє геморагічній трансформації вогнища ішемії. Саме тому були розроблені способи лікування гіперглікемії в гострій фазі ішемічного інсульту за допомогою внутрішньовенного крапельного введення інсуліну короткої дії.

Застосування інсуліну в гострому періоді ішемічного інсульту зменшує кількість глюкози, що

(13) C2

(11) 77977

(19) UA

здатна проникати у паренхіму мозку шляхом дифузії і, тому зменшує вираженість лактат-ацидозу у тканині мозку, сприяє обмеженню поширення ділянки інфаркту мозку внаслідок антикоагулянтної дії препарату, шляхом зниження продукції тромбоксану A<sub>2</sub>, а також зменшує активність інгібітора-1 активатора плазміногену. Водночас інсулін нормалізує іонний склад клітини, шляхом активації поступлення K<sup>+</sup> та пригнічення надходження Na<sup>+</sup> у клітину.

Прототипом до запропонованого способу лікування гіперглікемії в гострій фазі ішемічного інсульту є спосіб (2), який включає внутрішньовенне крапельне введення розчину інсуліну короткої дії та додатково 400мл 0,9% NaCl, 10мл 2.4% еуфіліну, 40мл 3% KCl зі швидкістю 100мл/годину протягом 4 годин, визначення рівня глюкози у крові до та після проведення інфузії, та через 8 годин після закінчення інфузії. Якщо рівень глюкози залишається більшим за 7,0ммоль/л, інфузію повторюють, а після нормалізації рівня глюкози продовжують інтенсивну терапію ішемічного інсульту.

Проте у цьому способі лікування інфузію проводять з 8-ми годинними інтервалами двічі на добу, що збільшує ризик повторного підвищення рівня глюкози у крові.

В основу винаходу поставлене завдання, забезпечити нормалізацію рівня глюкози в крові у гострому періоді ішемічного інсульту, зменшення накопичення лактату та внутрішньоклітинного ацидозу у ділянці ішемії внаслідок анаеробного метаболізму глюкози у мозковій тканині, запобігання посиленню перекидного окислення ліпідів і утворення вільних радикалів в зоні ішемічної напівтіні у хворих на ішемічний інсульт з супутньою гіперглікемією.

Поставлене завдання досягається тим, що у способі управління глікемією в гострому періоді ішемічного інсульту, який передбачає внутрішньовенне крапельне введення розчину інсуліну короткої дії та 0,9% NaCl, проведенням інфузії зі швидкістю 100мл/годину, визначення рівня глюкози у крові перед проведенням інфузії, після та через певний час після закінчення інфузії, причому якщо рівень глюкози залишається більшим за 7,0ммоль/л, інфузію повторюють, а після нормалізації рівня глюкози продовжують інтенсивну терапію ішемічного інсульту, згідно з винаходом додатково призначають 25% сульфат магнію у кількості 10мл, 0,9% NaCl призначають у кількості 200мл, інфузію проводять протягом 2 годин, а після закінчення інфузії рівень глюкози у крові визначають через 6 годин.

Перевагами запропонованого способу над прототипом є скорочення інтервалів між інфузіями, що зменшує ризик повторного підвищення рівня глюкози у крові, надає можливість адекватніше корегувати дозу інсуліну. Нормалізація рівня глюкози в крові сприяє покращенню клінічного перебігу ішемічного інсульту, зниженню смертності та прискорить відновлення втрачених функцій.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Після поступлення хворого до стаціонару та діагностування в нього ішемічного інсульту головного мозку і виявлення гіперглікемії (рівень глюкози в цільній крові >7.0ммоль/л) проводять внут-

рішньовенне крапельне введення інфузату в складі: 200мл 0,9%NaCl, 30мл 3% KCl, 10мл 25% сульфату магнію та інсуліну короткої дії (Фармасуліну Н) в дозі, яка відповідає ступеню гіперглікемії. У разі рівня глюкози в цільній крові в межах від 7,0 до 9,9ммоль/л додаємо 4Од інсуліну; 10,0-12,9ммоль/л - 6Од інсуліну; 13,0-15,9ммоль/л - 8Од інсуліну; >16ммоль/л - додаємо 10Од інсуліну, інфузія проводиться зі швидкістю 100мл/годину протягом 2 годин. Рівень глюкози у крові визначають безпосередньо перед проведенням інфузії, по її закінченню та через 6 годин після її закінчення. Якщо останній показник залишається >7.0ммоль/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: пірацетам 20%-5,0 - в/в струминне на фізіологічному розчині, аспірин 325мг - 1р/д в перші 2 доби, далі по 100мг 1р/д та токоферолу ацетат (вітамін Е) - 1,0 в/м 1р/д.

Приклади конкретного виконання способу.

Хвора Р., 63 роки, історія хвороби №3217055, мешканець міста Києва, була доставлена у супроводі доньки до неврологічного центру ЦМКЛ каретою швидкої допомоги 11.09.03р., о 21 годині 20 хвилин. Зі слів доньки дві години тому у хворої раптово порушилась мова, ослабіли праві кінцівки. Хворіє на гіпертонічну хворобу IIIст. СН II-а, систематично не лікується. Також пацієнтка хворіє цукровим діабетом II типу, середнього ступеню важкості, цукор знижувальних препаратів не приймає. 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 та дисметаболічної енцефалопатії III ступеню, гіпертонічна хвороба III ст., ІХС: дифузний кардіосклероз, СН II-а. Цукровий діабет II типу, середнього ступеню важкості. При поступленні: свідомість порушена по типу сопора, тотальна афазія, помірний центральний парез VII пари ЧМН праворуч, правобічна геміплегія, позитивний рефлекс Бабінського праворуч. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS [USA; Liden et al., 1994] становила 13 балів, що відповідає тяжким порушенням. Артеріальний тиск становив 170/90мм.рт.ст. Також було виявлено гіперглікемію - рівень глюкози в цільній крові становив 20,2ммоль/л. За допомогою гіпотензивних препаратів було знижено АТ до 160/90мм.рт.ст. та виконано внутрішньовенне крапельне введення розчину: 200мл 0,9% NaCl, 30мл 3% KCL, 10мл 25% сульфату магнію та 10Од Фармасуліну Н. Інфузія проводилась зі швидкістю 100мл/годину. Одночасно було призначено пірацетам 20%-5,0 - в/в струминне на фізіологічному розчині, аспірин 325мг-1р/д в перші 2 доби, далі по 100мг 1р/д та токоферолу ацетат (вітамін Е) - 1,0в/м 1р/д. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 11,1ммоль/л, а через 6 годин 13,6ммоль/л. Хворій повторно провели внутрішньовенне крапельне введення вищенаведеної суміші, однак доза Фармасуліну Н була зменшена до 8Од (згідно рівня глюкози у крові). По закінчен-

ню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 6,8ммоль/л, а через 6 годин 10,1ммоль/л. Знову провели наведену інфузію, однак доза Фармасуліну Н була зменшена до 6Од (згідно рівня глюкози у крові). По закінченню інфузії рівень глюкози становив 6,4ммоль/л, а через 6 годин 7,9 ммоль/л. Інфузію повторили, але дозу Фармасуліну Н знову зменшили до 4Од. По закінченню інфузії рівень глюкози становив 5,8ммоль/л, а через 6 годин 7,5ммоль/л. Інфузію повторили з попередньою дозою Фармасуліну Н. По закінченню інфузії рівень глюкози становив 5,4ммоль/л, а через 6 годин 6,3ммоль/л. Було досягнуто компенсації рівня глюкози у крові, і хворій призначили традиційну інфузійну терапію. Хвора була оглянута ендокринологом, який призначив пероральні цукрознижувальні препарати. Під час огляду наступної доби було відмічено позитивну динаміку: відновилась свідомість, зменшилось відчуття оніміння в правій руці. Ще через добу "наросла" сила в правих кінцівках. Вираженість неврологічного дефіциту становила 9 балів за шкалою NIHSS, що відповідає порушенням середнього ступеню тяжкості. Через 3 тижні покращився суб'єктивний стан хворої: зникло відчуття оніміння в шкірі правої руки, покращилась сила в правих кінцівках. При об'єктивному огляді: незначна недостатність VII пари ЧМН праворуч, помірний правобічний геміпарез. За шкалою NIHSS, неврологічний дефіцит дорівнював 7 балів, що відповідає порушенням легкого ступеню. Досягнутий рівень повсякденної життєвої активності - індекс Бартеля [D.W. Bartel, 1965] становив 65 балів, що відповідає помірній інвалідності. Таким чином, внаслідок застосування способу лікування, що заявляється, було досягнуто нормалізації рівня глюкози у крові в гострому періоді ішемічного інсульту і попереджено низку патологічних впливів гіперглікемії на ішемічну тканину головного мозку. Результатом лікування стало покращення відновлення неврологічних функцій.

Хворий Н., 71 рік, історія хвороби №3117216, мешканець міста Кисва, був доставлений до неврологічного центру ЦМКЛ каретою швидкої допомоги 06.10.03р., з дому. Захворів приблизно 10 годин тому. На тлі підвищеного АТ порушилась мова, з'явилися слабкість та відчуття оніміння в правих кінцівках, сильний головний біль. Хворіє на гіпертонічну хворобу III ст., ІХС: стабільну стенокардію II ФК, постінфарктний кардіосклероз (2002), СН IIА, систематично не лікується. Хворіє цукровим діабетом II типу, не систематично приймає цукро знижувальні препарати. У 1992 році переніс ішемічний інсульт з помірним правобічним геміпарезом. Після проведення клінічного неврологічного та лабораторно-інструментального обстеження хворого, 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: стабільна стенокардія II ФК, СН IIА. При поступленні: елементи сенсорної афазії, центральний парез VII та XII пар ЧМН праворуч, центральний правобічний геміпарез, правобічна гемігіпестезія, праворуч - позитивний рефлекс Бабинського. Вираженість неврологічного дефіци-

ту за шкалою NIHSS [USA; Liden et al., 1994] становила 10 балів, що відповідає порушенням середнього ступеню тяжкості. Свідомість не порушена - 15 балів за шкалою Глазго [G.Teasdale, B.Lennet, 1974]. Артеріальний тиск становив 150/100мм.рт.ст. Також було виявлено гіперглікемію - рівень глюкози в цільній крові становив 19.0ммоль/л. Було виконано внутрішньовенне крапельне введення розчину в складі: 200мл 0,9% NaCl, 30мл 3% KCL, 10мл 25% сульфату магнію та 10Од Фармасуліну Н. Інфузія проводилась зі швидкістю 100мл/годину. Одночасно було призначено пірацетам 20%-5,0 - в/в струминне на фізіологічному розчині, аспірин 325мг-1р/д в перші 2 доби, далі по 100мг 1р/д та токоферолу ацетат (вітамін Е) - 1,0в/м 1р/д. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 10,2 ммоль/л, а через 6 годин 10,9ммоль/л. Хворій повторно провели внутрішньовенне крапельне введення вищенаведеної суміші, однак доза Фармасуліну Н була зменшена до 6Од (згідно рівня глюкози у крові). По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 7,2ммоль/л, а через 6 годин 10,4ммоль/л. Повторили внутрішньовенне крапельне введення 6Од Фармасуліну Н. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 7,2ммоль/л, а через 6 годин — він підвищився до 15,6ммоль/л. Інфузію повторили, однак дозу Фармасуліну Н збільшили до 8Од. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 7,5ммоль/л, а через 6 годин 10,4ммоль/л. Повторили внутрішньовенне крапельне введення Фармасуліну Н в дозі 6Од. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 6,2ммоль/л, а через 6 годин 7,9ммоль/л. Інфузію повторили, однак дозу Фармасуліну Н зменшили до 4Од. По закінченню інфузії рівень глюкози в цільній крові становив 5,9ммоль/л, а через 6 годин 6,3ммоль/л. Було досягнуто компенсації рівня глюкози у крові, і хворому призначили традиційну інфузійну терапію. При огляді наступної доби було відмічено позитивну динаміку: зменшилися 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 хворого 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 22 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 на п'яту добу. 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.

Джерела інформації:

1. Віничук С.М. Судинні захворювання нервової системи. Київ. - Наукова думка.-1999. - 250С.

2. Патент України №63809 А, Кл. А61К38/28, публ.2004р.

3. 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.

4. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. Stroke. . 1993; 24: 111-116.

5. DeCourten-Myers GM, Kleinholz M, Holm P, DeVoe G, Schmitt G, Wagner KR, Myers RE. Hemorrhagic infarct conversion in experimental stroke. Ann EmergMed. 1992; 21: 121-126.

6. 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.

7. 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.

8. 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.